



Por un niño sano
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

90
años

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ACCESO ABIERTO

ISSN 0325-0075

Editorial

¿Podremos los médicos recuperar la empatía con los pacientes, que tanto supimos tener?

J. M. Ceriani Cernadas

Comentario editorial

Hacia una nueva cosmovisión epidemiológica

P. R. Justich Zabala

Comentarios

COVID-19. La pandemia y los chicos

M. S. Rodríguez

Variabilidad genética frente a la infección del COVID-19

F. Cammarata-Scalisi, et al.

Artículos originales

Estrés postraumático crónico en madres de prematuros de muy bajo peso nacidos antes de las 32 semanas de gestación

D. C. Rodríguez, et al.

Mortalidad infantil en la Cuenca Matanza Riachuelo.

Comparación con la Ciudad de Buenos Aires, la provincia de Buenos Aires y la Argentina (de 2010 a 2017)

J. Z. Finkelstein, et al.

Fuerza muscular y porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes de la región del Maule, Chile

M. Cossio-Bolaños, et al.

Factores de riesgo de lesión de las arterias coronarias en niños con enfermedad de Kawasaki

J. Duan, et al.

Prevalencia de edema cerebral en pacientes con cetoacidosis diabética

P. González Pannia, et al.

Prevalencia de sensibilidad y alergia al látex en médicos de un programa de residencia de un hospital pediátrico de Buenos Aires

E. F. Laurino, et al.

Comunicación breve

Evaluación de la capacidad funcional en escolares con fisiología de corazón univentricular

C. Ampuero, et al.

Artículos especiales

René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826).

Doscientos años del uso del estetoscopio.

Una breve reseña

A. Donoso F., et al.

Medicina biosemiótica: de una medicina de efectos a una medicina de procesos

C. G. Musso

Actualización

El paciente pediátrico crítico con COVID-19. Puesta al día

P. Taffarel, et al.

Presentación de casos clínicos

Pediatría práctica

Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de los síntomas posquirúrgicos persistentes en la enfermedad de Hirschsprung

A. M. Rocca, et al.

Educación médica

Relevamiento de las residencias de Pediatría en la Argentina

J. B. Dartiguelongue, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?

Eritema *ab igne*

M. Atún, et al.

Artículos seleccionados

Archivos hace 75 años

Ascaridiosis múltiple

A. Segers, et al.

Cartas al editor

SUPLEMENTO 5

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Recomendaciones para la evaluación del tamaño al nacer y del crecimiento posnatal de los recién nacidos prematuros

M. del Pino, et al.

Miembro de la
Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE)
y de la Asociación Internacional de Pediatría (IPA)

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

Dr. Omar Leonardo Tabacco

Vicepresidente 1°

Dr. Rodolfo Pablo Moreno

Vicepresidente 2°

Dra. María Eugenia Cobas

Secretaria General

Dra. Verónica Sabina Giubergia

Prosecretaria General

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

Tesorero

Dr. Miguel Javier Indart De Arza

Secretaria de

Educación Continua

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Secretario de

Actas y Reglamentos

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretario de

Medios y Relaciones Comunitarias

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Secretario de

Relaciones Institucionales

Dr. Manuel Rocca Rivarola

Secretaria de Subcomisiones,

Comités y Grupos de Trabajo

Dra. Rosa Inés Pappolla

Secretaria de

Regiones, Filiales y Delegaciones

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Vocal 1°

Dr. Gonzalo Luis Mariani

Vocal 2°

Dr. Eduardo Federico Cáceres Collantes

Vocal 3°

Dra. Cristina Iris Gatica

Director del Consejo de Publicaciones y Biblioteca:

Dr. José M. Ceriani Cernadas

Producción gráfica

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

4327-1172

ideografica1988@gmail.com

Editor

Dr. José M. Ceriani Cernadas

Editora Asociada

Dra. Norma E. Rossato

Editores Asistentes

Dra. Verónica Aguerre

Dra. Adriana Aguilar

Dr. Pablo Durán

Dr. Fernando Ferrero

Dra. Hebe González Pena

Dr. Conrado Llapur

Dra. Paula Otero

Dra. Susana Rodríguez

Dra. María Elina Serra

Comité Editorial

Dr. Adolfo Aguirre Correa (Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza)

Dr. Luis Alberto Ahumada (Hospital Misericordia Nuevo Siglo, Córdoba)

Dr. Ernesto Alda (Hospital Privado del Sur, Bahía Blanca, Buenos Aires)

Dr. Marcelo Boer (Hospital Ramón Carrillo, Bariloche, Río Negro)

Dra. Miriam Edith Bruno (Hospital General Carlos G. Durand, Ciudad de Buenos Aires)

Dra. Elena Cisaruk de Lanzotti (Instituto del Niño, Rosario, Santa Fe)

Dr. Horacio Federico González (Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata, Buenos Aires)

Dra. Alicia Mistchenko (Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires)

Comité Editorial Internacional

Dr. Fernando Álvarez (Canadá)

Dr. Raúl Bustos (Uruguay)

Dr. Dioclécio Campos Júnior (Brasil)

Dr. José A. Castro-Rodríguez (Chile)

Dr. Horacio S. Falciglia (EE. UU.)

Dr. Pablo Justich (España)

Dra. Susan Niermeyer (EE. UU.)

Dr. Víctor Penchaszadeh (EE. UU.)

Dr. Alberto Roseto (Francia)

Dr. Máximo Vento (España)

Consejo Asesor

Dr. Enrique Abeyá Gilardón

Dr. Ramón Exeni

Dr. Horacio Repetto (†)

Dr. Carlos Wahren

Secretaría: Cecilia Marcos y Analía Lorena Cerracchio

Corrección de estilo: Jezabel Proverbio

**Integrante de la Red SciELO y del Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas.
Indizada en Medline, en Index Medicus Latinoamericano versión Lilacs - CD,
en Science Citation Index Expanded (SCIE) y en Active Embase Journals.**

Reglamento de Publicaciones: <http://www.sap.org.ar/archivos>

Publicación bimestral.

Versión electrónica: <http://www.sap.org.ar/archivos>

Tirada de esta edición: 10 000 ejemplares.

Inscripción Registro de la Propiedad Intelectual: N° 682.782. Registro Nacional de Instituciones: N° 0159.
Inscripción Personas Jurídicas: NC 4029 - Resolución N° 240/63. Inscripción Derecho de Autor N° 869.918.

Los trabajos y opiniones que se publican en *Archivos* son de exclusiva responsabilidad de los autores. Todos los derechos reservados. Los contenidos de los avisos de publicidad son responsabilidad exclusiva del anunciante.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida en ninguna forma y por ningún medio electrónico, mecánico, de fotocopia, grabación u otros, sin autorización previa escrita de la *Sociedad Argentina de Pediatría*.

Secretaría: Av. Coronel Díaz 1971/75 (C1425) Buenos Aires (Argentina).

Telefax: (0054-11) 4821-8612/2318 • E-mail: publicaciones@sap.org.ar • Internet: <http://www.sap.org.ar>

Suscripciones: Anual individual (socios): \$ 900. Instituciones: \$ 2700.

Para exterior: Países limítrofes: USD 70; resto de América Latina: USD 80;
otros países: USD 100 (franqueo incluido).

Forma de pago: • Giro postal o bancario a nombre de: **Sociedad Argentina de Pediatría no a la orden.**
• Débito automático por tarjeta de crédito.
• Pago on line en: <http://www.sap.org.ar>

Editorial

- 298 ¿Podremos los médicos recuperar la empatía con los pacientes, que tanto supimos tener?
José María Ceriani Cernadas

Comentario editorial

- 300 Hacia una nueva cosmovisión epidemiológica
Pablo R. Justich Zabala

Comentarios

- 302 COVID-19. La pandemia y los chicos
M. Susana Rodríguez
- 304 Variabilidad genética frente a la infección del COVID-19
Francisco Cammarata-Scalisi, Antonio Cárdenas Tadich y Michele Callea

Artículos originales

- 306 Estrés postraumático crónico en madres de prematuros de muy bajo peso nacidos antes de las 32 semanas de gestación
Diana C. Rodríguez, José M. Ceriani Cernadas, Paz Abarca, Eleonora Edwards, Luciana Barrueco, Pedro Lesta y Pablo Durán
- 313 Mortalidad infantil en la Cuenca Matanza Riachuelo. Comparación con la Ciudad de Buenos Aires, la provincia de Buenos Aires y la Argentina (de 2010 a 2017)
Juliana Z. Finkelstein, María O. Codebó Ramalho Luz, Lidia E. Feiock, Giselle Della Rosa y Susana García
- 320 Fuerza muscular y porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes de la región del Maule, Chile
Marco Cossio-Bolaños, Rossana Gómez-Campos, Luis Felipe Castelli Correia de Campos, Jose Sulla-Torres, Camilo Urra-Albornoz y Vitor Pires Lopes
- 327 Factores de riesgo de lesión de las arterias coronarias en niños con enfermedad de Kawasaki
Junyan Duan, Huanhuan Jiang y Ming Lu
- 332 Prevalencia de edema cerebral en pacientes con cetoacidosis diabética
Paula González Pannia, Romina Balboa, Rocío Navarro, Milva F. Nocita, Mabel Ferraro y Carla Mannucci
- 337 Prevalencia de sensibilidad y alergia al látex en médicos de un programa de residencia de un hospital pediátrico de Buenos Aires
Eliana F. Laurino, Florencia C. Lynch, Vanesa D. Labanca, Daniela M. Capurro Merea, Cristina M. López Iglesias, Alberto J. Lavrut y Raúl Cínbaro Canella

Comunicación breve

- 343 Evaluación de la capacidad funcional en escolares con fisiología de corazón univentricular
Camila Ampuero, Richard Silva, Paulo Valderrama, Emilio Covarrubias, Patricio Astudillo, Pamela Zelada y Cristian Clavería

Artículos especiales

- e444 René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826). Doscientos años del uso del estetoscopio.
Una breve reseña
Alejandro Donoso F. y Daniela Arriagada S.
- e449 Medicina biosemiótica: de una medicina de efectos a una medicina de procesos
Carlos G. Musso

Actualización

- e454 El paciente pediátrico crítico con COVID-19.
Puesta al día
Pedro Taffarel y Facundo Jorro Barón

Presentación de casos clínicos

e463-e498

Pediatría práctica

- 350 Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de los síntomas posquirúrgicos persistentes en la enfermedad de Hirschsprung
Ana M. Rocca, Mariana Nastri, Siloia Takeda, Daniela Neder, Alejandra Mortarini, Enrique Paz, Silvana Lavorgna, Mariana Bazo y Víctor Dibenedetto

Educación médica

- 358 Relevamiento de las residencias de Pediatría en la Argentina
Juan B. Dartiguelongue, Gonzalo Guiñazú, Lisandro Piñeiro Tripodi y Lucrecia Arpi

¿Cuál es su diagnóstico?

- 366 Eritema *ab igne*
Macarena Atún, María F. Martínez y Pablo N. Affranchino

Artículos seleccionados

- e499 Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

- e507 Ascariidiosis múltiple
Alfredo Segers, Martín F. Ginastera y Adolfo Toce

Cartas al editor

e510-e513

SUPLEMENTO 5

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

- S142 Recomendaciones para la evaluación del tamaño al nacer y del crecimiento posnatal de los recién nacidos prematuros

Mariana del Pino, Ricardo Nieto, Javier Meritano, Rocío Rabosto Moleon, Alicia B. Orden, Liliana Villafaña, Enrique Abeyá Gilardon, Patricia Fernández, Marcela Arimany, Carolina Ascitutto, Aldana Ávila, Sergio Balbiano, Celia Lomuto, Ana Quiroga y Diana Fariña

Editorial (full text in e-version)

- 298 Will physicians be able to recover the empathy we used to have with patients?**
José María Ceriani Cernadas

Editorial comment (full text in e-version)

- 300 Towards a new epidemiological worldview**
Pablo R. Justich Zabala

Comments (full text in e-version)

- 302 COVID-19. The pandemic and the children**
M. Susana Rodríguez
- 304 Genetic variability in the case of COVID-19 infection**
Francisco Cammarata-Scalisi, Antonio Cárdenas Tadich and Michele Callea

Original articles (full text in e-version)

- 306 Chronic post-traumatic stress in mothers of very low birth weight preterm infants born before 32 weeks of gestation**
Diana C. Rodríguez, José M. Ceriani Cernadas, Paz Abarca, Eleonora Edwards, Luciana Barrueco, Pedro Lesta and Pablo Durán
- 313 Infant mortality in the Matanza-Riachuelo River Basin. Comparison with the Autonomous City of Buenos Aires, the province of Buenos Aires, and Argentina (2010-2017)**
Juliana Z. Finkelstein, María O. Codebó Ramalho Luz, Lidia E. Feiock, Giselle Della Rosa and Susana García
- 320 Muscle strength and body fat percentage in children and adolescents from the Maule region, Chile**
Marco Cossio-Bolaños, Rossana Gómez-Campos, Luis Felipe Castelli Correia de Campos, Jose Sullá-Torres, Camilo Urra-Albornoz and Vitor Pires Lopes
- 327 Risk factors for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease**
Junyan Duan, Huanhuan Jiang and Ming Lu
- 332 Prevalence of cerebral edema among diabetic ketoacidosis patients**
Paula González Pannia, Romina Balboa, Rocío Navarro, Milva F. Nocita, Mabel Ferraro and Carla Mannucci
- 337 Prevalence of latex sensitivity and allergy among physicians of a residency program in a children's hospital of Buenos Aires**
Eliana F. Laurino, Florencia C. Lynch, Vanesa D. Labanca, Daniela M. Capurro Merea, Cristina M. López Iglesias, Alberto J. Lavrut and Raúl Címbaro Canella

Brief report (full text in e-version)

- 343 Assessment of functional capacity among students with univentricular heart**
Camila Ampuero, Richard Silva, Paulo Valderrama, Emilio Covarrubias, Patricio Astudillo, Pamela Zelada and Cristian Clavería

Special articles (full text in e-version)

- e444 René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826). Two hundred years of the stethoscope. A brief overview**
Alejandro Donoso F. and Daniela Arriagada S.
- e449 Biosemiotic medicine: From an effect-based medicine to a process-based medicine**
Carlos G. Musso

Review (full text in e-version)

- e454 Critically-ill pediatric patients with COVID-19. An update**
Pedro Taffarel and Facundo Jorro Barón

Case reports

e463-e498

Practical pediatrics

- 350 Recommendations for the diagnosis and treatment of persistent postsurgical symptoms in Hirschsprung disease**
Ana M. Rocca, Mariana Natri, Silvia Takeda, Daniela Neder, Alejandra Mortarini, Enrique Paz, Silvana Lavorgna, Mariana Bazo and Víctor Dibenedetto

Medical education

- 358 National survey of pediatric residences in Argentina**
Juan B. Dartiguelongue, Gonzalo Guiñazú, Lisandro Piñeiro Tripodi and Lucrecia Arpi

What is your diagnosis?

- 366 Erythema ab igne**
Macarena Atún, María F. Martínez and Pablo N. Affranchino

Selected papers from current literature

e499 Abstracts and commentaries

Archivos 75 years ago

- e507 Multiple ascariasis**
Alfredo Segers, Martín F. Ginastera and Adolfo Toce

Letters

e510-e513

SUPPLEMENT 5

Commissions, Committees and Working Groups

- S142 Recommendations for the assessment of birth size and postnatal growth of preterm newborns**
Mariana del Pino, Ricardo Nieto, Javier Meritano, Rocío Rabosto Moleon, Alicia B. Orden, Liliana Villafañe, Enrique Abeyá Gilardon, Patricia Fernández, Marcela Arimany, Carolina Asciutto, Aldana Ávila, Sergio Balbiano, Celia Lomuto, Ana Quiroga and Diana Fariña

¿Podremos los médicos recuperar la empatía con los pacientes, que tanto supimos tener?

Will physicians be able to recover the empathy we used to have with patients?

Para poder abordar este tema, relacionado con las inadecuadas conductas de varios médicos en la medicina actual, es necesario mostrar cuáles son las acciones que han generado los cambios de hábitos ante las situaciones totalmente inciertas que se observan en la profesión médica. Asimismo, es claro que se observen muchos desvíos de uno de los principios fundamentales de la medicina, que se basa en la ayuda y en el cuidado de los pacientes, por encima de cualquier otro interés.

Creo que ante esta situación, es esencial que nosotros, los médicos, veamos cuáles pueden ser las respuestas y la conformidad que tienen los pacientes en la medicina actual. No hay ninguna duda, que los cambios de la medicina han ido aumentando cada vez más rápidos, pero es lamentable que se hayan basado solo en la ciencia, ya que el humanismo ha ido progresivamente disminuyendo en las acciones de los médicos. Asimismo, también no se puede mantener el arte que desde siempre estuvo en la medicina, debido a que está apabullado por el mercantilismo, la tecnología, el utilitarismo, etc.

Es de señalar que la ciencia nos ha traído muchos notorios avances, especialmente en la cura de enfermedades graves, incluso en las que son muy pocos frecuentes.

Sin embargo, es absolutamente necesario que los médicos debamos tener en cuenta que la medicina no es solo la ciencia, sino que debe estar al lado de la columna del humanismo que es imprescindible para que en todo momento mantengamos la adecuada conducta con los pacientes. La presencia del arte en la medicina nos permite llevar a cabo las acciones que realizamos en todos los momentos y que efectuamos en el cuidado de los pacientes, siendo tanto los adultos como los niños y sus padres.

Asimismo, es totalmente necesario tener en cuenta que los médicos sepan que nuestra profesión es el ejercicio del arte basado en la ciencia, como lo dijo Karl Jasper, médico y filósofo, que nos dejó esta notable evidencia: *“el arte médico, a diferencia de otro, busca el restablecimiento de un estado natural, a través de la ciencia, pero también mediante el consuelo, la compasión, la ayuda”*.

Todas las acciones inadecuadas de los médicos, motivan que principalmente ocurra una importante crisis de confianza en los pacientes, en su relación con los médicos. Lamentablemente, esto se encuentra en un aumento notorio, en vez de mejorar. Muchos son los que no tienen en cuenta que el hacer del médico no concluye en los límites científicos, y estas acciones desplazan al humanismo, una de las columnas de la medicina desde tiempos inmemoriales. De seguir de esa forma, será una desgracia, debido a que ya estaremos en una medicina cada vez más alejada del paciente.

Los médicos podrían mejorar su relación con los pacientes, y para ello, pueden aprender mediante el adecuado conocimiento de lo que deberían hacer en la práctica médica. Para lograr eso, es imprescindible que la enseñanza comience en los estudios universitarios, en la residencia y también en los que están en sus primeros años en la profesión. Múltiples evidencias señalan que las habilidades pueden ser aprendidas precozmente, y por lo tanto, los resultados serán mejores. Uno de los mayores problemas de hoy en la educación médica, es que hay una desproporcionada información científica, que sin duda va a ser inútil. Asimismo, llegaron a ser esas personas que *“dicen que saben, pero no saben”*, siendo que es un gran error y por lo tanto, en vez de ayudar al paciente, lo van a perjudicar.

Además, deseo señalar una acción de suma importancia, cualquiera sea el contacto con los pacientes, que es el altruismo, uno de los principios ancestrales de la medicina, y de los más importantes. Su significado es procurar el bien ajeno, aun a costa del mismo propio, y asimismo, generar la responsabilidad de la motivación para prestar la mejor atención, y mantener el deseo de servir a otros con honor y respeto. Esto es de suma importancia, porque a mi juicio, los médicos de hoy no tienen en cuenta el altruismo, debido a que suelen estar escasamente preparados en lo que respecta a las habilidades sociales, y el no poder para relacionarse con sus pacientes como seres humanos. Trousseau dejó estas palabras: *“el peor médico de estos años es el que exuda ciencia, y domina muy poco el arte de la medicina. Ayudar a las personas a sanarse, es pura y simplemente, un arte”*.

Voy a abordar la empatía, que es una de las acciones más esperadas en la relación médico-paciente. Cuando hablamos de empatía, el concepto no siempre está claramente definido, aunque se destaca como un sentimiento de identificación con algo o alguien. Pero también, es de mayor importancia la capacidad que tiene la empatía, poder compartir los sentimientos del paciente, que por lo tanto, es una combinación de *sensibilidad, amabilidad e información adecuada*. De otra forma, el término *empatía* se refiere a la capacidad mental de la acción efectiva para ponerse en el lugar del otro, algo que es esencial en la relación médico-paciente. Asimismo, nos permitirá acceder a tener la capacidad para situarse y comprender la mente del otro, conocer lo que le puede estar pasando otra persona y cómo serán sus sentimientos y preocupaciones.

Entre otros efectos, se destaca el que la empatía permite lograr un adecuado equilibrio entre los conocimientos científicos y la atención a los pacientes y los padres de los niños. Esto nos señala, que en todo momento se pueden generar acciones que deben siempre estar presentes en la relación entre médicos y pacientes y padres, al señalar la importancia que tienen las emociones. Es imprescindible que esta acción, se pueda transmitir en los estudiantes y médicos que se están incorporando en la medicina. Al tener en cuenta las emociones, ellas los acompañaran desde las etapas iniciales, para que de esa forma, logren lo que *deben saber y hacer* en la profesión. Así, lo podrán mantener por siempre en la práctica médica.

La importancia de generar la empatía con los pacientes, es mucho más necesitada actualmente debido que hay una numerosa crisis de confianza en los pacientes acerca de su relación con los médicos. Debemos tener en cuenta que la falta de confianza rompe cualquier relación entre las personas.

Es necesario saber que al aumentar la empatía entre el médico y el paciente, no solo favorece al paciente, sino también al médico, porque el diagnóstico se vuelve más preciso y el buen juicio clínico permite evaluar adecuadamente la necesidad de ciertos estudios, y asimismo, se realizan correctas prescripciones de medicaciones. Esto es lo que esperan los pacientes y padres, porque de esa forma estarán satisfechos y entonces van a confiar mucho en el médico.

Finalmente, deseo señalar la muy importante presencia de la ética en todas las acciones que realizamos como médicos. De ese aspecto, les señalo las preguntas que se publicaron en el *Lancet*, hace unos 27 años: **¿Cuánta ética es necesaria para ser un buen médico?**

Las respuestas fueron tres acciones necesarias para mantener la ética, en todos los momentos de nuestra profesión. Ellas eran:

Motivación: estar interesado en el paciente y sentir la satisfacción de ayudarlo.

Juicio: evaluación, asesoramiento y decisiones centradas en el paciente.

Empatía: una combinación de *sensibilidad, amabilidad e información adecuada*.

Estas acciones, deberemos mantenerlas por siempre en todas las actividades que cotidianamente realizamos en la práctica médica. De esa forma, podremos tener una apropiada relación con los pacientes y padres, y ellos podrán estar atendidos y cuidados, en una medicina que está respetando la ética. ■

José María Ceriani Cernadas
Editor en Jefe

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.298>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.298>

Cómo citar: Ceriani Cernadas JM. ¿Podremos los médicos recuperar la empatía con los pacientes, que tanto supimos tener? *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):298-299.

REFERENCIAS

- Brewin TB. How much ethics is needed to make a good doctor? *Lancet*. 1993;341(8838):161-3.
- Suchman AL, Markakis K, Beckman HB, Frankel R. A model of empathic communication in the medical interview. *JAMA*. 1997;277(8):678-82.
- Preston SD, de Waal FBM. Empathy: its ultimate and proximate bases. *Behav Brain Sci*. 2002;25(1):1-20.
- Borrell Carrió F. Empatía, un valor troncal en la práctica clínica. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(9):390-7.
- Riess H. Empathy in medicine — a neurobiological perspective. *JAMA*. 2010;304(14):1604-5.
- Musso CG, Enz PA. El arte como instrumento educativo en medicina. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(6):494-5.
- Basch E. Patient-Reported Outcomes — Harnessing patients' voices to improve clinical care. *N Engl J Med*. 2017;376(2):105-8.
- Ceriani Cernadas JM. La pérdida de la ética y el humanismo en la profesión médica ¿es una utopía recuperarlos? *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(6):522-3.
- Corrigan-Curay JD, Sacks L, Woodcock J. Real-world evidence and real-world data for evaluating drug safety and effectiveness. *JAMA*. 2018;320(9):867-8.

Will physicians be able to recover the empathy we used to have with patients?

In order to discuss this subject, which is related to the inadequate behaviors of several physicians in current medical practice, it is necessary to present the actions that have led to habit modifications when facing the totally uncertain situations encountered in the medical profession. In addition, we can clearly see that there are many deviations from one of the fundamental principles of medicine, which is based on helping and caring for patients, above any other interest.

I believe that, in this situation, it is essential that we, physicians, analyze possible answers and patient satisfaction in current medical practice. There is no doubt that changes in medicine have been increasing faster and faster; however, it is regrettable that they have been based solely on science, given that humanism has progressively diminished in actions taken by physicians. Moreover, it is not possible to preserve the art that has always been present in medicine, because it is being swept away by mercantilism, technology, utilitarianism, etc.

It is worth noting that science has led us to many significant advances, especially related to the cure of severe diseases, even for extremely uncommon ones.

Nevertheless, it is absolutely necessary for physicians to keep in mind that medicine is not merely a science, but should be accompanied by humanism, which is an essential pillar in order to maintain an appropriate behavior with patients at all times. The presence of art in medicine allows us to perform the actions we take at all times and when caring for patients, both for adults and for children and their parents.

In addition, it is completely necessary that physicians know that our profession is an art based on science, quoting Karl Jasper, physician and philosopher: *“medical art, unlike other art forms, aims at the restoration of a natural state, through science, but also through consolation, compassion, help”*.

Every inadequate action taken by physicians mainly leads to a major crisis of confidence in patients as to their relationship with physicians. Unfortunately, this is clearly increasing, rather than improving. Many professionals do not keep in mind that medical practice goes beyond scientific boundaries, and these actions displace

humanism, one of the pillars of medicine since time immemorial. If this situation does not change, we will face a tragedy, because medical practice will be getting further and further away from the patient.

Physicians could improve their relationship with patients and, to that end, they can learn through adequate knowledge of what should be done in medical practice. In order to do so, it is critical that this learning starts at university, during the residency program, and also in the first years of medical practice. Multiple pieces of evidence indicate that these skills can be learned in an early manner, thus ensuring better results. One of the main problems of medical education nowadays is that there is a disproportionate amount of scientific information, which will undoubtedly be useless. In addition, they will end up being those kinds of people who *“say they know, but they do not know,”* which is a big mistake and, instead of helping patients, they will harm them.

Moreover, I would like to point out an extremely important action when being in contact with patients: altruism, one of the ancient medical principles, and one of the most relevant as well. Altruism means to pursue the wellbeing of others, even at the expense of our own, and also foster responsibility and motivation in order to provide the best care, and maintain a desire to serve others with honor and respect. This is extremely important because, in my opinion, current physicians do not keep altruism in mind, since they are scarcely trained on social skills and are not able to relate with their patients as human beings. Trousseau left us these words: *“the worst physician these days is the one who exudes science and barely masters the art of medicine. Helping people heal is purely and simply an art”*.

I will address empathy, which is one of the most expected actions in the patient-doctor relationship. When we discuss empathy, its concept is not always clearly defined, although it is strongly associated with a feeling of identification with something or someone. But it is also extremely important to mention the ability empathy has to share the patients' feelings, which is therefore a blend of *adequate information, kindness, and a sensitive regard*. Otherwise, the term *empathy* refers to the mental ability of effectively

putting yourself in somebody else's shoes, which is critical in the patient-doctor relationship. In addition, it will allow us to be able to understand someone else's mind, know what they may be going through, and what they will feel and worry about.

Among other effects, it is important to highlight that empathy allows to achieve an adequate balance between scientific knowledge and care provided to patients and children's parents. This indicates that, at all times, there are actions that should always be present in the doctor-patient/parent relationship, by emphasizing the importance of emotions. It is critical that this action is shared with students and physicians just starting their career. By keeping emotions in mind, they will accompany them from an early stage and, therefore, they will incorporate what they *must know and do* as physicians. This will allow them to maintain it forever in medical practice.

The importance of developing empathy with patients is much needed these days, given that there is an important crisis of confidence in patients as to their relationship with doctors. We should consider that a lack of trust breaks off any relationship between people.

Developing empathy between the physician and the patient not only favors the patient, but also the physician, given that it increases diagnostic accuracy, and a good clinical judgment allows to adequately assess the need for certain tests and, also, to prescribe the correct medications. This is what patients and their parents expect, since this will lead to their satisfaction, ensuring great trust in the doctor.

Finally, I would like to highlight the importance of ethics in every action we take as physicians. In this regard, I point out the question that was published in *The Lancet* 27 years ago: *How much ethics is needed to make a good doctor?*

The answers encompassed three actions which are necessary to maintain ethics at all times in our profession, which were:

Motivation: being interested in the patient and feeling satisfaction by helping them.

Judgment: assessment, advice, and patient-centered decisions.

Empathy: a blend of adequate information, kindness, and a sensitive regard.

We shall always maintain these actions in every daily activity we undertake as part of medical practice. In this way, we will have an adequate relationship with patients and their parents, and they will receive help and care, in the context of a medical practice that respects ethics.

José María Ceriani Cernadas
Editor-in-chief

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.298>

To cite: Ceriani Cernadas JM. Will physicians be able to recover the empathy we used to have with patients? *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):298-299.

REFERENCES

- Brewin TB. Search Results. How much ethics is needed to make a good doctor? *Lancet*. 1993; 341(8838):161-163.
- Suchman AL(1), Markakis K, Beckman HB, Frankel R. Search Results Web results. A model of empathic communication in the medical interview. *JAMA*. 1997; 277 (8):678-82.
- Preston SD, de Waal FBM. Empathy: its ultimate and proximate bases. *Behav Brain Sci*. 2002; 25(1):1-20.
- Borrell Carrió F. Empathy, a core value in clinical practice. *Clinical Medicine*, On-line September, 2009.
- Riess H. Empathy in medicine-a neurobiological perspective. *JAMA*. 2010; 304(14):1604-5.
- Musso CG, Enz PA. Art as an educational tool in medicine. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(6):494-5.
- Basch E. Patient-Reported Outcomes - Harnessing Patients' Voices to Improve Clinical Care. *NEJM*, January 12, 2017.
- Ceriani Cernadas JM. Editorial, La pérdida de la ética y el humanismo en la profesión médica ¿es una utopía recuperarlos? Editorial, *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(6):522-3.
- Corrigan-Curay JD, Sacks L, Woodcock J. Real-world tests and real-world data to assess the safety and effectiveness of medications. *JAMA*. 2018; 320(9):867-8.

Hacia una nueva cosmovisión epidemiológica

Towards a new epidemiological worldview

Luego de leer el excelente artículo titulado "Mortalidad infantil en la Cuenca Matanza Riachuelo. Comparación con la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), la provincia de Buenos Aires y la Argentina (de 2010 a 2017)",¹ de la Dra. Juliana Finkelstein y col., me gustaría comentar varios aspectos que surgen de su lectura.

En primer lugar, hay un análisis lineal de lo claramente expuesto en el artículo: la realidad social y sanitaria de la población que habita dicha cuenca, refleja una realidad alarmante y que merece ser destacada. Asimismo, la situación de la población infantil en particular, reclama una mirada superadora y acciones innovadoras para hacer frente a estos problemas.

En segundo lugar, me gustaría comentar una serie de conceptos que surgen entre líneas y que son de gran relevancia por su propio peso, y también por el contexto epidemiológico actual. Si bien todos están relacionados entre sí, vamos a establecer un análisis en 4 niveles: la mortalidad infantil, la determinación de la salud, la polarización social y epidemiológica y por último reflexionar sobre una nueva concepción de la epidemiología.

¿De qué hablamos cuando nos referimos a tasa de mortalidad infantil? La primera respuesta es muy simple, una tasa específica de mortalidad por edad. Pero no podemos dejar de contemplar que este indicador es, probablemente, uno de los mejores espejos donde puede reflejarse la realidad social y sanitaria de una determinada región. Esta tasa, a diferencia de otras, es atravesada por todos los niveles de determinación de la salud: biológico, social y medioambiental. Cualquier acción que intente modificarla mediante acciones puntuales podrá lograr éxitos parciales, pero sin un enfoque global que contemple todos esos niveles de determinación, la tasa de mortalidad Infantil no se reducirá de un modo sensible y sostenido.

En relación con la determinación de la salud, el artículo nos muestra que un conglomerado poblacional, que comparte condiciones ambientales y sociales adversas, evoluciona de un modo más desfavorable que otro con condiciones mejoradas. Esto, que parece obvio, debe comprenderse en un sentido mucho más amplio que el estudio de grupos poblacionales acotados a una unidad geográfica limitada. La riqueza de este artículo también se refleja al demostrar que,

posiblemente, tengan más en común los niños de las comunas de la ribera Matanza-Riachuelo de la CABA con sus vecinos de la provincia de Buenos Aires, que con otras comunas de su propia ciudad. Esto nos obliga a comprender los fenómenos más allá de los límites tradicionales que sesgan cualquier análisis. Se observa que la dinámica poblacional y la dinámica territorial funcionan con tiempos muy distintos.² En general cuando hablamos de determinación social, y en especial cuando consideramos la determinación medioambiental de la salud,³ debemos ampliar la perspectiva y contemplar regiones que muchas veces incluyen diferentes provincias o aun países.

Las desigualdades sociales, económicas y de exposición medioambiental tienen un impacto directo en la mortalidad infantil y también en las diferentes morbilidades, especialmente las relacionadas con la primera etapa de la transición de la salud.⁴ Esto, en sociedades con gran nivel de desigualdad socioeconómica, repercute en un proceso llamado polarización epidemiológica.⁵ El resultado no solo se establece directamente sobre los indicadores de salud-enfermedad, sino que también crea un entorno bio-psico-social, nutricional, ambiental, etc. tan dispar, que deja huellas pronunciadas, no solo en el crecimiento del niño, sino en su neurodesarrollo y su capacidad de inclusión social.⁶ El resultado es que los niños que nacen y sobreviven en la pobreza, la inadecuada nutrición, la exposición a agentes químicos o físicos de los desechos urbanos e industriales, y la cobertura inadecuada del sistema de salud, tendrán menos oportunidades de desarrollarse favorablemente que sus pares nacidos, muchas veces, a pocos kilómetros de estos núcleos altamente vulnerables. Sobra decir que la igualdad de oportunidades es inexistente en situaciones como esta, y su consecuencia es la perpetuación de las diferencias a nivel social y sanitario.

Estas circunstancias aquí expuestas, sumadas a la creación de una nueva conciencia epidemiológica social y sanitaria a partir de la pandemia de COVID-19, representan una oportunidad para proponer una nueva forma de comprender la epidemiología. El abuso del reduccionismo al que ha llegado nuestra profesión nos induce a pensar que los especialistas se dedican solo a su especialidad, y por ello los epidemiólogos a la epidemiología, y esto es un

enfoque cuestionable. Todos debemos tener pensamiento epidemiológico hasta en la más simple de nuestras acciones diarias, porque la ampliación de las fronteras del conocimiento nos está permitiendo establecer, cada vez con más frecuencia, la relación entre nuestros hábitos de vida y la exposición a determinados agentes, con manifestaciones clínicas antes no vinculadas. Un ejemplo extraordinario lo representa la teoría de Barker,⁷ que relaciona factores perinatales con patología de la vida adulta, como también la concepción de DOHaD “(Developmental Origins of Health and Disease), acrónimo inglés, cuya traducción al español significa origen de la salud y la enfermedad en el desarrollo”⁸ en los cuales vemos que los factores epigenéticos son influenciados por el medioambiente, y dejan su impronta en varias generaciones.

Hay muchos cambios favorecedores en este sentido, pero también hay fronteras que debemos animarnos a trascender. En primer lugar, parece oportuno romper con la dialéctica sanitaria que se debate entre el enfoque federal y el centralista. Así, como puede ser útil la gestión descentralizada de muchos aspectos de la salud, un nuevo pensamiento epidemiológico, que contemple cohortes que trasciendan el corsé geográfico de las divisiones distritales o aun nacionales, nos permitiría contemplar escenarios más realistas. Esta dualidad, en un mundo con la movilidad y las comunicaciones globalizadas, es un lastre para las medidas de tipo epidemiológico que se requieren en nuestra realidad actual. Las medidas no coordinadas entre distritos diferentes disminuyen las probabilidades de éxito ante los nuevos desafíos sanitarios. Esto no quiere decir que se resigne la autonomía, sino que se debe contemplar la salud de un modo global, con acciones colegiadas entre diferentes autoridades para generar respuestas comunes más eficaces. La dinámica poblacional que presenta un mundo globalizado no puede ser enfrentada con conceptos estáticos ni soluciones individuales o locales. En este marco hay un elemento que es estructural: la información.

Hoy contamos con recursos no aprovechados en todo su potencial sanitario: Internet, Big Data,⁹ inteligencia artificial aplicada a la epidemiología, redes integradas de sistemas de salud,¹⁰ la historia clínica universal, etc. deberían ser temas prioritarios a definir en la agenda para una moderna y eficaz vigilancia epidemiológica, no solo a nivel de la patología infectocontagiosa, sino también del reconocimiento de factores de

la vida cotidiana que modifican nuestra salud en forma directa o indirecta. El camino hacia una cosmovisión epidemiológica implica aprender de las experiencias pasadas, adaptarse a las herramientas del presente y construir un futuro que se presenta desafiante, pero que puede augurar imprescindibles mejoras sociales y sanitarias.

Dr. Pablo R. Justich Zabala
Hospital La Vega - Murcia - España

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.300>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.300>

Cómo citar: Justich Zabala PR. Hacia una nueva cosmovisión epidemiológica. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):300-301.

REFERENCIAS

1. Finkelstein JZ, Codebó Ramalho Luz MO, Feiock LE, Della Rosa G, García S. Mortalidad infantil en la Cuenca Matanza Riachuelo. Comparación con la Ciudad de Buenos Aires, la provincia de Buenos Aires y la Argentina (de 2010 a 2017). *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(5):313-19.
2. Moro J. Heterogeneidad y fragmentación del subsector público de salud en el Gran Buenos Aires. En: Ariovich A, Chiara M, Di Virgilio MM, Jiménez C, Moro J. Salud, política y territorio en el Gran Buenos Aires. Los Polvorines: Universidad Nacional de General Sarmiento, 2012. Pág.45.
3. Organización Panamericana de la Salud. Determinantes ambientales y sociales de la salud. Washington, DC: OPS; 2010.
4. Hernández-Girón C, Orozco-Núñez E, Arredondo-López A. Modelos conceptuales y paradigmas en salud pública. *Rev Salud Pública*. 2012; 14(2):315-24.
5. Jarillo-Soto E, López-Arellano O. Salud Pública: Objeto de Conocimiento, Prácticas y Formación. *Rev Salud Pública*. 2007; 9(1):140-54.
6. Cañero P, Nápoli S, Dartiguelongue JB. Fisiología del neurodesarrollo. En: Dartiguelongue JB. Fisiología pediátrica aplicada a la clínica. CABA: Journal; 2020. Págs.1-37.
7. Barrera Reyes R, Fernández Carrocera LA. Programación metabólica fetal. *Perinatol Reprod Hum*. 2015; 29(3):99-105.
8. Gil SM, Cabana J. Concepto DOHaD. En: Sociedad Argentina de Pediatría. PRONAP. 2019; 3(1):19-20.
9. Manrai AK, Patel CJ, Ioannidis JP. In the Era of Precision Medicine and Big Data, Who is normal? *JAMA*. 2018; 319(19):1981-2.
10. Organización Panamericana de la Salud. Redes Integradas de Servicios de Salud: Conceptos, Opciones de Política y Hoja de Ruta para su Implementación en las Américas. Washington D.C: OPS; 2010. Serie: La Renovación de la Atención Primaria de Salud en las Américas No. 4. [Acceso: 11 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/uru/index.php?option=com_docman&view=download&alias=145-redes-integradas-de-servicios-de-salud-aps-n4&category_slug=publicaciones-sistemas-y-servicios-de-salud&Itemid=307

Towards a new epidemiological worldview

After reading the excellent article titled *Infant mortality in the Matanza-Riachuelo River Basin. Comparison with the Autonomous City of Buenos Aires (CABA), the province of Buenos Aires, and Argentina (2010-2017)* [Mortalidad infantil en la Cuenca Matanza Riachuelo. Comparación con la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), la provincia de Buenos Aires y la Argentina (de 2010 a 2017)], by Juliana Finkelstein et al.,¹ I would like to comment on several aspects.

First of all, I would like to make a linear analysis of what is clearly stated in the article: the social and health reality of the population living in the Matanza-Riachuelo River Basin is a reflection of an alarming reality that deserves attention. Also, the infant population in particular claims for a groundbreaking perspective and innovative actions aimed at dealing with these problems.

Second of all, I would like to comment on a series of concepts that can be read between the lines and that are greatly relevant on their own, also in the current epidemiological context. Although every aspect is interrelated, I would like to establish a four-level analysis: infant mortality, health determination, social and epidemiological polarization, and lastly, a reflection on a new understanding of epidemiology.

What do we mean by infant mortality rate? The first answer is a very simple one: an age-specific mortality rate. However, we cannot forget that this indicator is probably one of the best mirrors of the social and health reality of a specific region. Unlike other rates, infant mortality is traversed by all levels of health determination: biological, social, and environmental. Any action attempting to change it through specific actions may achieve a partial success, but unless there is an overall approach that considers all these levels of health determination, the infant mortality rate will not decrease in a sensitive and sustained manner.

In relation to health determination, the article describes a population cluster that shares adverse environmental and social conditions but has a more unfavorable progression than another cluster with better conditions. This might seem obvious, but it should be considered in a much broader sense than population group studies restricted to a limited geographic unit. Also, a strong point of this article is that it demonstrated

that children from the Matanza-Riachuelo riverbank on the CABA side probably have more in common with their peers in the province of Buenos Aires than with those living in other communes in their city. This compels us to understand phenomena beyond the traditional limits that may bias any analysis. Population dynamics and territorial dynamics work at very different rhythms.² In general, when referring to social determination, and especially when considering environmental health determination,³ we should broaden the perspective and think about regions that, many times, encompass different provinces or even countries.

Social, financial, and environmental exposure inequalities have a direct effect on infant mortality, as well as on the different morbidities, especially those related to the first stage of the health transition.⁴ In societies with a high level of socioeconomic inequality, this leads to a process called epidemiological polarization.⁵ The result is not only directly established on health-disease indicators, but also creates a bio-psycho-social, nutritional, and environmental setting, among others, that is so dissimilar that leaves noticeable traces not only on children's growth but also on their neurodevelopment and capability of social inclusion.⁶ The result is that children who are born and survive in destitution with an inadequate nutrition, exposed to chemical or physical agents from urban and industrial waste, and with an inadequate health system coverage will have fewer opportunities to develop favorably than their peers born, many times, just a few miles from these highly vulnerable centers. Needless to say, there is no room for equal opportunities in this context and the consequence of this is the perpetuation of differences in social and health statuses.

The circumstances described here, in addition to a new social and health epidemiological awareness due to the COVID-19 pandemic, represent an opportunity for the proposal of a new epidemiology understanding. The now excessive reductionism of our profession leads us to believe that specialists only work in the field of their specialization; therefore, the resulting questionable approach that epidemiologists only deal with epidemiology. We should all apply an epidemiological thinking, even to the simplest of our daily activities, because the

extension of the borders of knowledge now allows us to more frequently establish a relation between our lifestyle and exposure to certain agents, with never-before-seen related clinical manifestations. An extraordinary example of this is Barker's hypothesis,⁷ which relates perinatal factors to adult-life pathologies, as well as the concept of developmental origins of health and disease (DOHaD),⁸ which explains that epigenetic factors are influenced by the environment and leave their mark on several generations.

In this regard, many favorable changes are occurring, but we should also bring ourselves to cross certain borders. First of all, it appears appropriate to overcome the health dialectics torn between the federal and the centralized approaches. Thus, although a decentralized management of many health care aspects may seem useful, a new epidemiological thinking that considers cohorts beyond the geographic restrictions of district or even national divisions, would allow us to contemplate more realistic scenarios. Such duality, in a world where mobility and communications are now global, becomes a hindrance for the epidemiological measures required in our present reality. Uncoordinated policies among the different districts decrease the chance of success when dealing with new health care challenges. This does not mean that autonomy should be given up, but that health should be considered in a global manner, with actions agreed upon by the different authorities to establish more effective common responses. It is not possible to face the population dynamics brought about by a globalized world based on fixed concepts or individual or local solutions. In this setting, a structural element stands out: information.

Nowadays, resources are available but are not being used to their fullest health care potential: the Internet, Big Data,⁹ artificial intelligence applied to epidemiology, integrated health system networks,¹⁰ universal medical records, etc., should be a priority in the agenda for a modern and effective epidemiological surveillance, not only at the level of infectious diseases, but also in relation to recognizing daily life factors that have a direct or indirect effect on our health. The path towards an epidemiological worldview calls

for learning from past experiences, adapting to currently available tools, and developing a future that appears challenging, but that may predict indispensable social and health improvements.

Pablo R. Justich Zabala, M.D.
Hospital La Vega, Murcia, Spain

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.300>

To cite: Justich Zabala PR. Towards a new epidemiological worldview. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):300-301.

REFERENCES

1. Finkelstein JZ, Codebó Ramalho Luz MO, Feiock LE, Della Rosa G, García S. Mortalidad infantil en la Cuenca Matanza Riachuelo. Comparación con la Ciudad de Buenos Aires, la provincia de Buenos Aires y la Argentina (de 2010 a 2017). *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(x):000-000.
2. Moro J. Heterogeneidad y fragmentación del subsector público de salud en el Gran Buenos Aires. In: Ariovich A, Chiara M, Di Virgilio MM, Jiménez C, Moro J. Salud, política y territorio en el Gran Buenos Aires. Los Polvorines: Universidad Nacional de General Sarmiento, 2012. Page 45.
3. Organización Panamericana de la Salud. Determinantes ambientales y sociales de la salud. Washington, DC: OPS; 2010.
4. Hernández-Girón C, Orozco-Núñez E, Arredondo-López A. Modelos conceptuales y paradigmas en salud pública. *Rev Salud Pública*. 2012; 14(2):315-24.
5. Jarillo-Soto E, López-Arellano O. Salud Pública: Objeto de Conocimiento, Prácticas y Formación. *Rev Salud Pública*. 2007; 9(1):140-54.
6. Cafiero P, Nápoli S, Dartiguelongue JB. Fisiología del neurodesarrollo. In: Dartiguelongue JB. Fisiología pediátrica aplicada a la clínica. CABA: Journal; 2020. Pages 1-37.
7. Barrera Reyes R, Fernández Carrocera LA. Programación metabólica fetal. *Perinatol Reprod Hum*. 2015; 29(3):99-105.
8. Gil SM, Cabana J. Concepto DOHaD. In: Sociedad Argentina de Pediatría. *PRONAP*. 2019; 3(1):19-20.
9. Manrai AK, Patel CJ, Ioannidis JP. In the Era of Precision Medicine and Big Data, Who is normal? *JAMA*. 2018; 319(19):1981-2.
10. Organización Panamericana de la Salud. Redes Integradas de Servicios de Salud: Conceptos, Opciones de Política y Hoja de Ruta para su Implementación en las Américas. Washington D.C.: OPS; 2010. Serie: La Renovación de la Atención Primaria de Salud en las Américas No. 4. [Accessed on: June 11th, 2020]. Available at: https://www.paho.org/uru/index.php?option=com_docman&view=download&alias=145-redes-integradas-de-servicios-de-salud-aps-n4&category_slug=publicaciones-sistemas-y-servicios-de-salud&Itemid=307

COVID-19. La pandemia y los chicos

COVID-19. *The pandemic and the children*

En la historia de la humanidad, no es la primera pandemia ni será la última. Hace más de siete meses que comenzó y no se sabe cuándo va a terminar. Rápidamente se conoció el agente causal. Se adecuaron métodos diagnósticos ya utilizados para otras enfermedades virales y se puede diagnosticar la infección con gran sensibilidad y especificidad. No hicieron falta estudios especiales para reconocer su alta contagiosidad y capacidad de diseminación. Hay muchos estudios en camino pero todavía no hay un tratamiento efectivo salvo el de sostén, ni hay vacuna disponible. La principal conclusión es que lo más efectivo es evitar el contagio y la forma de lograrlo es el aislamiento: una medida infinitamente más fácil de indicar que de realizar y sostener en el tiempo.

Al comenzar la difusión comunitaria de este virus los sistemas de salud en todo el mundo, han visto superada su capacidad de respuesta para la atención de los adultos infectados y en especial de aquellos que requieren cuidados críticos.

El virus COVID-19 infecta también a los chicos. La incidencia de infección sintomática es baja (1,7%). La mayoría de los niños con compromiso grave o crítico se encuentra entre los menores de 1 año y los niños con comorbilidades; la tasa de letalidad es muy baja cuando se la compara con la de los adultos. Se están reportando en los últimos meses numerosos casos que se presentan como un síndrome inflamatorio multisistémico aparentemente post infeccioso, que requiere con frecuencia cuidados críticos.

A pesar de la baja letalidad en niños y adolescentes, su seguridad se ve conmovida por los llamados efectos colaterales de la pandemia, entre ellos las medidas tomadas para disminuir su propagación. Las recomendaciones de aislamiento y la difusión permanente en los medios de comunicación de los números crecientes de infectados y muertos infunden temor sin ofrecer alternativas para aquellas familias que no se encuentran en condiciones de cumplir con lo solicitado.

En una rápida enumeración: el encierro, la falta de sol, aire libre, espacios de recreación en contacto con la naturaleza, el juego y el deporte junto a sus pares, la pérdida de la escuela y otros espacios de aprendizaje y socialización, la falta de contacto físico con sus familiares y amigos,

los mayores riesgos de violencia y abuso, el vivir en una sociedad “sin rostro” impactan sin dudas en el crecimiento y desarrollo de nuestros niños.

Todas estas situaciones se agravan para los chicos y adolescentes de las familias más pobres, que viven en condiciones de hacinamiento (el 4 % de todos los hogares en nuestro país), con malas condiciones sanitarias, falta de agua potable (1 200 000 hogares) y que ni siquiera tienen asegurado el sustento diario. Diferentes proyecciones globales sugieren que en el mundo pueden ocurrir más de un millón de muertes prevenibles de niños, por la falta de acceso a los alimentos y por la interrupción de los servicios esenciales de salud generados por la pandemia.^{1,2}

La pérdida de empleo o la imposibilidad de realizar el trabajo informal suma a la angustia vivida en el ámbito familiar, las dificultades para el acceso a una alimentación adecuada. Antes del inicio de la pandemia en Argentina, el 53 % de las niñas, niños y adolescentes (7 millones –el número absoluto tiene mayor contundencia–) se encontraban en situación de pobreza en el año 2019, y el 16,3 % (1 857 207) en situación de pobreza extrema o indigencia.³ En un estudio realizado por UNICEF ARGENTINA, sobre los efectos del COVID-19, se estima que el número de niños pobres se incrementará a 7,7 millones en el año 2020 y habrá 400 000 niños más en condiciones de extrema pobreza.⁴

En medio de todo, para reducir los riesgos de contagio y con la esperanza de evitar la saturación de los sistemas de salud, se redujeron drásticamente los medios de transporte público, se suspendieron las consultas programadas tanto las de seguimiento del niño sano como las de los niños con enfermedades crónicas, los procedimientos quirúrgicos “no urgentes” y se redujo la concurrencia a los vacunatorios.

Todo esto produce un quiebre en la capacidad del sistema de salud de actuar en el monitoreo del crecimiento y desarrollo, brindar cuidados preventivos, y lograr el diagnóstico y manejo oportuno de las enfermedades agudas y crónicas, así como los tratamientos y apoyos de niños con diferentes discapacidades.

Anticipábamos en un comentario previo (*La bronquiolitis en el año del COVID-19*) que era posible que las enfermedades respiratorias estacionales disminuyeran su incidencia por la

suspensión del calendario escolar, las medidas de aislamiento poblacional y la adquisición de prácticas higiénicas por parte de la población en general.⁵ Esto parece estar ocurriendo no sólo en la edad pediátrica. Pero sigue siendo motivo de preocupación por lo expresado más arriba, en qué condiciones llegarán para su atención los niños con enfermedades agudas o intercurrentes agudas de enfermedades crónicas. Ya se están relevando las muertes y secuelas en niños con enfermedades no producidas por el COVID que han consultado tardíamente a los servicios de salud por temor de los padres al contagio.⁶

Como fenómeno acompañante, servicios de emergencia pediátrica de diferentes países, han comenzado a observar una reducción llamativa en las consultas.⁷ Esto también se observa en nuestro país. En dos hospitales pediátricos de la Ciudad de Buenos Aires se han reducido las consultas de emergencia en el mes de mayo en 84 y 77 % con relación al mismo mes del año 2019.⁸ En uno de los hospitales, en el mes de junio, se atendieron 11 000 niños menos que en años anteriores en consultas de emergencia y de primera vez. El mes de junio es el mes en que habitualmente se produce un pico de consultas por el incremento de la patología respiratoria estacional.

¿Esta llamativa reducción se debe exclusivamente a la reducción de la patología respiratoria estacional? ¿Qué ocurre con las otras patologías? ¿Los niños llegarán con enfermedades complicadas por la consulta tardía? En nuestro medio habría que agregar al miedo al contagio, la falta de disponibilidad de transporte público, el cambio de las rutinas de atención en los centros de salud y especialmente la falta de estrategias pensadas por y para los niños, entre ellas, la información convincente sobre los riesgos de no consultar o diferir las consultas y las inmunizaciones.

El resumen ejecutivo del documento de las Naciones Unidas sobre el impacto del COVID-19 en los chicos es la mejor síntesis:

“Los chicos no están al frente de esta pandemia. Pero están en riesgo de ser las mayores víctimas... la crisis está teniendo un efecto profundo en su bienestar. Todos los chicos de todas las edades y en todos los países están siendo afectados en particular por los impactos socioeconómicos y en algunos casos por las medidas de mitigación que pueden inadvertidamente hacer más daño que beneficio. Esta es una crisis universal y para algunos niños el impacto será para toda su vida. Más aún, los efectos nocivos de esta pandemia no se distribuirán igualitariamente. Es de

*esperar que sean más dañinos para los niños en los países más pobres, en las más pobres vecindades y para los que ya se encuentran en situaciones desventajosas o vulnerables”.*⁹

Somos conscientes que estamos inmersos en una crisis sin precedentes. Que su real impacto se evidenciará mucho más adelante, pero sus consecuencias ya se están produciendo y son los niños la población más vulnerable. La salud y el bienestar de los chicos deben ser puestos en el centro de los planes de recuperación. El problema es que la agenda debe estar centrada en los chicos y esos planes debieron haberse iniciado “ayer”. ■

Dra. M. Susana Rodríguez

Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.302>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.302>

Cómo citar: Rodríguez MS. COVID-19. La pandemia y los chicos. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):302-303.

REFERENCIAS

1. The WHO-UNICEF-Lancet Commissioners. After COVID-19, a future for the world's children? *Lancet*. Published online July 2, 2020.
2. Robertson T, Carter ED, Chou VB, Stegmuller A, et al. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8:901-8.
3. Argentina. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Incidencia de la pobreza y la indigencia en 31 aglomerados urbanos. Segundo semestre de 2019. Condiciones de vida. Vol. 4 n° 4. *Informes Técnicos*. 2019;3(59).
4. UNICEF Argentina. La pobreza y la desigualdad de niñas, niños y adolescentes en la Argentina. Efectos del COVID-19. Abril 2020. [Consulta: 13 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.unicef.org/argentina/informes/pobreza-desigualdad-infantil-covid19>
5. Rodríguez MS. La bronquiolitis en el año del COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(3):222-3.
6. Lazzarini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, et al. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(5):e10-1.
7. Isba R, Edge R, Jenner R, Broughton E, et al. Where have all the children gone? Decreases in paediatric emergency department attendances at the start of the COVID-19 pandemic of 2020. *Arch Dis Child*. 2020;105(7):704.
8. Ferrero F, Ossorio MF, Torres FA, Debaisi G. Impact of the COVID-19 pandemic in the paediatric emergency department attendances in Argentina. *Arch Dis Child*. Published online Jun 18, 2020.
9. United Nations. Policy brief: the impact of covid-19 on children. 15 abril 2020. [Consulta: 13 de junio de 2020]. Disponible en: https://unsdg.un.org/sites/default/files/2020-04/160420_Covid_Children_Policy_Brief.pdf

Variabilidad genética frente a la infección del COVID-19

Genetic variability in the case of COVID-19 infection

La enfermedad causada por el coronavirus 2019 (COVID-19), que produce el síndrome respiratorio agudo grave ocasionado por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha sido sin duda el brote más desafiante en relación con los brotes anteriores que involucraron al síndrome respiratorio agudo grave producido por el coronavirus (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio oriental ocasionado por el coronavirus (MERS-CoV). Entre las enseñanzas que la actual pandemia nos deja, es su alta transmisión y las grandes variaciones en la gravedad de la enfermedad, por lo que la variabilidad genética puede influir en la respuesta inmune y la gravedad de los síntomas.¹ Es por ello, que se presentan los aspectos genéticos estudiados en la actualidad que pueden influir en las diferentes formas de presentación del SARS-CoV-2.

Uno de los aspectos a describir inicialmente son los polimorfismos genéticos del gen *ACE2* (OMIM 300335), que codifica el receptor celular para el COVID-19. Las variantes alélicas de este gen pueden influir en la unión de la proteína con el virus y la posterior invasión a la célula. Igualmente, los polimorfismos en las proteasas celulares pueden facilitar la entrada del virus a la célula, como la furina y el *TMPRSS2*, una proteasa de serina transmembrana 2.¹ Las variantes de esta última han sido igualmente sugeridas en la gravedad de la infección.² Por ejemplo, un estudio realizado en ~ 81 000 genomas humanos encontró que el polimorfismo de *ACE2* p.Arg514Gly presente en la población africana/afroamericana estuvo asociado con afecciones cardiovasculares y pulmonares y el p.Val160Met (rs12329760) en *TMPRSS2*, son candidatos potenciales para la susceptibilidad genética diferencial al COVID-19, así como para factores de riesgo, incluidos como el cáncer y el alto riesgo en pacientes masculinos.³ Por otra parte, las variantes en el gen *ACE2* como K31R, N33I, H34R, E35K, E37K, D38V, Y50F, N51S, M62V, K68E, F72V, Y83H, G326E, G352V, D355N, Q388L y D509Y tienen afinidad para unirse al SARS-CoV-2 y pueden desempeñar un papel en la resistencia a COVID-19. Sin embargo, estas variantes son muy infrecuentes.⁴

Por otra parte, se ha sugerido una posible asociación entre la variabilidad genética en los genes de la clase I del complejo mayor de

histocompatibilidad, la cual está conformada por el antígeno leucocitario humano (HLA A, B y C). Específicamente, el producto del gen *HLA-B*46:01* presenta menor número de sitios de unión de péptidos del COVID-19, lo que significa que las personas con este alelo pueden ser más vulnerables, debido a la capacidad reducida para la presentación del antígeno viral a las células inmunes. Por el contrario, se ha identificado que la proteína codificada por el gen *HLA-B*15:03* tiene una mayor capacidad para presentar péptidos altamente conservados, que se comparten entre los coronavirus humanos comunes,⁵ permiten la inmunidad cruzada de células T protectoras,⁵ por lo que los portadores de este genotipo pueden ser más propensos a desarrollar inmunidad.⁵ Estos resultados han sido demostrados en estudios previos ante el SARS-CoV.⁵ Otra investigación ha demostrado que los genes *HLA-Cw*1502* y *DRB1*0301* pueden ser los factores de resistencia en la infección por SARS-CoV. Por otro lado, *HLA-B*0703*, ha mostrado un aumento significativo en el grupo de pacientes con SARS-CoV.⁶ Por lo tanto, las asociaciones entre el genotipo del HLA y la gravedad de la enfermedad pueden extenderse a otros virus no relacionados. Posterior al desarrollo de una vacuna, las personas con tipos de HLA de alto riesgo deberán tener prioridad para la inmunización.⁵

Además, los genes que regulan el receptor *Toll-like*, las vías del complemento y las rutas inflamatorias inducidas por la tormenta de citoquinas parecen subyacer a la gravedad de COVID-19, y dichos genes podrían representar la tercera opción, posterior a los ya comentados genes *ACE2* y *HLA*.⁷

Por otra parte, se encuentra el complejo ADF/cofilina, donde el ADF es el factor de despolimerización de actina, codificado por el gen *DSTN* (OMIM 609114) y la cofilina es una proteína moduladora de actina, la cual se encuentra codificada por los genes *CFL1* (OMIM 601442) y *CFL2* (OMIM 601443). En etapas iniciales de la infección viral, se produce la hiperactivación de la cofilina y polimerización ineficiente de la actina. Es por ello, que variantes alélicas en estos tres genes, así como en el ya comentado gen *ACE2*, deben ser estudiados, ante el amplio espectro de fenotipos exhibidos por el SARS-CoV-2.¹

Los estudios de asociación genómica completa (GWAS), delinearon factores genéticos en el huésped que contribuyen a una presentación grave caracterizada por insuficiencia respiratoria, en pacientes españoles e italianos y se analizaron 8 582 968 polimorfismos de un solo nucleótido, y se realizó un metanálisis de los dos paneles de casos y controles. Las asociaciones de replicación cruzada detectaron asociaciones con rs11385942 en el locus 3p21.31 y con rs657152 en el locus 9q34.2, las cuales fueron significativas a nivel del todo el genoma. En la primera, la señal de asociación abarcó los genes *SLC6A20* (OMIM 605616), *LZTFL1* (OMIM 606568), *CCR9* (OMIM 604738), *FYCO1* (OMIM 607182), *CXCR6* (OMIM 605163), y *XCR1* (OMIM 60055). Por su parte, en el locus 9q34.2 coincidió con el locus del grupo sanguíneo ABO (OMIM 616093). El análisis específico del grupo sanguíneo mostró un mayor riesgo en el grupo sanguíneo A, que en otros grupos sanguíneos y un efecto protector en el grupo sanguíneo O en comparación con otros grupos sanguíneos.⁸ No obstante, otro estudio arrojó que los pacientes con grupos sanguíneos B y AB tenían más probabilidades de dar positivo a la infección, y el O tenía menos probabilidades de serlo. Por su parte los pacientes Rh + tenían más probabilidades de dar positivo.⁹

Comprender la susceptibilidad genética a la infección y a su gravedad, aún está apenas en sus inicios. La secuenciación de genomas en pacientes seleccionados podría encontrar diferencias de variante de un solo nucleótido en genes posiblemente relevantes o regiones genómicas en los grupos afectados y asintomáticos.¹ La comunidad científica está tratando de abordar este problema combinando esfuerzos de investigación utilizando bases de datos genéticas existentes para convertirla en áreas activas de investigación. El esclarecimiento de la genómica y las vías genéticas relacionadas con la susceptibilidad de la infección podría ayudar a los médicos a lidiar ante posibles futuros rebrotes de esta pandemia.¹

Aún quedan preguntas sin respuestas sustanciales sobre el papel de la variabilidad genética individual en la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2. Presumimos que los genotipos de HLA individuales pueden inducir diferencialmente la respuesta antiviral mediada por células T y podrían alterar potencialmente el curso de la enfermedad y su transmisión.⁵

Es de esperar que los aspectos genéticos involucrados en la susceptibilidad y pronóstico en la infección producida por el COVID-19 sean multifactoriales, y la sumatoria de todos estos hallazgos aportados por la comunidad científica internacional, sirvan para la mejor comprensión de estos aspectos, y poder brindar especial apoyo a los individuos que presenten mayor susceptibilidad y riesgos.

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi^a

Prof. Dr. Antonio Cárdenas Tadich^a

Dr. Michele Callea^b

- a. Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Antofagasta, Chile.
- b. Unidad Operativa de Odontostomatología, Ospedale Gesù, Roma, Italia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.304>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.304>

Cómo citar: Cammarata-Scalisi F, Cárdenas Tadich A, Callea M. Variabilidad genética frente a la infección del COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):304-305.

REFERENCIAS

1. Godri Pollitt KJ, Peccia J, Ko AI, Kaminski N, et al. COVID-19 vulnerability: the potential impact of genetic susceptibility and airborne transmission. *Hum Genomics*. 2020;14(1):17.
2. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. *ACE2* and *TMPRSS2* variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020;15(11):10087-98.
3. Hou Y, Zhao J, Martin W, Kallianpur A, et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an *ACE2* and *TMPRSS2* polymorphism analysis. *BMC Med*. 2020;18(1):216.
4. Stawiski EW, Diwanji D, Suryamohan K, Gupta R, et al. Human *ACE2* receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *BioRxiv*. 2020;10.1101/2020.04.07.024752
5. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood M, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Virol*. 2020; 94(13):e00510-20.
6. Mohammadpour S, Torshizi Esfahani A, Halaji M, Lak M, Ranjbar R. An updated review of the association of host genetic factors with susceptibility and resistance to COVID-19. *J Cell Physiol*. 2020;10.1002/jcp.29868.
7. Debnath M, Banerjee M, Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J*. 2020;10.1096/fj.202001115R.
8. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, et al. Genomewide Association Study of Severe COVID-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2020283.
9. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, et al. Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. *MedRxiv*. 2020.03.11.20031096.

COVID-19. The pandemic and the children

Looking at the history of humankind, this is not the first pandemic and it will not be the last. It started more than 7 months ago and we do not know when it will end. The causative agent was rapidly discovered. Diagnostic methods previously used for other viral diseases were adapted, and COVID-19 can now be diagnosed with a high level of sensitivity and specificity. No special studies were required to admit its high infectivity and spreading power. Many studies are ongoing, but there is still no available vaccine or effective treatment in place, only support therapy. The main conclusion so far is that the most effective measure is to prevent COVID-19 transmission through confinement: a measure that is vastly easier indicated than implemented and sustained over time.

Once the community spread of COVID-19 started, the response capacity of health systems worldwide to care for infected adults, especially those requiring critical care, was overstretched.

COVID-19 also affects children. The incidence of symptomatic infection is low (1.7 %). Most children with severe or critical involvement are those younger than 1 year and those with comorbidities; the fatality rate is very low compared to that of adults. In recent months, several cases have presented with an apparently post-infectious multisystem inflammatory syndrome, which frequently requires critical care.

In spite of the low fatality rate in children and adolescents, their safety is compromised by the so-called side effects of the pandemic, including the measures taken to reduce its spreading. Confinement recommendations and the constant dissemination of the growing number of infected and dead people in the mass media instill fear, but fail to offer an option to the families who are not able to comply with the requirements.

Just to make a quick enumeration: confinement; a lack of sunlight, fresh air, recreational spaces in contact with nature; no possibility of playing games and sports with their peers; loss of school and other learning and socialization spaces; a lack of physical contact with family and friends; higher risks for violence and abuse; and living in a "faceless" society undoubtedly have an impact on children's growth and development.

All these situations are even worse for children and adolescents living in poverty, in over-

crowding conditions (4 % of all households in Argentina), in poor health conditions, with a lack of drinkable water (1 200 000 households), and who cannot even afford their daily sustenance. Different global projections suggest that more than 1 000 000 preventable pediatric deaths may occur worldwide due to the lack of access to food and the interruption of essential health care services resulting from the pandemic.^{1,2}

Job losses or the impossibility of performing informal work is another stressing experience for the family in addition to the difficulty of accessing an adequate nutrition. Before the beginning of the pandemic in Argentina, 53 % of children and adolescents (7 000 000 –a convincing absolute number) were living in poverty in 2019, and 16.3 % (1 857 207) in extreme poverty or destitution.³ A study conducted by UNICEF ARGENTINA about the effects of COVID-19 estimated that the number of poor children in 2020 will increase to 7 700 000, with 400 000 more children living in extreme poverty.⁴

In the midst of all this, to reduce the risk for transmission and in the hope of preventing health systems from becoming overstretched, means of public transport were dramatically reduced, scheduled appointments were canceled, both well-child visits and follow-up visits for chronic conditions, "non-urgent" surgeries were called off, and attendance to immunization centers was reduced.

All of this results in a breakdown in the health system's power to monitor growth and development, provide preventive care, and a timely diagnosis and management of acute and chronic conditions, as well as treatment and support to children with different disabilities.

In a previous article (*Bronchiolitis in the year of COVID-19*), we anticipated that the incidence of seasonal respiratory diseases would probably be reduced due to the discontinuation of school, population confinement measures, and the introduction of good hygiene practices by the general population.⁵ This appears to be occurring not only in the pediatric population. But the circumstance described above is still a reason for concern: how will children with acute conditions or acute exacerbations of a chronic disease be able to receive care? Deaths and consequences among children with diseases not related to COVID-19 who sought care in a delayed manner due to

their parents' fear of contagion are already being reported.⁶

An accompanying phenomenon is that the pediatric emergency departments of different countries have started to note a remarkable reduction in visits.⁷ This is also the case in our country. In two children's hospitals located in the Autonomous City of Buenos Aires, emergency visits in May decreased by 84 % and 77 % in relation to the same month in 2019.⁸ In one of these hospitals, in June, 11 000 fewer children were seen in emergency and first-time visits compared to previous years. June is usually the peak month for visits due to an increase in seasonal respiratory diseases.

Is such remarkable reduction exclusively the result of a decrease in seasonal respiratory disease cases? What about other diseases? Will children develop disease complications due to a delayed consultation? In our setting, we should also consider the fear of contagion, the lack of available public transport, the change in health center care routines, and, above all, the absence of strategies designed for children, including credible information about the risks of not consulting or delaying office visits and immunizations.

The executive summary of the United Nations' document about the impact of COVID-19 on children is the best synthesis:

*"Children are not the face of this pandemic. But they risk being among its biggest victims...the crisis is having a profound effect on their well-being. All children, of all ages, and in all countries, are being affected, in particular by the socio-economic impacts and, in some cases, by mitigation measures that may inadvertently do more harm than good. This is a universal crisis and, for some children, the impact will be lifelong. Moreover, the harmful effects of this pandemic will not be distributed equally. They are expected to be most damaging for children in the poorest countries, and in the poorest neighborhoods, and for those in already disadvantaged or vulnerable situations."*⁹

We are aware that we are in the midst of an unprecedented crisis. Its actual impact will be evidenced much later, but its consequences are already taking place, and children are the most vulnerable population. Children's health and well-being should be the focus of recovery plans. But the problem is that the agenda should be centered on children and those plans should have been established "yesterday."

M. Susana Rodríguez, M.D.

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.302>

To cite: Rodríguez MS. COVID-19. The pandemic and the children *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):302-303.

REFERENCES

1. The WHO-UNICEF-Lancet Commissioners. After COVID-19, a future for the world's children? *Lancet*. Published online July 2nd, 2020.
2. Robertson T, Carter ED, Chou VB, Stegmuller A, et al. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8:901-8.
3. Argentina. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Incidencia de la pobreza y la indigencia en 31 aglomerados urbanos. Segundo semestre de 2019. Condiciones de vida. Vol. 4 n° 4. *Informes Técnicos*. 2019;3(59).
4. UNICEF Argentina. La pobreza y la desigualdad de niñas, niños y adolescentes en la Argentina. Efectos del COVID-19. Abril 2020. [Accessed on: June 13th, 2020]. Available at: <https://www.unicef.org/argentina/informes/pobreza-desigualdad-infantil-covid19>
5. Rodríguez MS. La bronquiolitis en el año del COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(3):222-3.
6. Lazzarini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, et al. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(5):e10-1.
7. Isba R, Edge R, Jenner R, Broughton E, et al. Where have all the children gone? Decreases in paediatric emergency department attendances at the start of the COVID-19 pandemic of 2020. *Arch Dis Child*. 2020;105(7):704.
8. Ferrero F, Ossorio MF, Torres FA, Debaisi G. Impact of the COVID-19 pandemic in the paediatric emergency department attendances in Argentina. *Arch Dis Child*. Published online Jun 18, 2020.
9. United Nations. Policy Brief: The Impact of COVID-19 on children. 15 abril 2020. [Accessed on: June 13th, 2020]. Available at: https://unsdg.un.org/sites/default/files/2020-04/160420_Covid_Children_Policy_Brief.pdf

Genetic variability in the case of COVID-19 infection

Undoubtedly, coronavirus disease 2019 (COVID-19), which is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has been the most challenging outbreak so far in relation to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). One of the lessons of the current pandemic is the high transmission rate and large variations in disease severity; so, it may be suggested that genetic variability may be involved in immune response and symptom severity.¹ For this reason, in this article, we describe the genetic aspects presently under study that may have an impact on the different clinical presentations of SARS-CoV-2.

Initially, one of the aspects to be described are genetic polymorphisms existing in the *ACE2* gene (OMIM 300335), which encodes the cellular receptor for COVID-19. Allelic variants of this gene may influence the protein's binding with the virus and subsequent invasion of the cell. In addition, polymorphisms of cellular proteases may facilitate the entry of virus into the cell, along with furin and TMPRSS2, a transmembrane serine protease 2.¹ Variants in the latter have also been considered in infection severity.² For example, a study conducted in approximately 81 000 human genomes found that *ACE2* polymorphism p.Arg514Gly, present in the African/African-American population, was associated with cardiovascular and pulmonary conditions and that polymorphism p.Val160Met (rs12329760) in *TMPRSS2* was a potential candidate for differential genetic susceptibility to COVID-19 as well as for risk factors, including cancer and the high-risk group of male patients.³ In addition, variants in gene *ACE2*, including K31R, N33I, H34R, E35K, E37K, D38V, Y50F, N51S, M62V, K68E, F72V, Y83H, G326E, G352V, D355N, Q388L, and D509Y, have a binding affinity for SARS-CoV-2 and may play a role in resistance to COVID-19. However, these variants are highly uncommon.⁴

On the other side, an association has been suggested with the genetic variability across the three major histocompatibility complex (MHC) class I genes (human leukocyte antigen A [*HLA-A*], -B, and -C genes). Specifically, the *HLA-B*46:01* gene product has the fewest binding peptides for COVID-19, suggesting that individuals with this allele may be more

vulnerable to COVID-19 due to their reduced ability to present the viral antigen on immune cells. Conversely, it has been found that the protein encoded by *HLA-B*15:03* showed the greatest capacity to present highly conserved SARS-CoV-2 peptides that are shared among common human coronaviruses,⁵ suggesting that it could enable cross-protective T-cell-based immunity,⁵ so people carrying this genotype may be more prone to developing immunity.⁵ These results have been demonstrated in previous studies on SARS-CoV.⁵ Another study has shown that *HLA-Cw*1502* and *DRB1*0301* may act as resistance factors in SARS-CoV infection. In addition, *HLA-B*0703* has displayed a significant rise in the SARS-CoV patient group.⁶ Therefore, the association between the HLA genotype and disease severity may be extended to other unrelated viruses. After the development of a vaccine, individuals with high-risk HLA types should be prioritized for immunization.⁵

In addition, the genes regulating Toll-like receptor and complement pathways and subsequently cytokine storm induced exaggerated inflammatory pathways seem to underlie the severity of COVID-19; and these genes may account for a third option, after *ACE2* and *HLA* mentioned above.⁷

Also, there is the ADF/cofilin complex, composed of ADF, actin-depolymerizing factor, which is encoded by the *DSTN* gene (OMIM 609114), and cofilin, an actin-modulating protein encoded by *CFL1* (OMIM 601442) and *CFL2* (OMIM 601443). In the initial stages of viral infection, hyperactivation of cofilin and inefficient actin polymerization are known to occur. For this reason, the allelic variants in these three genes, as well as the *ACE2* gene described above, should be further studied in the face of the broad range of phenotypes described for SARS-CoV-2.¹

Genome-wide association studies (GWAS) were performed in an attempt to delineate host genetic factors contributing to the severe clinical presentation of COVID-19 characterized by respiratory failure in Spanish and Italian patients; 8 582 968 single-nucleotide polymorphisms were analyzed, and a meta-analysis of the two case-control panels was conducted. Cross-replicating associations with rs11385942 at locus 3p21.31 and with rs657152 at locus 9q34.2 were detected, which were significant at the genome-wide level. In the first case, the association signal

spanned the genes *SLC6A20* (OMIM 605616), *LZTFL1* (OMIM 606568), *CCR9* (OMIM 604738), *FYCO1* (OMIM 607182), *CXCR6* (OMIM 605163), and *XCR1* (OMIM 60055). On its side, the association signal at locus 9q34.2 coincided with the ABO blood group locus (OMIM 616093). A blood-group-specific analysis showed a higher risk in blood group A than in other blood groups and a protective effect in blood group O as compared with other blood groups.⁸ However, another study indicated that patients with B and AB blood group had more possibilities of testing positive for COVID-19, whereas those with O group had lower chances. On their side, patients with a positive Rh factor were more likely to test positive.⁹

The understanding of genetic susceptibility to infection and its severity are only just beginning. Genome sequencing in selected patients may find single-nucleotide variant differences in possibly relevant genes or genomic regions in the afflicted and the asymptomatic groups.¹ The scientific community is trying to address this issue by combining research efforts using existing genetic databases to turn them into active areas of investigation. Elucidation of genomics and genetic pathways related to COVID-19 susceptibility might aid clinicians in dealing with possible future waves of this pandemic.¹

There remain substantial unanswered questions regarding the role of individual genetic variability in the immune response against SARS-CoV-2. We hypothesize that individual HLA genotypes may differentially induce the T-cell mediated antiviral response and could potentially alter the course of disease and its transmission.⁵

It is expected that the genetic aspects involved in COVID-19 infection susceptibility and prognosis are multifactorial, and the combination of all these findings contributed by the international scientific community will be helpful to better understand these aspects,

which may then offer special support to those individuals with higher susceptibility and risk levels.

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi, M.D., MSc.^a

Prof. Antonio Cárdenas Tadich, M.D., PhD.^a

Michele Callea, DDS, MoH, MSc.^b

- a. Department of Pediatrics, Hospital Regional de Antofagasta, Chile.
- b. Unit of Dentistry, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.304>

To cite: Cammarata-Scalisi F, Cárdenas Tadich A, Callea M. Genetic variability in the case of COVID-19 infection. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):304-305.

REFERENCES

1. Godri Pollitt KJ, Peccia J, Ko AI, Kaminski N, et al. COVID-19 vulnerability: the potential impact of genetic susceptibility and airborne transmission. *Hum Genomics*. 2020;14(1):17.
2. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. *ACE2* and *TMPRSS2* variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020;15(11):10087-98.
3. Hou Y, Zhao J, Martin W, Kallianpur A, et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an *ACE2* and *TMPRSS2* polymorphism analysis. *BMC Med*. 2020;18(1):216.
4. Stawiski EW, Diwanji D, Suryamohan K, Gupta R, et al. Human *ACE2* receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *BioRxiv*. 2020;10.1101/2020.04.07.024752
5. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood M, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Virol*. 2020; 94(13):e00510-20.
6. Mohammadpour S, Torshizi Esfahani A, Halaji M, Lak M, Ranjbar R. An updated review of the association of host genetic factors with susceptibility and resistance to COVID-19. *J Cell Physiol*. 2020;10.1002/jcp.29868.
7. Debnath M, Banerjee M, Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J*. 2020;10.1096/fj.202001115R.
8. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, et al. Genomewide Association Study of Severe COVID-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2020283.
9. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, et al. Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. *MedRxiv*. 2020.03.11.20031096.

Estrés postraumático crónico en madres de prematuros de muy bajo peso nacidos antes de las 32 semanas de gestación

Chronic post-traumatic stress in mothers of very low birth weight preterm infants born before 32 weeks of gestation

Dra. Diana C. Rodríguez^{a,c}, Dr. José M. Ceriani Cernadas^{a,c,d}, Lic. Paz Abarca^b, Lic. Eleonora Edwards^{b,c}, Lic. Luciana Barrueco^b, Dr. Pedro Lesta^b y Dr. Pablo Durán^e

RESUMEN

Antecedentes. Los prematuros de muy bajo peso al nacer suelen generar estrés en sus madres, que puede persistir más de seis meses luego del nacimiento. Este trastorno se denomina estrés postraumático crónico (EPTC).

Objetivo. Detectar frecuencia y síntomas del EPTC en madres de prematuros de muy bajo peso al nacer menores de 32 semanas de gestación.

Métodos. Estudio transversal, mediante una encuesta voluntaria autoadministrada a madres con embarazo único. Se empleó la Escala de trauma de Davidson.

Resultados. Se realizaron 172 encuestas; se eliminaron 26 incompletas. De 146 madres incorporadas, 64 (el 44 %) presentaron estrés. Las madres con EPTC tuvieron un 46,8 % de prematuros nacidos < 28 semanas vs. un 31,7 % en madres sin EPTC (p: 0,032). Los prematuros con peso < 1000 g fueron más frecuentes en madres con EPTC, el 53 % vs. el 34 % en madres sin estrés (p: 0,011). No hubo diferencias entre grupos de madres en morbilidad neonatal (p: 0,072). La morbilidad grave fue más frecuente en madres con EPTC, el 44 % vs. el 28 % (p: < 0,004). Las madres con menor escolaridad tuvieron EPTC significativamente mayor (p: 0,013). No hubo diferencias en la edad materna (p: 0,313), edad de los niños (p: 0,405) y días de hospitalización en la Unidad (p: 0,316).

Conclusión. El 44 % de las madres de prematuros de muy bajo peso al nacer tuvieron EPTC, significativamente más frecuente en prematuros ≤ 28 semanas, con peso < 1000 g, morbilidad grave y menor escolaridad materna.

Palabras clave: trastornos por estrés postraumático, madres, recién nacido prematuro.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.306>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.306>

- Servicio de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Servicio de Salud Mental Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Escuela de Medicina, Instituto Universitario, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Consejo de Publicaciones, Sociedad Argentina de Pediatría.
- Centro Latinoamericano de Perinatología, Organización Panamericana de la Salud (OPS), Montevideo, Uruguay.

Correspondencia:
Dr. José M. Ceriani
Cernadas: jose.ceriani@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 21-1-2020
Aceptado: 13-4-2020

INTRODUCCIÓN

El nacimiento de un prematuro con muy bajo peso al nacer (MBPN) es una situación inesperada que suele ocasionar, en los padres, diferentes trastornos somáticos y psíquicos, principalmente, con síntomas de estrés y depresión. Son de los más frecuentes y ciertas investigaciones documentan estos trastornos. Se ha observado que el estrés y la depresión en las madres son más frecuentes que en los padres.^{1,2} La depresión genera una mayor vulnerabilidad que se incrementa cuando estos bebés deben permanecer días, semanas o meses internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).³⁻⁷

En un estudio realizado en el Servicio de Neonatología de nuestro Hospital, se detectó una elevada frecuencia de estrés y depresión en las madres de prematuros durante la permanencia en la UCIN. Asimismo, la aplicación temprana de una intervención psicológica en un grupo de madres antes del alta de la UCIN redujo los niveles de estrés y depresión.^{1,2} Un resultado similar fue observado en otros estudios.⁸⁻¹² Esto es importante, ya que la experiencia traumática en la UCIN para los padres puede prolongarse a través del tiempo.

De acuerdo con la cuarta edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV)*, el trastorno de estrés postraumático (TEPT) se encuentra clasificado dentro de los trastornos de ansiedad que ocasiona un acontecimiento traumático. El TEPT cuenta con

Cómo citar: Rodríguez DC, Ceriani Cernadas JM, Abarca P, Edwards E, et al. Estrés postraumático crónico en madres de prematuros de muy bajo peso nacidos antes de las 32 semanas de gestación. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):306-312.

dos aspectos. El primero es que la persona experimenta un factor de estrés extremo, y el otro son las reacciones de la persona, en especial, los temores y la desesperanza. En el TEPT, se suelen presentar tres clases de síntomas: la experimentación del hecho traumático, la evitación de recordatorios y/o un embotamiento psíquico. Estos síntomas persisten y están en un aumento del estado de alerta con una activación autonómica ante diversas situaciones.

Según el *DSM IV*, cuando los síntomas de estrés continúan luego de los seis primeros meses posteriores al episodio traumático, se considera estrés postraumático crónico (EPTC). Numerosos factores influyen en la génesis del estrés asociado a la prematuridad,¹³⁻²⁰ en el que las madres sufren situaciones que son las que más se destacan en el parto prematuro imprevisto, y, mayormente, se observan el duelo por el nacimiento antes del término y por el bebé que soñaron, la intensa angustia ante la posible muerte del bebé, las preocupaciones cuando el bebé requiere procedimientos invasivos, las barreras para las primeras interacciones con su hijo en la UCIN y no poder amamantarlo. A esto, se agrega que las madres suelen tener notorios cambios en su modo de vida durante la internación del bebé, nuevas preocupaciones, angustias en las readmisiones al hospital²⁰ y por las posibles enfermedades crónicas futuras.

En nuestra encuesta, la situación traumática durante la internación en la UCIN es explicada como presencia de situaciones adversas, problemas laborales, sociales, económicos, emocionales o de pareja. Aún hay escasos estudios publicados que aborden el tema del EPTC en las madres de prematuros de MBPN, y, mayormente, las publicaciones no suelen tener el síndrome de EPTC completo.

Objetivo principal: determinar la frecuencia y las características de los síntomas de EPTC en las madres de niños que nacieron prematuros antes de las 32 semanas y de MBPN, durante más de seis meses hasta los cinco años posteriores al nacimiento.

Objetivo secundario: evaluar los resultados de las variables incorporadas en la encuesta, en las madres con o sin EPTC.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño: estudio prospectivo con diseño transversal en una cohorte de madres que concurrían al seguimiento de sus hijos prematuros de MBPN y menores de 32 semanas al nacer.

El estudio comenzó el 3 de marzo de 2014 y

finalizó el 22 de noviembre de 2016. Se realizó en la Clínica de Seguimiento de Prematuros del Servicio de Neonatología y participó el Servicio de Salud Mental Pediátrica del Departamento de Pediatría, ambos del Hospital Italiano de Buenos Aires. Los datos se obtuvieron mediante una encuesta voluntaria realizada por las madres. Las encuestas fueron solicitadas por dos psicólogas del grupo de seguimiento para dar el apoyo que podrían necesitar las madres y se realizaron en los consultorios de la Clínica de Seguimiento de Prematuros o fueron enviadas a través del correo electrónico. Todas las madres realizaron la encuesta luego de que se les preguntara si deseaban hacerlas.

Criterios de inclusión: madres con embarazo de prematuros de MBPN y edad gestacional menor de 32 semanas, que estuvieran ingresadas en el Programa de Seguimiento de Prematuros y que otorgaran el consentimiento informado de la encuesta. Sus hijos debían tener entre más de seis meses y cinco años de edad al momento de aplicar la escala.

Criterios de exclusión: madres con trastornos psiquiátricos antes y/o durante la gestación, embarazo gemelar, neonatos que padecieron enfermedades crónicas antes del alta y aquellos con malformaciones y enfermedades congénitas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Variable principal de resultado: frecuencia de madres de prematuros de MBPN y edad gestacional menor de 32 semanas, con síntomas de EPTC.

Variables secundarias de resultado

- descripción de los síntomas de EPTC en las madres;
- edad de las madres: ≤ 21 años, 22-26 años, 27-31 años, 32-36 años, 37-41 años y ≥ 42 ;
- escolaridad materna;
- edad gestacional ≤ 28 semanas y entre 29 y 31,6 semanas;
- peso al nacer < 1000 g y entre 1000 y 1490 g;
- morbilidad neonatal (leve, moderada y grave);
- días de internación de los prematuros en la UCIN;
- edad en meses y años de los niños de madres con y sin EPTC.

Instrumento

Se utilizó la Escala de trauma de J. R. Davidson,²¹ que fue diseñada para evaluar la frecuencia y la gravedad de los síntomas del

trastorno por EPTC en personas que sufrieron un evento estresante (ver *Anexo* en formato electrónico). Sus ítems se basaban en los criterios de *DSM-IV* (criterio B, ítems 1-4 y 17; criterio C, ítems 5-11, y criterio D, ítems 12-16). Constaba de 17 ítems; los relacionados con intrusión y evitación hacían referencia al acontecimiento estresante, mientras que los de embotamiento eran aislamiento y alta activación.

De acuerdo con la Escala de Davidson, se tomaron como marco de referencia los siete días anteriores al momento en que se efectuó la encuesta en cada madre. La escala se encontraba validada en la población anglosajona y traducida y validada al castellano en España por Bobes y cols.²²

Prueba y validación del instrumento

Como la escala no se había validado en la Argentina, inicialmente, se realizó una validación para probar el instrumento y evaluar su confiabilidad en una muestra de 30 encuestas a la población incluida en el estudio. Asimismo, se evaluó la consistencia interobservador, aplicando el cuestionario por dos observadores independientes en cada caso. Se procedió a la evaluación de la validez del contenido del instrumento mediante la revisión y el análisis por los investigadores. Se evaluó la consistencia de los datos mediante la evaluación de frecuencias de distribución de cada una de las variables.

DEFINICIONES

Morbilidad neonatal grave: enfermedad de membrana hialina (EMH), que requirió asistencia respiratoria mecánica más de 72 horas y dos dosis de surfactante, hemorragia intracraneana (HIC) grados 3 y 4; leucomalacia periventricular; displasia broncopulmonar (DBP) grave, *shock* de cualquier etiología, sepsis confirmada temprana o tardía; meningitis; enterocolitis necrosante (ECN) grados 2 y 3; hiperbilirrubinemia con valores mayores del percentilo 90, que requirió luminoterapia más de cinco días y/o exanguinotransfusión; retinopatía del prematuro (RDP), que necesitó tratamiento con láser; *ductus* persistente sintomático, que requirió cirugía.

Morbilidad neonatal moderada: EMH que requirió presión positiva continua en las vías respiratorias (*continuous positive airway pressure*; CPAP, por sus siglas en inglés) y 1 dosis de surfactante; HIC grado 1 o 2; ECN grado 1 b; DBP moderada; sepsis muy probable; niveles de bilirrubina entre el percentilo 75 y 90, que requirió luminoterapia más de 72 horas; RDP

grado 2 o más, que no requirió tratamiento; *ductus* sintomático, que requirió tratamiento farmacológico.

Morbilidad neonatal leve: EMH leve o dificultad respiratoria transitoria, que solo requirió aporte de oxígeno en máscara o halo no mayor del 30 %; ECN grado 1 a; hiperbilirrubinemia, que requirió luminoterapia menos de 72 horas.

Análisis estadístico

Para una probable frecuencia de estrés postraumático del 25 %, con un error de estimación del 5 %, un valor de intervalo de confianza (IC) del 95 % y una pérdida del 20 %, se estimó un tamaño de la muestra de 170 madres. Para cada una de las variables mencionadas, se realizó un análisis descriptivo de los datos, se consignaron los valores correspondientes a la media, desvío estándar, mediana, mínimo y máximo en las variables continuas, frecuencia y porcentaje en las variables discretas y cualitativas.

A fin de verificar el supuesto de normalidad, se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk. Para estudiar si existían diferencias entre los dos grupos independientes, se aplicó la prueba de Mann-Whitney y la de Kruskal-Wallis cuando se compararon más de 2 grupos independientes. Para comparar porcentajes, se aplicó la prueba de diferencia de dos proporciones. Se usó un modelo de regresión logística en la presencia de EPTC relacionado con los años de escolaridad de las madres.

En todos los casos, se consideró que la diferencia fue estadísticamente significativa ante una $p < 0,05$. Para el análisis de los datos, se utilizó el *software* estadístico SPSS versión 22.

RESULTADOS

Ciento setenta y dos madres realizaron las encuestas; se eliminaron 26 al ser incompletas y se incluyeron 146 para su evaluación. Treinta y cuatro madres respondieron la encuesta vía correo electrónico, y el resto, en forma personal al concurrir al Programa de Seguimiento de Prematuros. Del total de respuestas, 82 (el 56 %) no presentaron síntomas de EPTC y 64 (el 44 %) mantuvieron estrés sintomático después de seis meses del nacimiento de sus hijos y hasta los cinco años de edad. La mayor frecuencia de EPTC fue en las madres de niños de entre 7 y 12 meses (el 37,5 %) y se extendió varios años (*Tabla 1*). Las madres que tenían entre 27 y 31 años (el 54,3 %) presentaron la mayor frecuencia de EPTC (*Tabla 2*).

Los tres síntomas de EPTC de mayor frecuencia fueron imágenes y recuerdos dolorosos de lo ocurrido (el 59 %), elevada nerviosidad (el 51 %) e irritabilidad con usuales accesos de ira (el 48 %) (Tabla 3). Las madres con EPTC tuvieron un 46,8 % de prematuros nacidos \leq 28 semanas vs. el 31,7 % en madres sin EPTC ($p = 0,032$), riesgo relativo (RR) de 0,9801-2,2299, por lo que fue una diferencia significativa (Tabla 4). En las 29 y 31,5 semanas, no hubo diferencias significativas

entre las madres con EPTC, el 53 % vs. el 68 % en las que no tuvieron EPTC. Los prematuros con peso < 1000 g fueron significativamente más frecuentes en las madres con EPTC: el 53 % vs. el 34 % en madres sin estrés ($p = 0,011$, RR 1,0117-2,2718) (Tabla 5).

No hubo diferencias significativas en la morbilidad neonatal, aunque se observó una tendencia ($p = 0,072$) (Tabla 6). La morbilidad grave fue significativamente más frecuente

TABLA 1. Frecuencia de estrés postraumático crónico en las madres según la edad de los niños

Edad (en meses)	Respuestas		EPTC	
	N	%	N	%
7-12	61	(41,7)	23	(36,2)
13-18	25	(17,2)	11	(17,4)
19-24	17	(11,7)	9	(14)
25-36	17	(11,7)	9	(14)
> 36	26	(17,7)	12	(18,4)
Totales	146	(100)	64	(100)

EPTC: estrés postraumático crónico.

TABLA 2. Frecuencia de estrés postraumático crónico según la edad de la madre

Edad de la madre (años)	Respuesta		EPTC	
	N	%	N	%
≤ 21	5	(3,4)	2	(3,1)
22-26	8	(5,4)	4	(6,25)
27-31	35	(24)	19	(29,7)
32-36	51	(35)	17	(26,6)
37-41	35	(24)	18	(28,1)
≥ 42	12	(8,2)	4	(6,25)
Totales	146	(100)	64	(100)

EPTC: estrés postraumático crónico.

TABLA 3. Síntomas y frecuencias en madres con estrés postraumático crónico

	Frecuencia (%)
Imágenes y recuerdos dolorosos de lo ocurrido.	59
Muy nerviosa cotidianamente.	51
Irritable o con accesos de ira.	48
Se asusta muy fácilmente.	47
Dificultad en la concentración.	43
Dificultad para disfrutar de las cosas, irritabilidad.	33
Molestias por algo que va recordando.	33
Dificultad para iniciar o mantener el sueño.	30
Evita pensamientos o sentimientos.	29
Distante o alejada de la gente.	25
Incapaz para imaginar que tenga una vida larga.	19
Evita sitios o cosas que recuerden el acontecimiento traumático.	15
Revive que el acontecimiento sucede de nuevo.	15
Incapaz de recordar partes importantes de lo sucedido.	14
Trastornos físicos por recuerdos del acontecimiento.	13
Incapaz de tener sentimientos de tristeza.	11
Pesadillas sobre lo que ocurrió.	8

TABLA 4. Edad gestacional en madres con y sin estrés postraumático crónico

	29-31,6 semanas		≤ 28 semanas		Totales	
	N	%	N	%	N	%
Con EPTC	30	(34,8)	34	(56,6)	64	
Sin EPTC	56	(65,2)	26	(43,4)	82	
	86		60		146	(100)

EPTC: estrés postraumático crónico.

Edad gestacional igual a 28 semanas o menor: $p = 0,032$.

en prematuros menores de 1000 g de madres con EPTC vs. sin estrés, el 57,1 % y el 42,9 %, respectivamente ($p = 0,004$). Las madres con EPTC tuvieron una significativa menor escolaridad de 15,5 años (IC del 95 % 7-19) vs. 17,5 años (IC 95 % 10-18; $p = 0,013$). La regresión logística mostró un *odds ratio* de 0,871 con valor de $p = 0,026$ y el IC 95 % de 0,771-0,984. Entre las otras variables, no hubo diferencias significativas en edad materna (RR 50 [24-140], $p = 0,313$), edad de los niños (RR 17 [6-58], $p = 0,405$) y días de hospitalización en la UCIN (RR 50 [24-140], $p = 0,316$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se pudo observar que un elevado porcentaje de las madres de prematuros de MBPN y una edad gestacional menor de 32 semanas presentaron síntomas que cumplían con los criterios que señala el *DSM-IV* para la definición del TEPT y EPTC. Se observó que nuestra frecuencia fue mayor de lo que se pudo ver en diversos estudios publicados y que, asimismo, fueron muy escasos los estudios que mostraron la prevalencia de EPTC en poblaciones no similares a las nuestras.^{9,13,14}

Nuestra experiencia en el Programa de Seguimiento de Prematuros con peso al nacer < 1500 g, del Servicio de Neonatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, comenzó hace 43 años. En ese período, se observaron diversos

síntomas en madres que podían tener EPTC y nos relataban, con mayor frecuencia, que se ponían muy “nerviosas” cuando concurrían con sus hijos al hospital; tenían dificultad para poder disfrutar de las cosas cotidianas; evitaban el recuerdo de lo sucedido en el nacimiento; tenían dificultades para dormir y se despertaban varias veces a la noche; solían no animarse a visitar la UCIN para saludar a los médicos y enfermeras, aunque referían un eterno agradecimiento a todos, y manifestaban un malestar psíquico intenso al recordar aquellos acontecimientos traumáticos en la UCIN.

Asimismo, varias madres nos señalaban que cuando estuvieron, durante la estadía de sus hijos, en la UCIN ya tenían estrés y, con frecuencia, decían que era intenso. En diversos estudios publicados, se han observado las percepciones que padres y madres relataban sobre los aspectos que los llevaban a que su estadía en la UCIN fuera un lugar muy estresante.^{1,2,7} Los niveles de estrés en la UCIN de madres de prematuros pequeños podrían ser reducidos a través de una intervención desde los primeros días de hospitalización, ya que permitiría detectar la presencia de estrés en las madres empleando alguna escala.

En el estudio realizado, se empleó la Escala de estrés parental en la UCIN (Parental Stressor Scale: Neonatal Intensive Care Unit, PSS: NICU) y el Inventario de depresión de Beck (BDI), que nos

TABLA 5. Peso al nacer en hijos de madres con y sin estrés postraumático crónico

	Peso 1000 g-1490 g		Peso < 1000 g		Totales	
	N	%	N	%	N	%
Con EPTC	30	(35,7)	34	(54,8)	64	(43,9)
Sin EPTC	54	(64,3)	28	(45,2)	82	(56,1)
	84		62		146	(100)

EPTC: estrés postraumático crónico.

Peso menor de 1000 g: $p = 0,011$.

TABLA 6. Morbilidad en prematuros de madres con o sin estrés postraumático crónico

	Leve		Moderado		Grave		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	(%)
Con EPTC	21	(39,7)	15	(34,0)	28	(57,1)	64	(43,8)
Sin EPTC	32	(60,3)	29	(66,0)	21	(42,9)	82	(56,2)
N	53	(100)	44	(100)	49	(100)	146	(100)

EPTC: estrés postraumático crónico.

Morbilidad en todo el grupo: $p = 0,072$.

Morbilidad grave en menores de 1000 g: $p = 0,004$.

permitió intervenir y, así, se pudo reducir el estrés en las madres.^{1,2} Tanto en nuestra experiencia, como en otros estudios,⁷⁻¹¹ se ha logrado una reducción del estrés antes del alta hospitalaria. Es factible que, con esas acciones de intervención en la UCIN, se pueda disminuir el EPTC y es probable que, en algunas madres, los síntomas de estrés vayan desapareciendo antes de los seis meses después del nacimiento. De ser así, los padres podrán ir disminuyendo, especialmente, el temor y la desesperanza.

Cabe señalar que, probablemente, el EPTC sea más frecuente en prematuros muy pequeños, ya que permanecen más tiempo en la UCIN, varias semanas o meses, lo cual significa una situación muy estresante para los padres. Asimismo, es posible que ellos puedan lograr un bienestar emocional, autoconfianza y otros factores, mediante la aplicación de diversos tratamientos psicosociales en madres, que es probable que sean requisitos importantes para una buena evolución a largo plazo de sus hijos nacidos prematuros.²³

Por esto, es factible que la detección temprana del TEPT y EPTC pueda tener un valor relevante en el futuro desarrollo del niño. Algunos estudios evaluaron el uso de psicoterapia en personas que habían padecido una situación traumática que les produjo un intenso estrés, acompañado con diversos factores del sufrimiento. Observaron que los resultados eran de similar utilidad o incluso mejor que el solo uso de medicamentos antidepressivos para reducir los síntomas de estrés postraumático. Eso se observó en militares que participaron en guerras y en otras circunstancias, cuando la psicoterapia podía ser mejor que la exposición prolongada a medicamentos y otros recursos.^{24,25} No obstante, aún será necesario que se publiquen más datos de los beneficios de estos tratamientos en madres con EPTC.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene varias limitaciones: no haber evaluado los factores predictivos con mayor detalle de los síntomas en las madres con EPTC; no haber evaluado adecuadamente a las madres que mantenían estrés entre 3 y 5 años; no haber investigado la presencia del apoyo familiar y si los padres habían consultado con un religioso o habían realizado las normas y preceptos de alguna religión.

CONCLUSIONES

Este estudio de cohorte nos permitió evaluar la frecuencia de EPTC y sus síntomas en madres

de prematuros de MBPN y nacidos antes de las 32 semanas de gestación. Hubo una alta prevalencia de madres que presentaron síntomas de EPTC. De las variables evaluadas, la edad gestacional, el peso al nacer, la morbilidad grave en los prematuros y una menor escolaridad materna fueron significativamente más frecuentes en las madres con EPTC. Asimismo, cabe destacar que los síntomas de EPTC en las madres se extendieron varios años después del nacimiento de sus hijos, incluso en las que persistían con estrés entre los tres y los cinco años posteriores al nacimiento. ■

Agradecimientos

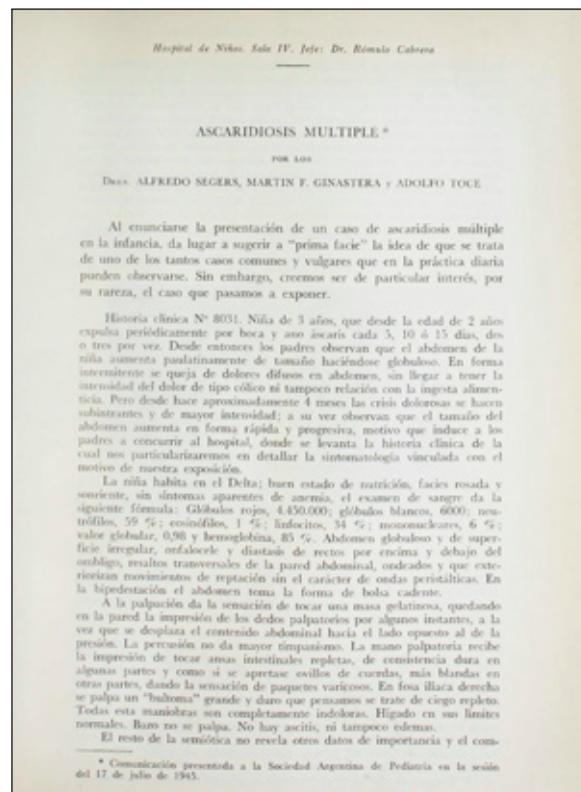
Agradecemos a la Dra. Laura Konikoff y al Dr. Pablo Brener por sus colaboraciones en la revisión del manuscrito. Asimismo, agradecemos a la Lic. Mirian Nuñez, que, muy amablemente, realizó el análisis estadístico.

REFERENCIAS

1. Ruiz AL, Cravedi V, Ceriani Cernadas JM. Stress and depression in mothers of premature infants: Evaluation of a psychosocial intervention model in the NICU, a randomized controlled study. *Pediatr Res.* 1999; 222(45):A1303.
2. Ruiz AL, Ceriani Cernadas JM, Cravedi V, Rodríguez D. Estrés y depresión en madres de prematuros, un programa de intervención. *Arch Argent Pediatr.* 2005; 103(1):36-45.
3. Shields-Poë DS, Pinelli J. Variables associated with parental stress in neonatal intensive care units. *Neonatal Netw.* 1997; 16(1):29-37.
4. Helle N, Barkmann C, Ehrhardt S, Bindt C. Postpartum posttraumatic and acute stress in mothers and fathers of infants with very low birth weight: Cross-sectional results from a controlled multicenter cohort study. *J Affect Disord.* 2018; 235:467-73.
5. Lefkowitz D, Baxt C, Evans JR. Prevalence and correlates of posttraumatic stress and postpartum depression in parents of infants in the neonatal intensive care unit (NICU). *J Clin Psychol Med Settings.* 2010; 17(3):230-7.
6. Baía I, Amorima M, Silva S, Kelly-Irving M, et al. Parenting very preterm infants and stress in Neonatal Intensive Care Units. *Early Hum Dev.* 2016; 101:3-9.
7. Wormald F, Tapia JL, Torres G, Cánepa P, et al. Estrés en padres de recién nacidos prematuros de muy bajo peso hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales. Estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113(4):303-9.
8. Kaarsen PL, Rønning JA, Ulvund SE, Dahl LB. A Randomized, Controlled Trial of the Effectiveness of an Early-Intervention Program in Reducing Parenting Stress After Preterm Birth. *Pediatrics.* 2006; 118(1):e9-19.
9. Shaw RJ, St John N, Lilo EA, Jo B, et al. Prevention of traumatic stress in mothers with preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2013; 132(4):e886-94.
10. Hughes MA, McCollum J. Neonatal intensive care: mothers' and fathers' perceptions of what is stressful. *J Early Interu.* 1994; 18(3):258-68.
11. Foa EB, McLean CP, Zang Y, Rosenfield D, et al. Effect of prolonged exposure therapy delivered over 2 weeks vs 8 weeks vs present-centered therapy on PTSD symptom

- severity in military personnel: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 319(4):354-64.
12. Feeley N, Zerkowitz P, Cormier C, Charbonneau L, et al. Posttraumatic stress among mothers of very lowbirth weight infants at 6 months after discharge from the neonatal intensive care unit. *Appl Nurs Res*. 2011; 24(2):114-7.
 13. Åhlund S, Clarke P, Hill J, Thalange NK. Post-traumatic stress symptoms in mothers of very low birth weight infants 2-3 years post-partum. *Arch Womens Ment Health*. 2009; 12(4):261-4.
 14. Holditch-Davis D, Bartlett T R, Blickman AL, Miles MS. Posttraumatic Stress Symptoms in Mothers of Premature Infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2003; 32(2):161-71.
 15. Kersting A, Dorsch M, Wesselmann U, Lüdorff K, et al. Maternal posttraumatic stress response after the birth of a very low-birth-weight infant. *J Psychosom Res*. 2004; 57(5):473-6.
 16. Karatzias T, Chouliara Z, Maxton F, Freer Y, et al. Post-traumatic symptomatology in parents with premature infants: A systematic review of the literature. *J Prenat Perinat Psychol Health*. 2007; 21(3):249-60.
 17. Gondwe KW, Holditch-Davis D. Posttraumatic stress symptoms in mothers of preterm infants. *Int J Afr Nurs Sci*. 2015; 3:8-17.
 18. Greene MM, Rossman B, Patra K, Kratovil AL, et al. Depression, anxiety, and perinatal-specific posttraumatic distress in mothers of very low birth weight infants in the neonatal intensive care unit. *J Dev Behav Pediatr*. 2015; 36(5):362-70.
 19. Gray PH, Edwards DM, Gibbons K. Parenting stress trajectories in mothers of very preterm infants to 2 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018; 103(1):F43-8.
 20. Petit AC, Eutrope J, Thierry A, Bednarek N, et al. Mother's emotional and posttraumatic reactions after a preterm birth: the mother-infant interaction is at stake 12 months after birth. *PLoS One*. 2016; 11(3):e0151091.
 21. Davidson JRT, Book SW, Colket JT, Tupler LA, et al. Assessment of a new self-rating scale for posttraumatic stress disorder. *Psychol Med*. 1997; 27(1):153-60.
 22. Bobes J, Calcedo-Barra A, García M, François M, et al. Evaluación de las propiedades psicométricas de la versión española de cinco cuestionarios para la evaluación del trastorno de estrés postraumático. *Actas Esp Psiquiatr*. 2000; 28(4):207-18.
 23. Holditch-Davis D, Santos H, Levy J, White-Traut R, et al. Patterns of psychological distress in mothers of preterm infants. *Infant Behav Dev*. 2015; 41:154-63.
 24. Hoge C, Chart K. A window into the evolution of trauma-focused psychotherapies for posttraumatic stress disorder. *JAMA*. 2018; 319(4):343-5.
 25. Markowitz JC, Petkova E, Neria Y, Van Meter PE, et al. Is exposure necessary? a randomized clinical trial of interpersonal psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry*. 2015; 172(5):430-40.

Archivos hace 75 años



El texto completo se encuentra disponible en la versión electrónica de este número.

ANEXO

Escala de trauma de Davidson

(Jonathan R. T. Davidson)

Traducida por J. Bobes, M. T. Bascarán, M. P. González, M. Bousoño, A. Calcedo, J. A. Hormaechea, D. H. Wallace.

Nombre: _____ Edad: ____ Sexo: H/M
Estado civil: _____ Domicilio: _____ Fecha: ____ | ____ | ____

1. ¿Ha tenido alguna vez imágenes, recuerdos o pensamientos dolorosos del acontecimiento?
.....
 2. ¿Ha tenido alguna vez pesadillas sobre el acontecimiento?.....
 3. ¿Ha sentido que el acontecimiento estaba ocurriendo de nuevo?¿Como si lo estuviera reviviendo?.....
 4. ¿Le ha molestado alguna cosa que se lo haya recordado?.....
 5. ¿Ha tenido manifestaciones físicas por recuerdos del acontecimiento? (Incluye sudores, temblores, taquicardia, disnea, náuseas o diarrea).
 6. ¿Ha estado evitando algún pensamiento o sentimiento sobre el acontecimiento?
 7. ¿Ha estado evitando hacer cosas o estar en situaciones que le recordaran el acontecimiento?
.....
 8. ¿Ha sido incapaz de recordar partes importantes del acontecimiento?
.....
 9. ¿Ha tenido dificultad para disfrutar de las cosas?.....
 10. ¿Se ha sentido distante o alejado de la gente?.....
 11. ¿Ha sido incapaz de tener sentimientos de tristeza o de afecto?.....
 12. ¿Ha tenido dificultad para imaginar una vida larga y cumplir sus objetivos?.....
 13. ¿Ha tenido dificultad para iniciar o mantener el sueño?.....
 14. ¿Ha estado irritable o ha tenido accesos de ira?.....
 15. ¿Ha tenido dificultades de concentración?.....
 16. ¿Se ha sentido nervioso, fácilmente distraído o permanecido “en guardia”?.....
 17. ¿Ha estado nervioso o se ha asustado fácilmente?.....
-

Chronic post-traumatic stress in mothers of very low birth weight preterm infants born before 32 weeks of gestation

Diana C. Rodríguez, M.D.^{a,c}, José M. Ceriani-Cernadas, M.D.^{a,c,d}, Paz Abarca, B.S.^b, Eleonora Edwards, B.S.^{b,c}, Luciana Barrueco,^{B.S.b}, Pedro Lesta, M.D.^b and Pablo Durán, M.D.^e

ABSTRACT

Background. The birth of very low birth weight (VLBW) preterm infants causes stress in mothers, which may continue for over 6 months. This is called chronic post-traumatic stress disorder (CPTSD).

Objective. To detect CPTSD frequency and symptoms among mothers of VLBW preterm infants born before 32 weeks of gestation.

Methods. Cross-sectional cohort study in mothers using a survey based on the Davidson Trauma Scale.

Results. A total of 172 surveys were administered but 146 were included; 82 (56 %) did not have stress symptoms, while 64 (44 %) had CPTSD. Mothers with CPTSD accounted for 46.8 % of preterm infants born at ≤ 28 weeks versus 31.7 % in those without CPTSD ($p=0.032$). Preterm infants with a birth weight < 1000 g were significantly more frequent among mothers with CPTSD, 53 % versus 34 % among those without stress ($p = 0.011$).

No differences were observed in neonatal morbidity ($p = 0.072$). Severe morbidity in preterm infants was significantly more common among those with CPTSD, 43.8 % versus 28 % ($p \leq 0.004$). Mothers who had a lower education accounted significantly for more cases of CPTSD ($p=0.013$). No significant differences were seen in maternal age ($p=0.313$), children's age ($p=0.405$), and length of stay ($p = 0.316$).

Conclusion. Among the mothers of VLBW preterm infants, 44 % had CPTSD, and this was significantly more common among those who had preterm infants born at ≤ 28 weeks, a birth weight < 1000 g, severe morbidity, and a lower level of education.

Key words: preterm infants, mothers, chronic post-traumatic stress, symptoms.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.306>

- a. Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- b. Division of Pediatric Mental Health, Department of Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- c. School of Medicine, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- d. Council of Publications of the Argentine Society of Pediatrics.
- e. Latin American Center for Perinatology, PAHO. Montevideo, Uruguay.

E-mail address:
José M. Ceriani Cernadas:
jose.ceriani@hospitalitaliano.org.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 1-21-2020
Accepted: 4-13-2020

To cite: Rodríguez DC, Ceriani Cernadas JM, Abarca P, Edwards E, et al. Chronic post-traumatic stress in mothers of very low birth weight preterm infants born before 32 weeks of gestation. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):306-312.

INTRODUCTION

The birth of a very low birth weight preterm infant is usually an unexpected event that leads to different somatic and psychological disorders, which may cause stress and depression symptoms. These are some of the most commonly observed, documented in several studies.¹⁻⁴ This is important because a traumatic parental experience at the NICU may linger over time. According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV), Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is classified under the anxiety disorders category, and is the result of the exposure to a traumatic event.⁵⁻⁷

Three types of symptoms are usually present in PTSD: experiencing a traumatic event, avoiding things that remind of the event and/or psychological blunting. These symptoms are persistent and present in an increased alertness state, with autonomic activation when faced with different situations.⁸⁻¹²

According to the DSM-IV, when stress symptoms persists after the first 6 months of the traumatic event, it is defined as chronic post-traumatic stress disorder (CPTSD). Several factors are involved in CPTSD associated with prematurity,¹²⁻²⁰ including an unexpected preterm birth, grief over the term birth and the baby that the parents had imagined, a profound anguish over the potential death of the baby, concern about the baby requiring invasive therapies; barriers that hurdle early interactions with the baby at the NICU and inability to breastfeed. Likewise, notable changes in parents' lifestyle

during the baby's hospitalization (daily contact with other children and family), concerns and worries about hospital readmissions²⁰ and potential future medical conditions.

Primary objective: to determine the frequency and characteristics of CPTSD symptoms in the mothers of VLBW preterm infants born before 32 weeks of gestation for more than 6 months and up to 5 years after birth.

Secondary objective: to assess the results of the survey outcome measures among mothers with and without CPTSD.

METHODS

The study started on March 3, 2014 and ended on November 22, 2016.

Design: prospective, cross-sectional study in a cohort of mothers who attended follow-up visits with their VLBW preterm infants born before 32 weeks of gestation. The study was carried out at the Preterm Infant Follow-up Clinic of the Division of Neonatology and the Division of Pediatric Mental Health of the Department of Pediatrics of Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Data were collected using a self-administered voluntary survey completed by the mothers of preterm infants. Surveys were given by 2 psychologists from the follow-up team, in order to provide mothers with any support they could have needed. The surveys were completed at the VLBW Preterm Infant Follow-up Clinic or sent by e-mail.

Inclusion criteria: mothers with singleton pregnancies who had VLBW preterm infants born before 32 weeks of gestation and admitted to the Preterm Infant Follow-up Program, and who gave their informed consent. At the time of the survey, children were aged 6 months to 5 years.

Exclusion criteria: mothers with psychiatric disorders before and/or during gestation, newborn infants with chronic conditions after hospital discharge, and those with congenital malformations and diseases. Incomplete surveys and refusal to give the informed consent were also excluded.

The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Italiano de Buenos Aires.

Primary outcome variable

Frequency of mothers of VLBW preterm infants born before 32 weeks who had CPTSD symptoms.

Secondary outcome variables

Description of maternal CPTSD symptoms

Maternal age: ≤ 21 years, 22-26 years, 27-31 years, 32-36 years, 37-41 years, and ≥ 42 years.

Level of maternal education.

Gestational age: ≤28 weeks and between 29 and 31.6 weeks.

Birth weight: ≤ 1000 g and between 1000 and 1490 g.

Neonatal morbidity (mild, moderate, and severe).

Length of stay (days) of preterm infants at the NICU.

Age (months and years) of children of mothers with and without CPTSD.

Instrument

The Davidson Trauma Scale (DTS)²¹ was used, which has been designed to score the frequency and severity of CPTS symptoms in people who have experienced a stressful event (see *Annex*). The scale's items are based on the DSM-IV criteria (criterion B, items 1-4 and 17; criterion C, items 5-11; and criterion D, items 12-16). The DTS includes 17 items; those related to intrusion and avoidance, refer to the stressful event, whereas those related to blunting, isolation, and hyper-arousal only score with their presence or absence. Each item is rated through a double scale: frequency and severity. According to the DTS, the 7 days prior to the time of the survey were taken as the reference framework. The DTS has been validated in the Anglo-Saxon population and translated and validated in Spain by Bobes, et al.²² and this is the version we used in our study.

Instrument testing and validation. The DTS had not been validated in Argentina, so we initially performed a validation to test the instrument and assess its reliability with a sample of 30 surveys administered to the study population. In addition, we assessed the inter-observer consistency by having the survey administered by 2 independent observers in each case. The investigators and external observers assessed the instrument's validation by reviewing and analyzing it. Data consistency was assessed based on the frequency distribution of each outcome measure.

Definitions

Severe neonatal morbidity: hyaline membrane disease (HMD) requiring mechanical ventilation for more than 72 hours and 1 or 2 surfactant doses; grade 3/4 intracranial

hemorrhage (ICH); periventricular leukomalacia; severe bronchopulmonary dysplasia (BPD); shock of any etiology; confirmed sepsis, either early or late; meningitis; grade II/III necrotizing enterocolitis (NEC); hyperbilirubinemia over the 90th percentile requiring phototherapy for more than 5 days and/or exchange transfusion; retinopathy of prematurity (ROP) requiring laser therapy; symptomatic patent *ductus arteriosus* requiring surgery.

Moderate neonatal morbidity: HMD requiring CPAP and 1 surfactant dose; grade 1/2 ICH; grade Ib NEC; moderate BPD; very probable sepsis; bilirubin levels between the 75th and 90th percentiles requiring phototherapy for more than 72 hours; grade II ROP or higher that did not require treatment; symptomatic patent *ductus arteriosus* requiring drug treatment.

Mild neonatal morbidity: mild HMD or transient respiratory distress only requiring oxygen through a mask or hood at not more than 30 %; grade Ia NEC; hyperbilirubinemia requiring phototherapy for less than 72 hours.

Statistical analysis

For a probable CPTS syndrome frequency of 25 %, with an estimation error of 5 %, a 95 % confidence interval (CI), and a 20 % loss, the sample was estimated at 170 mothers.

For each of the outcome measures, a descriptive data analysis was performed using mean, standard deviation, median, minimum and maximum values for continuous outcome measures, and frequency and percentage for discrete and qualitative ones.

The assumption of normality was verified using the Shapiro-Wilk test. The differences between the 2 independent groups were established using the Mann-Whitney test, or the Kruskal-Wallis test when more than

2 independent groups were compared. The difference of two proportions was used to compare percentage values. A logistic regression model was used in the presence of CPTSD in relation to the level of maternal education.

In all cases, a $p < 0.05$ difference was considered statistically significant.

The SPSS statistical software, version 22, was used for data analysis.

RESULTS

The surveys were administered to 172 mothers; 26 were excluded because they were incomplete and 146 were included for assessment. A total of 34 mothers completed the survey by e-mail and the rest did it in person when they attended the Follow-up Clinic for the control of their infants. Out of all answers, 82 (56 %) did not have CPTSD symptoms and 64 (44 %) had symptomatic stress 6 months after their baby's birth. CPTSD was more common among mothers of infants aged 7-12 months (37.5 %) and it lasted for several years, including 18.7 % of those who continued with CPTSD symptoms between 3 and 5 years after birth (Table 1). Based on mothers' age, those who were 27-31 years (54.3 %) showed the higher CPTSD frequency (Table 2).

The three most common CPTSD symptoms were painful images and memories of the event (59 %), increased nervousness (51 %), and irritability with frequent anger outbursts (48 %) (Table 3). Mothers with CPTSD accounted for 46.8 % of preterm infants born at ≤ 28 weeks versus 31.7 % in mothers without CPTSD ($p = 0.032$, relative risk [RR]: 0.9801-2.2299), which was a significant difference (Table 4), and they accounted for 53 % of those born between 29 and 31.5 weeks versus 68 % among mothers without CPTSD. Preterm infants with a birth weight < 1000 g were significantly more frequent

TABLE 1. Frequency of maternal CPTSD by children's age

Age (months old)	Answers N (%)	CPTSD N (%)
7-12	61 (41.7)	23 (36.2)
13-18	25 (17.2)	11 (17.4)
19-24	17 (11.7)	9 (14)
25-36	17 (11.7)	9 (14)
> 36	26 (17.7)	12 (18.4)
Total	146 (100)	64 (100)

CPTSD: chronic post-traumatic stress disorder.

TABLE 2. Frequency of CPTSD by maternal age

Maternal age (years old)	Answers N (%)	CPTSD N (%)
≤ 21	5 (3.4)	2 (3.1)
22-26	8 (5.4)	4 (6.25)
27-31	35 (24)	19 (29.7)
32-36	51 (35)	17 (26.6)
37-41	35 (24)	18 (28.1)
≥ 42	12 (8.2)	4 (6.25)
Totales	146 (100)	64 (100)

CPTSD: chronic post-traumatic stress disorder.

among mothers with CPTSD (53 %) versus those without stress (34 %) ($p = 0.011$, RR: 1.0117-2.2718) (Table 5). No significant differences were observed in terms of neonatal morbidity, although a tendency was noted ($p = 0.072$). Severe morbidity was significantly more common in the preterm infants of mothers with CPTSD versus those without stress, 44 % and 27 %, respectively ($p = 0.0048$) (Table 6). Mothers with CPTSD had a significantly lower level of education, 95 % CI: 15.5 [7-19] versus 17.5 [10-18, $p = 0.0133$). The logistic regression showed an odds ratio of 0.871 with a

p value of 0.026, and a 95 % CI between 0.771 and 0.984. No significant differences were observed in relation to the other outcome measures: maternal age (RR: 50 [24-140], $p = 0.313$), children's age (RR: 17 [6-58], $p = 0.405$), and length of stay in the NICU (RR: 50 [24-140], $p = 0.316$).

DISCUSSION

In this study, we observed that a high percentage of mothers of VLBW preterm infants born before 32 weeks of gestation developed symptoms that met the DSM-IV criteria for

TABLE 3. Symptoms and frequency in mothers with CPTSD

	Frequency
Painful images and memories of the event	59 %
Usually very nervous	51 %
Irritable or outbursts of anger	48 %
Very easily scared	47 %
Poor concentration	43 %
Difficulty enjoying things, irritability	33 %
Discomfort because of something you remember	33 %
Trouble falling asleep or staying asleep	30 %
Avoiding thoughts or feelings	29 %
Feeling distant or cut off from other people	25 %
Unable to imagine a long life	19 %
Avoiding doing things or going into situations which remind you about the traumatic event	15 %
Feeling as though the event was re-occurring	15 %
Inability to recall important parts of the event	14 %
Physically upset by reminders of the event	13 %
Inability to have sad feelings	11 %
Distressing dreams of the event	8 %

CPTSD: chronic post-traumatic stress disorder.

TABLE 4. Gestational age of preterm infants of mothers with and without CPTSD

	29-31.6 weeks N (%)	≤ 28 weeks N (%)	Total N (%)
With CPTSD	30 (34.8)	34 (56.6)	64 (43.9)
Without CPTSD	56 (65.2)	26 (43.4)	82 (56.1)
	86	60	146 (100)

CPTSD: chronic post-traumatic stress disorder.
Gestational age equal to or less than 28 weeks: $p = 0.032$.

TABLE 5. Birth weight of preterm infants of mothers with and without CPTSD

	Weight 1000 g-1490 g N (%)	Weight < 1000 g N (%)	Total N (%)
With CPTSD	30 (35.7)	34 (54.8)	64 (43.9)
Without CPTSD	54 (64.3)	28 (34)	82 (56.1)
	84	62	146 (100)

CPTSD: chronic post-traumatic stress disorder.
Weight less than 1000 g: $p = 0.011$.

PTSD. Such frequency was higher than what has been reported in the studies published to date. According to the DSM-IV based on published studies and criteria, the frequency in the general population ranges from 1 % to 14 %. In the studies conducted in individuals at risk, war veterans, and terrorist attack victims, it ranged from 3 % to 58 %.

Likewise, few publications have pointed out the prevalence of CPTSD in populations similar to the one included in our study^{9,13,14}

Some studies have focused on symptoms but were limited in their results because of methodological weaknesses or because they did not include the complete syndrome. One study estimated a 23 % prevalence in mothers of VLBW newborns who had CPTSD 6 months after discharge from the NICU^{1,2,7,13}

Our experience in the Follow-up Program for Preterm Infants with a birth weight < 1500 g at the Division of Neonatology of Hospital Italiano de Buenos Aires started more than 40 years ago. In this period, we have observed different symptoms in the mothers that may have CPTSD, who described more frequently symptoms such as getting very “nervous” when taking their babies to the hospital, usually having difficulty to enjoy everyday activities, avoiding memories of what happened during childbirth and at the NICU, difficulty sleeping and waking up several times during the night, not daring to visit the NICU to say hi to the physicians and nurses, even though some expressed their eternal gratitude to them, and referred a severe psychological distress when remembering the traumatic events at the NICU, the pain and the unexpected preterm birth, anguish over the potential death of the baby, and not wanting to look at the pictures of the baby at the NICU.

Similarly, several mothers pointed out that during the length of stay of their babies at the NICU they were already stressed, and frequently

described it as severe stress. Different published studies have described the perceptions of parents about the aspects that made the stay at the NICU very stressful.¹⁻⁵ The stress levels in NICU mothers may be reduced through an early intervention such as the use of screening tool to detect the presence of stress even from the first days since admission. In our study, we used the Parental Stressor Scale: Neonatal Intensive Care Unit (PSS: NICU) and the Beck Depression Inventory (BDI), which allowed us to intervene and thus reduce stress.^{3,4}

Both in our experience and in other studies,⁸⁻¹¹ a stress reduction was achieved before hospital discharge. Such intervention measures at the NICU may possibly reduce CPTSD. For some mothers, most stress symptoms will disappear over the first months, but if they linger for more than 6 months and becomes a chronic issue, this is due to the traumatic events initially generated by the unexpected preterm delivery. The DSM-IV definitions point out that a traumatic event may result from death situations affecting an individual’s physical integrity, in this case, VLBW preterm infants, who mostly have disorders of varying severity, including death. This event leads the individuals, in this case, the parents, towards feelings of fear and despair. These aspects are probably more common because very small preterm infants remain at the NICU for weeks or months, and this means a very stressful situation for the parents.

In addition, it is worth noting that offering different treatments to mothers can most likely help them achieve emotional well-being, self-confidence, and other psychosocial factors that are very important requirements for an adequate, long-term course in their preterm infants.²⁴ We believe that the early detection of PTSD may be relevant for the future development of the child.

Some studies assessed the use of psychological therapy in individuals who experienced

TABLE 6. Morbidity in preterm infants of mothers with and without CPTSD

	Mild		Moderate		Severe		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	(%)
With CPTSD	21	(39.7)	15	(34.0)	28	(57.1)	64	(43.8)
Without CPTSD	32	(60.3)	29	(66.0)	21	(42.9)	82	(56.2)
N	53	(100)	44	(100)	49	(100)	146	(100)

CPTSD: chronic post-traumatic stress disorder.

Morbidity throughout the group: $p = 0.072$.

Severe morbidity in neonates < 1000 g: $p = 0.004$.

a traumatic event leading to severe stress accompanied by different distress factors.

Results were similar or even better than medication with antidepressants to reduce the symptoms of post-traumatic stress. Experiences in soldiers who went to war and other circumstances showed that psychological therapy would be better than long-term exposure to drugs and other resources.^{24,25}

Limitations

Our study has evident limitations, such as not including a more detailed assessment of the predictors of CPTSD symptoms in the mothers, not detecting support from family and close friends, we did not adequately assess mothers who maintained stress between 3 to 5 years, nor assessing whether parents had consulted a religious advisor or if they practiced any religion.

CONCLUSIONS

This cohort study allowed us to assess the frequency of CPTSD and its symptoms in mothers of VLBW preterm infants born before 32 weeks of gestation. Mothers showed a high prevalence of CPTSD symptoms (44 %). Among studied outcome measures, gestational age, birth weight, severe neonatal morbidity, and a lower level of maternal education were significantly more common among the mothers with CPTSD compared to those without CPTSD. Likewise, it is worth noting that maternal CPTSD symptoms lasted for several years after the birth of the babies, and some mothers even continued experiencing stress 3 to 5 years after birth. ■

Acknowledgment

We thank Dr. Laura Konikoff for her very kind collaboration in translating the manuscript and Dr. Pablo Brener for his collaborations in the revision of the manuscript. Likewise, we thank Lic. Mirian Nuñez who kindly performed the statistical analysis.

REFERENCES

- Ruiz AL, Cravedi V, Ceriani Cernadas JM. Stress and depression in mothers of premature infants: Evaluation of a psychosocial intervention model in the NICU, a randomized controlled study. *Pediatr Res*. 1999;222(45):A1303.
- Ruiz AL, Ceriani Cernadas JM, Cravedi V, Rodríguez D. Estrés y depresión en madres de prematuros, un programa de intervención. *Arch Argent Pediatr*. 2005;103(1):36-45.
- Shields-Poë DS, Pinelli J. Variables associated with parental stress in neonatal intensive care units. *Neonatal Netw*. 1997;16(1):29-37.
- Helle N, Barkmann C, Ehrhardt S, Bindt C. Postpartum posttraumatic and acute stress in mothers and fathers of infants with very low birth weight: Cross-sectional results from a controlled multicenter cohort study. *J Affect Disord*. 2018;235:467-73.
- Lefkowitz D, Baxt C, Evans JR. Prevalence and correlates of posttraumatic stress and postpartum depression in parents of infants in the neonatal intensive care unit (NICU). *J Clin Psychol Med Settings*. 2010;17(3):230-7.
- Baía I, Amorima M, Silva S, Kelly-Irving M, et al. Parenting very preterm infants and stress in Neonatal Intensive Care Units. *Early Hum Dev*. 2016;101:3-9.
- Wormald F, Tapia JL, Torres G, Cánepa P, et al. Estrés en padres de recién nacidos prematuros de muy bajo peso hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales. Estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(4):303-9.
- Kaaresen PI, Rønning JA, Ulvund SE, Dahl LB. A Randomized, Controlled Trial of the Effectiveness of an Early-Intervention Program in Reducing Parenting Stress After Preterm Birth. *Pediatrics*. 2006;118(1):e9-19.
- Shaw RJ, St John N, Lilo EA, Jo B, et al. Prevention of traumatic stress in mothers with preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013;132(4):e886-94.
- Hughes MA, McCollum J. Neonatal intensive care: mothers' and fathers' perceptions of what is stressful. *J Early Interv*. 1994;18(3):258-68.
- Foa EB, McLean CP, Zang Y, Rosenfield D, et al. Effect of prolonged exposure therapy delivered over 2 weeks vs 8 weeks vs present-centered therapy on PTSD symptom severity in military personnel: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(4):354-64.
- Feeley N, Zelkowitz P, Cormier C, Charbonneau L, et al. Posttraumatic stress among mothers of very low birth weight infants at 6 months after discharge from the neonatal intensive care unit. *Appl Nurs Res*. 2011;24(2):114-7.
- Åhlund S, Clarke P, Hill J, Thalange NK. Post-traumatic stress symptoms in mothers of very low birth weight infants 2-3 years post-partum. *Arch Womens Ment Health*. 2009;12(4):261-4.
- Holditch-Davis D, Bartlett T R, Blickman AL, Miles MS. Posttraumatic Stress Symptoms in Mothers of Premature Infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2003;32(2):161-71.
- Kersting A, Dorsch M, Wesselmann U, Lüdorff K, et al. Maternal posttraumatic stress response after the birth of a very low-birth-weight infant. *J Psychosom Res*. 2004;57(5):473-6.
- Karatzias T, Chouliara Z, Maxton F, Freer Y, Power K. Post-traumatic symptomatology in parents with premature infants: A systematic review of the literature. *J Prenat Perinat Psychol Health*. 2007;21(3):249-60.
- Gondwe KW, Holditch-Davis D. Posttraumatic stress symptoms in mothers of preterm infants. *Int J Afr Nurs Sci*. 2015;3:8-17.
- Greene MM, Rossman B, Patra K, Kratovil AL, et al. Depression, anxiety, and perinatal-specific posttraumatic distress in mothers of very low birth weight infants in the neonatal intensive care unit. *J Dev Behav Pediatr*. 2015;36(5):362-70.
- Gray PH, Edwards DM, Gibbons K. Parenting stress trajectories in mothers of very preterm infants to 2 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(1):F43-8.
- Petit AC, Eutrope J, Thierry A, Bednarek N, et al. Mother's emotional and posttraumatic reactions after a preterm birth: the mother-infant interaction is at stake 12 months after birth. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151091.
- Davidson JRT, Book SW, Colket JT, Tupler LA, et al. Assessment of a new self-rating scale for posttraumatic stress disorder. *Psychol Med*. 1997;27(1):153-60.
- Bobes J, Calcedo-Barra A, García M, François M, et al.

- Evaluación de las propiedades psicométricas de la versión española de cinco cuestionarios para la evaluación del trastorno de estrés postraumático. *Actas Esp Psiquiatr.* 2000;28(4):207-18.
- ^{23.} Holditch-Davis D, Santos H, Levy J, White-Traut R, et al. Patterns of psychological distress in mothers of preterm infants. *Infant Behav Dev.* 2015;41:154-63.
- ^{24.} Hoge C, Chart K. A window into the evolution of trauma-focused psychotherapies for posttraumatic stress disorder. *JAMA.* 2018;319(4):343-5.
- ^{25.} Markowitz JC, Petkova E, Neria Y, Van Meter PE, et al. Is exposure necessary? a randomized clinical trial of interpersonal psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry.* 2015;172(5):430-40.

ANNEX

Davidson Trauma Scale
(Jonathan R. T. Davidson)

Translated into Spanish by: J Bobes, MT Bascarán, MP González, M Bousoño, A Calcedo, JA Hormaechea, D H. Wallace, February 17th, 1999.

Name: _____ Age: _____ Sex: M F
Marital status: _____ Address: _____ Date: ____ | ____ | _____

1. Have you had painful images, memories or thoughts of the event?
 2. Have you had distressing dreams of the event?
 3. Have you felt as though the event was re-occurring? Was it as if you were reliving it?.....
 4. Have you been upset by something which reminded you of the event?
 5. Have you been physically upset by reminders of the event? (This includes sweating, trembling, racing heart, shortness of breath, nausea, or diarrhea).....
 6. Have you been avoiding any thoughts or feelings about the event?
 7. Have you been avoiding doing things or going into situations which remind you about the event?
 8. Have you found yourself unable to recall important parts of the event?
 9. Have you had difficulty enjoying things?
 10. Have you felt distant or cut off from other people?
 11. Have you been unable to have sad or loving feelings?
 12. Have you found it hard to imagine having a long-life span fulfilling your goals?
 13. Have you had trouble falling asleep or staying asleep?
 14. Have you been irritable or had outbursts of anger?
 15. Have you had difficulty concentrating?.....
 16. Have you felt on edge, been easily distracted or had to stay "on guard"?.....
 17. Have you been jumpy or easily startled?.....
- Please identify the trauma that is most disturbing to you.....
-

Mortalidad infantil en la Cuenca Matanza Riachuelo. Comparación con la Ciudad de Buenos Aires, la provincia de Buenos Aires y la Argentina (de 2010 a 2017)

Infant mortality in the Matanza-Riachuelo River Basin. Comparison with the Autonomous City of Buenos Aires, the province of Buenos Aires, and Argentina (2010-2017)

Dra. Juliana Z. Finkelstein^{a,b,c}, Dra. María O. Codebó Ramalho Luz^a,
Lic. Lidia E. Feiock^a, Lic. Giselle Della Rosa^{a,b} y Dra. Susana García^{a,c}

RESUMEN

Introducción. La tasa de mortalidad infantil (TMI) es un indicador de salud y de condiciones socioeconómicas, ambientales y sanitarias. Basurales a cielo abierto y desechos cloacales e industriales hacen de la Cuenca Matanza Riachuelo (CMR) la más contaminada de Argentina.

Objetivo. Analizar la mortalidad infantil (MI) en la CMR en comparación con Argentina, provincia de Buenos Aires (PBA) y Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), y la evolución entre los años 2010 y 2017.

Población y métodos. Estudio descriptivo a partir de datos del Ministerio de Salud de la Nación.

Resultados. En 2017, la TMI en la CMR fue del 9,4 ‰; en Argentina, del 9,3 ‰; en PBA, del 9,4 ‰, y, en CABA, del 6,9 ‰. Entre 2010 y 2017, se observó una disminución de la TMI en la CMR del 20,6 ‰, similar a PBA y Argentina. En CABA, no hubo descenso.

En las 4 jurisdicciones, las afecciones perinatales representaron la primera causa de muerte, seguidas por las malformaciones congénitas y las enfermedades respiratorias. Solo para enfermedad respiratoria, en la CMR, el riesgo fue 4 veces mayor que en CABA (riesgo relativo: 3,9; intervalo de confianza del 95 %: 1,4-10,7).

Conclusión. La estructura de causas, la evolución y el riesgo de MI en la CMR, Argentina y PBA fueron similares entre 2010 y 2017. CABA presentó una TMI menor que CMR, pero no mostró descensos. El riesgo de MI en la CMR fue mayor que en CABA a expensas del mayor riesgo por enfermedad respiratoria.

Palabras clave: mortalidad infantil, contaminación ambiental, salud pública.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.313>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.313>

- Dirección de Salud y Educación Ambiental de Autoridad de la Cuenca Matanza Riachuelo (ACUMAR).
- Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.
- Sociedad Iberoamericana de Salud Ambiental (SIBSA).

Correspondencia:

Dra. Juliana Z. Finkelstein:
julianazofinkelstein@
hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 17-1-2020

Aceptado: 6-4-2020

INTRODUCCIÓN

La tasa de mortalidad infantil (TMI) es un indicador del estado de salud de la población en general y de los niños menores de 1 año en particular. Además, es un indicador de las condiciones socioeconómicas, ambientales y de accesibilidad y calidad de los sistemas de servicios de salud.¹

En septiembre de 2015, los Estados miembros de la Organización de Naciones Unidas aprobaron la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible para poner fin a la pobreza, luchar contra la desigualdad y la injusticia, y hacer frente al cambio climático.² Entre sus objetivos, plantea la necesidad de reducir la mortalidad de los niños menores de 5 años. Aproximadamente, el 26 % de la mortalidad y más del 40 % del total de las enfermedades de los menores de 5 años en el mundo son atribuidas a factores ambientales.^{3,4}

A pesar de los avances en el cuidado de la salud de las últimas décadas en el mundo, millones de niños continúan muriendo por causas reducibles. Esto evidencia dificultades en la calidad y la accesibilidad a servicios básicos de salud, la situación nutricional, al acceso al agua segura y al saneamiento ambiental.⁵⁻⁷

El río Matanza-Riachuelo tiene 64 kilómetros de longitud; fluye desde el oeste de la provincia de Buenos Aires (PBA) hacia el estuario del Río de la Plata, y su cuenca

Cómo citar: Finkelstein JZ, Codebó Ramalho Luz MO, Feiock LE, Della Rosa G, García S. Mortalidad infantil en la Cuenca Matanza Riachuelo. Comparación con la Ciudad de Buenos Aires, la provincia de Buenos Aires y la Argentina (de 2010 a 2017). *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):313-319.

todos los nacidos vivos y todas las defunciones de niños menores de un año ocurridas en la CMR, la Argentina, la PBA y la CABA registradas según la jurisdicción de residencia de la madre. Para analizar la mortalidad infantil y la estructura de causas, se utilizaron tasas, y no los números absolutos, para poder realizar comparaciones con otras poblaciones y a lo largo del tiempo. Se calcularon la TMI, la TMI específica según causas y la mortalidad proporcional según causas, todas variables cuantitativas continuas.¹⁵

La TMI relacionó las defunciones infantiles ocurridas durante un año con el número de nacidos vivos registrados en el transcurso del mismo año en la jurisdicción correspondiente y se expresó cada 1000 nacidos vivos.¹⁶ La TMI según causas comprendió las defunciones de los menores de un año por una causa determinada en relación con el número de nacidos vivos registrados en el transcurso del mismo año en dicha jurisdicción y se expresó cada 1000 nacidos vivos.¹⁷ La mortalidad proporcional según causas expresa la relación entre las defunciones infantiles por una causa determinada y la totalidad de las muertes infantiles, expresada como porcentaje.

La información correspondiente a la CMR se calculó integrando los datos de 14 municipios de PBA y las cuatro comunas de CABA que la componen (grado máximo de desagregación de la información de la DEIS). Los 14 municipios de PBA que integran la CMR son Almirante Brown, Avellaneda, Cañuelas, Esteban Echeverría, General Las Heras, La Matanza, Lanús, Lomas de Zamora, Marcos Paz, Merlo, Morón, Presidente Perón y San Vicente. Las comunas de CABA que componen la CMR son la 4, la 7, la 8 y la 9.

Se calculó el riesgo relativo (RR) (intervalo de confianza -IC- del 95 %) de morir en el primer

año de vida tomando como evento la defunción infantil y como exposición la residencia de la madre en la CMR, comparado con la CABA, la PBA y la Argentina, y se analizó el riesgo de muerte según las principales causas de defunción infantil en la CMR con respecto a las mismas jurisdicciones. Dado que el RR es una medida del riesgo de que un evento (defunción infantil) suceda en un grupo expuesto (residencia materna en la CMR) en comparación con el riesgo de que el mismo evento suceda en otro grupo de no expuestos (hijos de madres no residentes en la CMR), para el cálculo de este indicador en las jurisdicciones de comparación, se excluyeron las defunciones y los nacidos vivos con residencia materna en las comunas o municipios que conforman la CMR.¹⁸

Se utilizaron los *softwares* de procesamiento de datos Microsoft Excel y Epidat 4.2. El estudio se realizó sobre la base de fuentes secundarias, sin utilizar datos personales, por lo cual no requirió consentimiento informado ni aprobación del protocolo por el Comité de Ética.

RESULTADOS

En el año 2017, se registró, en la CMR, una TMI del 9,45 ‰; en la Argentina, del 9,33 ‰, y, en la PBA, del 9,4 ‰. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la PBA y la Argentina con la CMR (Tabla 1). En la CABA, la TMI fue del 6,92 ‰ y el riesgo de muerte infantil fue el 40 % menor que en la CMR (RR: 1,4; IC 95 %: 1,2-1,6) (Tabla 1 y 3).

En el análisis de la evolución de la TMI a lo largo del período de 2010 a 2017, se observó una evolución descendente en la CMR (disminución del 20,6 %), en la Argentina (disminución del 21,5 %) y en la PBA (disminución del 21,6 %).

Tabla 1. Nacidos vivos, defunciones de menores de un año y tasa de mortalidad infantil, según jurisdicción de residencia materna. Año 2017. Cuenca Matanza Riachuelo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, provincia de Buenos Aires y la Argentina

Jurisdicción de residencia materna	Nacidos vivos	Defunciones de menores de un año	TMI (por 1000 NV)	IC 95 %, TMI
CMR	99 715	942	9,45	8,85-10,07
Argentina	704 609	6579	9,33	9,11-9,34
PBA	262 721	2471	9,40	9,04-9,78
CABA	35 840	248	6,92	6,08-7,84

CMR: Cuenca Matanza Riachuelo; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; PBA: provincia de Buenos Aires;

TMI: tasa de mortalidad infantil; NV: nacidos vivos; IC: intervalo de confianza.

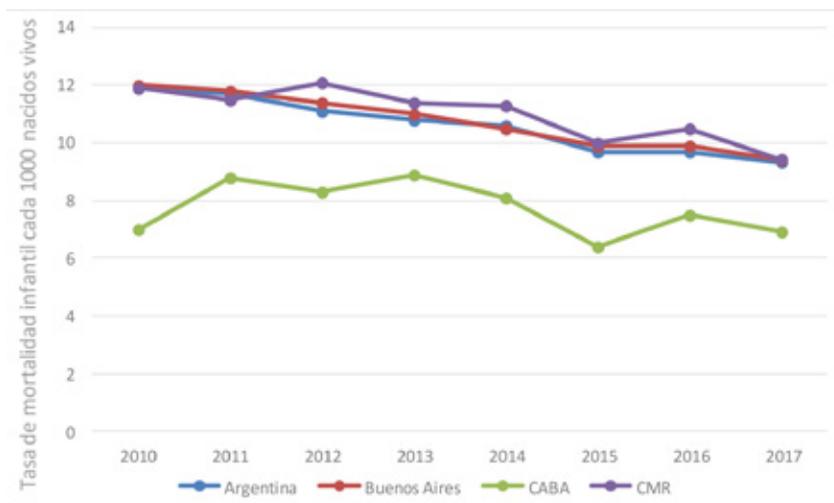
Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de la Nación. Año 2017. CMR, CABA, PBA y la Argentina.

En la CABA, el distrito con menor TMI de los analizados, se observaron oscilaciones a lo largo del período: 2010 comenzó y 2017 terminó con valores similares (el 7 ‰ y el 6,9 ‰, respectivamente) (Figura 2).

Al analizar el peso relativo de cada grupo de causas de la mortalidad infantil en la CMR en

el año 2017, la mayor parte de las defunciones registradas (el 49 %) correspondieron a las afecciones originadas en el período perinatal (principalmente, bajo peso al nacer y prematuridad). En segundo lugar, estuvieron las malformaciones congénitas (el 28 %). La tercera causa fueron las enfermedades respiratorias (el 6,8 %); luego las

FIGURA 2. Evolución de la tasa de mortalidad infantil según jurisdicción de residencia de la madre. Años 2010-2017. Cuenca Matanza Riachuelo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, provincia de Buenos Aires y la Argentina



CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; CMR: Cuenca Matanza Riachuelo.

Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de la Nación. Años 2010-2017. CMR, CABA, PBA y la Argentina.

TABLA 2. Mortalidad Infantil según causa y según jurisdicción de residencia de la madre. Año 2017. Cuenca Matanza Riachuelo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, provincia de Buenos Aires y la Argentina

		Total	Afecciones perinatales	Malformaciones congénitas	Enfermedades respiratorias	Mal definidas	Otras causas
CMR	Defunciones infantiles	942	462	264	64	56	96
	TMI (por 1000 NV)	9,45	4,63	2,64	0,64	0,56	0,96
	IC 95 %, TMI	8,85-10,07	4,22-5,07	2,34-2,98	0,49-0,82	0,42-0,73	0,78-1,18
	Mortalidad proporcional	100 %	49 %	28 %	6,80 %	6,00 %	10,20 %
Argentina	Defunciones infantiles	6579	3383	1864	402	294	636
	TMI (por 1000 NV)	9,33	4,8	2,64	0,57	0,42	0,9
	IC 95 %, TMI	9,11-9,34	4,64-4,81	2,58-2,77	0,52-0,63	0,37-0,47	0,83-0,98
	Mortalidad proporcional	100 %	51,40 %	28,30 %	6,10 %	4,50 %	9,70 %
PBA	Defunciones infantiles	2471	1176	730	175	146	244
	TMI (por 1000 NV)	9,4	4,47	2,78	0,67	0,55	0,93
	IC 95 %, TMI	9,04-9,78	4,22-4,74	2,58-2,99	0,57-0,77	0,47-0,65	0,82-1,05
	Mortalidad proporcional	100 %	47,60 %	29,50 %	7,10 %	5,90 %	9,90 %
CABA	Defunciones infantiles	248	133	77	15	3	20
	TMI (por 1000 NV)	6,92	3,71	2,14	0,42	0,08	0,55
	IC 95 %, TMI	6,08-7,84	3,11-4,39	1,69-2,68	0,23-0,69	0,02-0,25	0,34-0,86
	Mortalidad proporcional	100 %	53,60 %	31,10 %	6 %	1,20 %	8,10 %

CMR: Cuenca Matanza Riachuelo; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; PBA: provincia de Buenos Aires;

TMI: tasa de mortalidad infantil; NV: nacidos vivos; IC: intervalo de confianza.

Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de la Nación. Año 2017. CMR, CABA, PBA y la Argentina.

defunciones con causa básica mal definida (el 6 %) y el resto de las causas (el 10,2 %) (Tabla 2).

La estructura de causas de mortalidad infantil fue similar en la CMR, la Argentina, la PBA y la CABA. En las 4 jurisdicciones, las afecciones originadas en el período perinatal representaron la primera causa de muerte, seguidas por las defunciones por malformaciones congénitas y las enfermedades respiratorias. Estas 3 causas, relacionadas con la exposición ambiental, representaron, en 2017, el 83,8 % de las defunciones infantiles de la CMR, el 85,9 % en la Argentina, el 84,2 % en la PBA y el 90,7 % en la CABA (Tabla 2).

La TMI por afecciones perinatales en la CMR (el 4,6 ‰) fue más alta que la de la CABA (el 3,7 ‰) y la PBA (el 4,5 ‰), aunque inferior a la del total del país (el 4,8 ‰). Estas diferencias no tuvieron significación estadística (Tablas 2 y 3).

La segunda causa fueron las malformaciones congénitas, con una tasa del 2,6 ‰ para CMR, igual que en la Argentina, más alta que en la CABA (el 2,1 ‰) y menor que en la PBA (el 2,8 ‰). Tampoco estas diferencias tuvieron significación estadística (Tablas 2 y 3).

Las defunciones por enfermedades respiratorias en la CMR presentaron una TMI específica del 0,6 ‰, igual que en la Argentina, más alta que en la CABA (el 0,4 ‰) y menor que en la PBA (el 0,7 ‰). Al comparar el riesgo de muerte infantil por enfermedades respiratorias, en la CMR, fue similar al de la Argentina y la PBA, pero 4 veces mayor que en la CABA (RR 3,9; IC 95 %: 1,4–10,7) (Tablas 2 y 3).

DISCUSIÓN

La disminución de la TMI en la CMR en el período analizado (años 2010-2017) fue del 20,6 %, similar a la PBA (el 21,6 %) y la Argentina

(el 21,5 %), y también al descenso observado en América Latina y el Caribe (el 19,9 %) y en el mundo (el 20,8 %).¹⁹ Cabe mencionar que, en el período analizado, en la CABA, no se pudo observar este descenso.

En el año 2017, fallecieron, en el mundo, 5,4 millones de niños menores de 5 años, y 4,1 millones ocurrieron durante el primer año de vida (el 76 % de las defunciones de menores de 5 años). Las principales causas fueron la prematuridad, la neumonía, las complicaciones durante el parto, las anomalías congénitas, las enfermedades diarreicas, sepsis neonatal y malaria estrechamente relacionadas con el medioambiente.²⁰⁻²²

El parto prematuro se asocia con enfermedades y discapacidad durante toda la vida. La prematuridad, que representó el 18 % de las muertes infantiles, se ha asociado a la exposición a la contaminación atmosférica, la contaminación del aire en interiores, el humo de tabaco, las sustancias químicas y la falta de acceso adecuado al agua segura, la falta de saneamiento y de higiene.^{7,22}

Las infecciones de las vías respiratorias representaron el 16 % de las muertes.²² La Organización Mundial de la Salud (OMS) atribuye a la contaminación del aire en interiores por el uso de combustibles sólidos para cocinar y la contaminación atmosférica, más del 50 % de las infecciones de las vías respiratorias inferiores en los niños menores de cinco años en los países con ingresos medios y bajos.⁷

El 9 % de las muertes de lactantes en el mundo se deben a anomalías congénitas, relacionadas con la exposición al humo de tabaco, la exposición a los plaguicidas, los disolventes orgánicos, la contaminación del aire, etc.⁷ Las enfermedades diarreicas provocan cerca del 8 %

Tabla 3. Comparación del riesgo de muerte infantil entre la Cuenca Matanza Riachuelo y la Argentina, la provincia de Buenos Aires y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, expresada como riesgo relativo e intervalo de confianza del 95 %

		Total	Afecciones perinatales	Malformaciones congénitas	Enfermedades respiratorias
Argentina	RR	1,01	0,95	1,14	1,14
	IC 95 %	0,95-1,08	0,86-1,05	1,00-1,30	0,87-1,50
PBA	RR	1,02	1,07	0,94	0,91
	IC 95 %	0,94-1,10	0,96-1,20	0,81-1,09	0,67-1,24
CABA	RR	1,4	1,22	1,21	3,9
	IC 95 %	1,19-1,65	0,98-1,53	0,90-1,63	1,4-10,7

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; PBA: provincia de Buenos Aires; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza. Fuente: Elaboración propia sobre la base de datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud del Ministerio de Salud de la Nación. Año 2017. CMR, CABA, PBA y la Argentina.

del total de muertes de niños menores de cinco años, relacionadas con el acceso al agua segura, saneamiento e higiene.²² A la malaria se atribuyen más de 300 000 muertes de niños menores de cinco años y se señala la preocupación por el dengue, que es la enfermedad vírica transmitida por mosquitos que se propaga más rápido en el mundo y tiene a la mitad de la población mundial en riesgo.⁷

Al comparar los resultados de este estudio con la situación a nivel mundial, las enfermedades respiratorias representaron, en las jurisdicciones incluidas en la CMR, menos de la mitad del peso relativo del hallado a nivel mundial; las diarreas tuvieron un peso poco relevante, y el dengue, junto con la malaria, no aparecieron como causas de muerte infantil en la Argentina, mientras que las afecciones perinatales tuvieron un peso relativo mayor en las jurisdicciones analizadas de la CMR que a nivel mundial.^{7,22} Independientemente del peso relativo de cada una de estas causas, las afecciones perinatales, las malformaciones congénitas, las enfermedades respiratorias e infecciosas y su estrecha relación con la exposición ambiental representaron las primeras causas de muerte infantil en la CMR, la PBA, la CABA, la Argentina y el resto del mundo.^{7,22}

La estructura de causas de muerte en los primeros años de vida en el mundo está fuertemente determinada por la estructura de causas de las defunciones infantiles en Asia y África, que representan más del 80 % de las muertes en los primeros años de vida en el mundo.⁵ En estos continentes, las condiciones de vida representan una mayor vulnerabilidad ante las amenazas ambientales y esto explicaría las diferencias en la estructura de las causas de muerte con respecto a lo que ocurre en la CMR en particular y en la Argentina en general.

El 24,62 % de la población de la CMR no tiene acceso a la red de agua potable (el 16,1 % en la Argentina, el 24,9 % en la PBA y el 0,4 % en la CABA); el 52,4 % no tiene acceso a una red cloacal (el 46,9 % en la Argentina, el 52,4 % en la PBA y el 1,8 % en la CABA), y el 11,2 % tiene las necesidades básicas insatisfechas (el 12,5 % en la Argentina, el 11,2 % en la PBA y el 7 % en la CABA).^{23,24} En este sentido, resulta interesante analizar el impacto de los determinantes sociales sobre los resultados de la exposición ambiental; sin embargo, en este estudio, no se pudo realizar debido a la ausencia de estos datos en los informes estadísticos correspondientes.

Es por todo esto por lo que resulta imprescindible, no solo en la CMR, sino en toda la Argentina, disminuir el riesgo de exposición ambiental y mejorar las condiciones preconcepcionales de las mujeres en edad fértil, el control precoz y adecuado del embarazo, la atención del parto en maternidades seguras y en el nivel de complejidad que corresponda según el riesgo. Además, es necesario mejorar las condiciones de vida y los controles de salud de los niños pequeños.

Entre las debilidades que presenta este trabajo, debe señalarse que se analizaron datos publicados por la DEIS, provenientes del Sistema de Estadísticas Vitales, basados en los IENV e IED, y que el subregistro del evento (nacimiento o defunción) o la incorrecta identificación de la causa de muerte en los IED podrían afectar los resultados del análisis. Sin embargo, entre las fortalezas, cabe señalar que más del 99,5 % de los nacimientos en nuestro país son institucionales y que la confección simultánea del IED y el certificado de defunción es obligatoria para la inhumación de los cuerpos, lo cual disminuye la posibilidad de subregistro de estos eventos.

CONCLUSIÓN

El riesgo de MI y su estructura de causas fue similar en la CMR, la Argentina y la PBA. El riesgo de MI en la CMR fue mayor que en la CABA. El riesgo de MI según causas solo evidenció mayor riesgo de MI por enfermedades respiratorias en la CMR que en la CABA. La disminución de la TMI fue similar entre 2010 y 2017 en la CMR, la PBA y la Argentina. La CABA no mostró descensos en su TMI en el período analizado. ■

REFERENCIAS

1. Finkelstein J, Duhau M, Speranza A, Marconi E, et al. Evolución de la mortalidad infantil en Argentina en el marco de los Objetivos del Desarrollo del Milenio. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(3):216-22.
2. Programa de las Naciones Unidas para el desarrollo. Objetivos de Desarrollo sostenible. 2015. [Acceso: 1 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.undp.org/content/undp/es/home/sustainable-development-goals.html>.
3. Organización Mundial de la Salud. ¿La Herencia de Un Mundo Sostenible? Atlas Sobre Salud Infantil y Medio Ambiente. Ginebra: OMS; 2018.
4. Quiroga D, Fernández R, Paris E (comp.). Salud Ambiental Infantil: Manual para Enseñanza de Grado en Escuelas de Medicina. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, Organización Panamericana de la Salud; 2010.
5. UNICEF, WHO, World Bank Group and United Nations. Levels and Trends in Child Mortality: Report 2019, Estimates developed by the United Nations Inter-agency

- Group for Child Mortality Estimation. New York, 2019. [Acceso: 1 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.unicef.org/reports/levels-and-trends-child-mortality-report-2019>.
6. Pronczuk-Garbino J (ed.). Children's Health and the Environment: A Global Perspective. Ginebra: OMS; 2005.
 7. Organización Mundial de la Salud. ¡No contamines mi futuro! El Impacto de los factores medioambientales en la salud infantil. Ginebra: OMS; 2017.
 8. Cuerpo Colegiado de ACUMAR. Informe especial de seguimiento Cuenca Matanza Riachuelo. 2003-2005. [Acceso: 1 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://cdi.mecon.gov.ar/bases/docelec/az1260.pdf>.
 9. Nápoli A, García Espil J. Reconstrucción ambiental de la Cuenca Matanza-Riachuelo. Una oportunidad Histórica que aún reclama un fuerte compromiso político y más eficiencia en la gestión. Informe Ambiental FARN. Buenos Aires: FARN; 2011. [Acceso: 6 de abril de 2020]. Disponible en: <http://farn.org.ar/wp-content/uploads/2013/02/IAF2010napoli.pdf>.
 10. Nápoli A. Una política de Estado para el Riachuelo. Informe Ambiental FARN. Buenos Aires: FARN; 2009. [Acceso: 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://farn.org.ar/wp-content/uploads/2013/02/IAF2009napoli.pdf>.
 11. Blacksmith Institute. The world's worst polluted places. The top ten of the dirty thirty. Nueva York: Blacksmith Institute; 2007.
 12. Marconi A. Mortalidad en la región de la Cuenca Matanza-Riachuelo Análisis período 2001-2009. *Rev I-Salud*. 2015; 10(48):49-60.
 13. Sociedad Argentina de Pediatría, Sociedad Argentina de Medicina, Asociación Toxicológica Argentina D de S y EA (ACUMAR). Enfermedades relacionadas al medio ambiente en el ámbito de la Cuenca Matanza Riachuelo: Acta acuerdo de sociedades científicas. En: *Estrategias de Salud Ambiental en la Cuenca Matanza Riachuelo*. Buenos Aires: ACUMAR; 2018:110-5. [Acceso: 1 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.acumar.gob.ar/wp-content/uploads/2016/12/IF-2018-53235166-APN-DSYEAACUMAR-Documento-de-Salud-AP.pdf>.
 14. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales Información Básica. 2017; Serie 5(61). Buenos Aires: DEIS; 2018. [Acceso: 6 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2019/01/Serie5Nro61.pdf>.
 15. Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos básicos para el análisis de la mortalidad. Washington: OPS; 2012.
 16. Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Definiciones y conceptos. [Acceso: 6 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/definiciones-y-conceptos/>.
 17. Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Presentación Anuario 2017. [Acceso: 6 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2019/01/Presentacion-anuario-2017-DEIS.pdf>.
 18. Ortíz Z, Esandi ME, Bartman M. Epidemiología Básica y Vigilancia de la Salud. 2^{da} ed. Buenos Aires: MINSAL, VIGI+A, World Bank; 2004.
 19. The World Bank. Data. Mortality rate, infant (per 1,000 live births). [Acceso: 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.IMRT.IN>.
 20. Organización Mundial de la Salud. Reducción de la mortalidad en la niñez. Septiembre de 2019. [Acceso: 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>.
 21. UNICEF. Mortalidad infantil: ¿qué hay detrás de los datos? [Acceso: 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.unicef.es/blog/mortalidad-infantil-que-hay-detras-de-los-datos>.
 22. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Level & Trends in Child Mortality. 2018. [Acceso: 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2018/09/UN-IGME-Child-Mortality-Report-2018.pdf>.
 23. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Necesidades básicas insatisfechas. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Argentina, 2010. [Acceso: 1 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-47-156>.
 24. Dirección de Salud y Educación Ambiental, ACUMAR. Dossier Don Juan, La Matanza. CABA. 2019. [Acceso: 6 de abril de 2020]. Disponible en <http://www.acumar.gob.ar/wp-content/uploads/2016/12/Dossier-EISAAR-Don-Juan-La-Matanza.pdf>.

Infant mortality in the Matanza-Riachuelo River Basin. Comparison with the Autonomous City of Buenos Aires, the province of Buenos Aires, and Argentina (2010-2017)

Juliana Z. Finkelstein, M.D.^{a,b,c}, María O. Codebó Ramalho Luz, M.D.^a, Lidia E. Feiock, B.S.^a, Giselle Della Rosa, B.S.^{a,b} and Susana García, M.D.^{a,c}

ABSTRACT

Introduction. Infant mortality rate (IMR) is an indicator of health and socioeconomic, environmental, and health care conditions. Open dumps and sewage and industrial waste make the Matanza-Riachuelo River Basin the most polluted in Argentina.

Objective. To analyze infant mortality (IM) in the Matanza-Riachuelo River Basin compared to Argentina, the province of Buenos Aires (PBA), and the Autonomous City of Buenos Aires (CABA), and its evolution between 2010 and 2017.

Population and methods. Descriptive study based on data from Argentina's Ministry of Health.

Results. In 2017, the IMR was 9.4 ‰ in the Matanza-Riachuelo River Basin; 9.3 ‰ in Argentina; 9.4 ‰ in PBA; and 6.9 ‰ in CABA. Between 2010 and 2017, the IMR in the Matanza-Riachuelo River Basin decreased by 20.6 ‰, similar to PBA and Argentina. No reduction was observed in CABA.

In the 4 jurisdictions, perinatal conditions were the leading cause of death, followed by congenital malformations and respiratory diseases. For respiratory diseases only, the risk in the Matanza-Riachuelo River Basin was 4 times higher than in CABA (relative risk: 3.9; 95 % confidence interval: 1.4-10.7).

Conclusion. The structure of causes, evolution, and risk of IM in the Matanza-Riachuelo River Basin, Argentina, and PBA was similar between 2010 and 2017. IMR was lower in CABA than in the Matanza-Riachuelo River Basin, but no reduction was observed in the former. The risk of IM was higher in the Matanza-Riachuelo River Basin than in CABA, at the expense of the increased risk of respiratory disease.

Key words: infant mortality, environmental pollution, public health.

- a. Environmental Health and Education Division of the Matanza-Riachuelo River Basin Authority (Autoridad de la Cuenca Matanza Riachuelo, ACUMAR).
- b. Department of Public Health, School of Medicine, Universidad de Buenos Aires.
- c. Ibero-American Society of Environmental Health (Sociedad Iberoamericana de Salud Ambiental, SIBSA).
Argentina.

E-mail address:

Juliana Z. Finkelstein, M.D.:
julianazofinkelstein@hotmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 1-17-2020

Accepted: 4-6-2020

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.313>

To cite: Finkelstein JZ, Codebó Ramalho Luz MO, Feiock LE, Della Rosa G, García S. Infant mortality in the Matanza-Riachuelo River Basin. Comparison with the Autonomous City of Buenos Aires, the province of Buenos Aires, and Argentina (2010-2017). *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):313-319.

INTRODUCTION

Infant mortality rate (IMR) is an indicator of the health status of the general population and of infants younger than 1 year old in particular. It is also an indicator of socioeconomic and environmental conditions, as well as of conditions related to health care system accessibility and quality.¹

In September 2015, the Member States of the United Nations approved the 2030 Agenda for Sustainable Development in order to end poverty, fight against inequality and injustice, and combat climate change. One of its goals recognizes the need to reduce mortality among children under 5 years of age. Worldwide, approximately 26 % of mortality and more than 40 % of total diseases among children under 5 years of age are attributed to environmental factors.^{3,4}

In spite of global advances made in health care in the last decades, millions of children are still dying due to reducible causes. This evidences difficulties in the quality and accessibility of basic health services, nutritional status, access to safe water, and environmental sanitation.⁵⁻⁷

The Matanza-Riachuelo river flows for 64 km from the west of the province of Buenos Aires (PBA) to the Río de la Plata Estuary, and its basin encompasses 2200 km² (Figure 1). The presence of open dumps, the dumping of sewage and industrial waste from more than 25 000 industrial facilities and service activities pollute the surface water, groundwater, soil, and air of the Matanza-Riachuelo River Basin.⁸⁻¹⁰

This basin is one of the most polluted in Argentina, one of the 5 most polluted in Latin America, and one of the 30 most polluted in the world.¹¹ With more than 4 million inhabitants, it is a densely populated area where pollution exposure coexists with poor housing conditions and important socioeconomic vulnerabilities.¹²

In September 2017, the Environmental Health and Education Division (Dirección de Salud y Educación Ambiental, DSyEA) of the Matanza-Riachuelo River Basin Authority (Autoridad de la Cuenca Matanza Riachuelo, ACUMAR), together with the Argentine Toxicological Association, the Argentine Society of Pediatrics, and the Argentine Society of Medicine, established a list of diseases related to environmental exposure in order to screen and control their presence in neighborhoods of the Matanza-Riachuelo River Basin. Some of the included events are prematurity and low birth weight, as well as congenital malformations and respiratory diseases. These causes account for more than 85 % of infant mortality in Argentina.¹³

The objective of this study was to analyze the structure of infant mortality causes in the Matanza-Riachuelo River Basin, compared to Argentina, the PBA, and the Autonomous City of

Buenos Aires (CABA), and its evolution between 2010 and 2017.

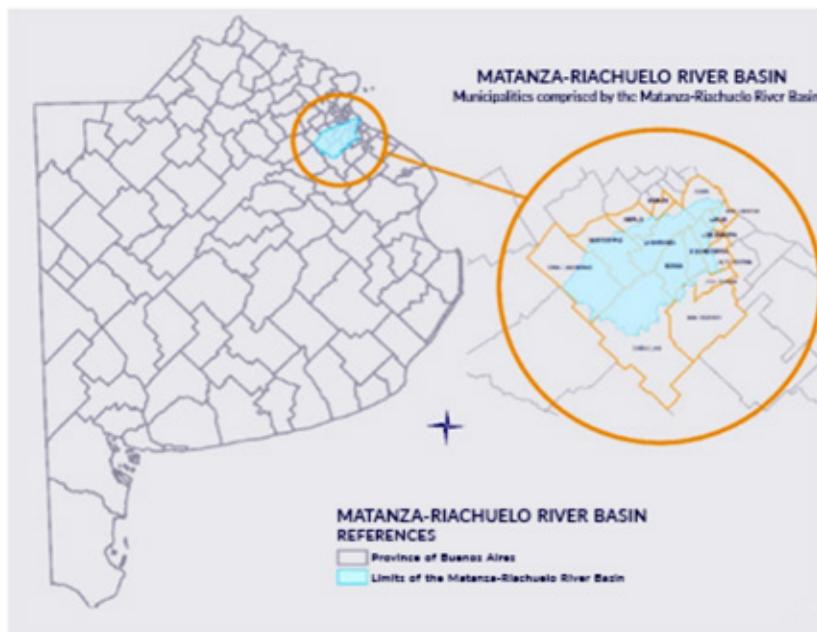
POPULATION AND METHODS

A descriptive study on infant mortality (deaths among infants younger than one year old) in the Matanza-Riachuelo River Basin, compared to Argentina, the PBA and the CABA, was conducted based on the database of Vital Statistics of the Health Statistics and Information Department (Dirección de Estadística e Información en Salud, DEIS) from Argentina's Ministry of Health for the 2010-2017 period.

All births and deaths occurring in Argentina are recorded on a legally binding certificate and included in a statistical report. Live birth statistical reports (LBSRs) and death statistical reports (DSRs) are consolidated at a national and jurisdictional level. Every year, the DEIS of Argentina's Ministry of Health consolidates, analyzes and publishes the main results of Vital Statistics based on the corresponding statistical reports.¹⁴

This analysis included data on all live births and all deaths of infants younger than one year old occurred in the Matanza-Riachuelo River Basin, Argentina, the PBA, and the CABA, recorded by jurisdiction of maternal place of

FIGURE 1. Location of the Matanza-Riachuelo River Basin in the northwest region of the province of Buenos Aires and the south of the Autonomous City of Buenos Aires



Source: Matanza-Riachuelo River Basin Authority (ACUMAR).

residence. For the analysis of infant mortality and the structure of causes, instead of absolute numbers, rates were used to make comparisons with other populations and over time. IMR, cause-specific IMR, and proportional mortality by cause were estimated; all of them continuous quantitative variables.¹⁵

IMR related infant deaths occurred over one year to the number of recorded live births over that same year in the corresponding jurisdiction and was expressed per 1000 live births.¹⁶ Cause-specific IMR included deaths from a specified cause among infants younger than one year of age in relation to the number of recorded live births over the same year in that jurisdiction and was expressed per 1000 live births.¹⁷ Proportional mortality by cause indicates the relation between infant deaths from a specified cause and total infant deaths, and is expressed as percentage.

The information from the Matanza-Riachuelo River Basin was estimated by integrating data from 14 municipalities from the PBA and the 4 communes of the CABA that compose it (highest level of disaggregation of the information from the DEIS). The 14 municipalities from the PBA comprised by the Matanza-Riachuelo River Basin are Almirante Brown, Avellaneda, Cañuelas, Esteban Echeverría, General Las Heras, La Matanza, Lanús, Lomas de Zamora, Marcos Paz, Merlo, Morón, Presidente Perón, and San Vicente. The Matanza-Riachuelo River Basin includes the following communes of CABA: 4, 7, 8, and 9.

The relative risk (RR) (95 % confidence interval [CI]) of death in the first year of life was estimated considering infant death as an event and maternal residence in the Matanza-Riachuelo River Basin as exposure, compared to the CABA, the PBA, and Argentina; and the risk of death by the main

causes of infant death in the Matanza-Riachuelo River Basin was analyzed in relation to the same jurisdictions. Given that RR assesses the risk of an event (infant death) happening in an exposed group (maternal residence in the Matanza-Riachuelo River Basin) compared to the risk of the same event happening in an unexposed group (children of mothers who do not live in the Matanza-Riachuelo River Basin), when estimating this indicator in the comparison jurisdictions, deaths and live births of infants whose mothers lived in the communes or municipalities comprised by the Matanza-Riachuelo River Basin were excluded.¹⁸

The data processing software programs Microsoft Excel and Epidat 4.2 were used. This study was conducted based on secondary sources, without using personal data; therefore, no informed consent nor protocol approval by the Ethics Committee were required.

RESULTS

In 2017, the recorded IMR was 9.45 ‰ in the Matanza-Riachuelo River Basin; 9.33 ‰ in Argentina; and 9.4 ‰ in the PBA. No statistically significant differences were observed between the PBA and Argentina and the Matanza-Riachuelo River Basin (Table 1). In the CABA, the IMR was 6.92 ‰ and the risk of infant death was 40 % lower than in the Matanza-Riachuelo River Basin (RR: 1.4; 95 % CI: 1.2-1.6) (Tables 1 and 3).

The analysis of IMR evolution over the 2010-2017 period showed a decreasing evolution in the Matanza-Riachuelo River Basin (a 20.6 % reduction), in Argentina (a 21.5 % reduction), and in the PBA (a 21.6 % reduction). In the CABA, which was the district with the lowest IMR among those analyzed, fluctuations were

TABLE 1. Live births, deaths among infants younger than one year old, and infant mortality rate, by jurisdiction of maternal place of residence. Year 2017. Matanza-Riachuelo River Basin, Autonomous City of Buenos Aires, province of Buenos Aires, and Argentina

Jurisdiction of maternal place of residence	Live births	Deaths among infants younger than one year old	IMR (per 1000 LBs)	95 % CI, IMR
MRRB	99 715	942	9.45	8.85-10.07
Argentina	704 609	6579	9.33	9.11-9.34
PBA	262 721	2471	9.40	9.04-9.78
CABA	35 840	248	6.92	6.08-7.84

MRRB: Matanza-Riachuelo River Basin; CABA: Autonomous City of Buenos Aires; PBA: province of Buenos Aires; IMR: infant mortality rate; LBs: live births; CI: confidence interval.

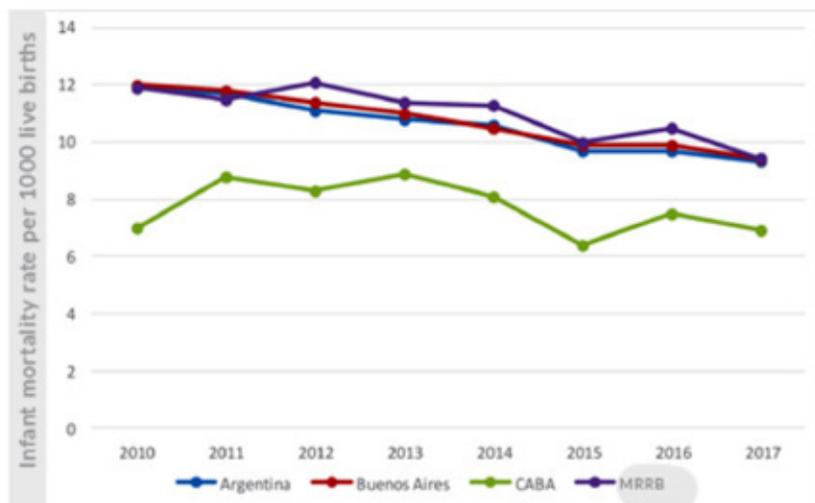
Source: Developed based on data provided by the DEIS of the Ministry of Health of Argentina. Year 2017. MRRB, CABA, PBA, and Argentina.

observed over this period: 2010 started and 2017 ended with similar values (7 ‰ and 6.9 ‰, respectively) (Figure 2).

The analysis of the relative weight of each group of causes of infant mortality in the Matanza-Riachuelo River Basin in 2017 showed that most recorded deaths (49 %) corresponded

to conditions originating in the perinatal period (mainly low birth weight and prematurity). Congenital malformations were in second place (28 %). Respiratory diseases were the third cause (6.8 %); followed by deaths with an ill-defined underlying cause (6 %) and the remaining causes (10.2 %) (Table 2).

FIGURE 2. Evolution of infant mortality rate by jurisdiction of maternal place of residence. 2010-2017 period. Matanza-Riachuelo River Basin, Autonomous City of Buenos Aires, province of Buenos Aires, and Argentina



CABA: Autonomous City of Buenos Aires; MRRB: Matanza-Riachuelo River Basin. Source: Developed based on data provided by the DEIS of the Ministry of Health of Argentina. 2010-2017 period. MRRB, CABA, PBA, and Argentina.

TABLE 2. Infant mortality by cause and jurisdiction of maternal place of residence. Year 2017. Matanza-Riachuelo River Basin, Autonomous City of Buenos Aires, province of Buenos Aires, and Argentina

		Total	Perinatal conditions	Congenital malformations	Respiratory diseases	Ill-defined	Other causes
MRRB	Infant deaths	942	462	264	64	56	96
	IMR (per 1000 LBs)	9.45	4.63	2.64	0.64	0.56	0.96
	95 % CI, IMR	8.85-10.07	4.22-5.07	2.34-2.98	0.49-0.82	0.42-0.73	0.78-1.18
	Proportional mortality	100%	49%	28%	6.80%	6.00%	10.20%
Argentina	Infant deaths	6579	3383	1864	402	294	636
	IMR (per 1000 LBs)	9.33	4.8	2.64	0.57	0.42	0.9
	95 % CI, IMR	9.11-9.34	4.64-4.81	2.58-2.77	0.52-0.63	0.37-0.47	0.83-0.98
	Proportional mortality	100 %	51.40 %	28.30 %	6.10 %	4.50 %	9.70 %
PBA	Infant deaths	2471	1176	730	175	146	244
	IMR (per 1000 LBs)	9.4	4.47	2.78	0.67	0.55	0.93
	95 % CI, IMR	9.04-9.78	4.22-4.74	2.58-2.99	0.57-0.77	0.47-0.65	0.82-1.05
	Proportional mortality	100 %	47.60 %	29.50 %	7.10 %	5.90 %	9.90 %
CABA	Infant deaths	248	133	77	15	3	20
	IMR (per 1000 LBs)	6.92	3.71	2.14	0.42	0.08	0.55
	95 % CI, IMR	6.08-7.84	3.11-4.39	1.69-2.68	0.23-0.69	0.02-0.25	0.34-0.86
	Proportional mortality	100 %	53.60 %	31.10 %	6 %	1.20 %	8.10 %

MRRB: Matanza-Riachuelo River Basin; CABA: Autonomous City of Buenos Aires; PBA: province of Buenos Aires; IMR: infant mortality rate; LBs: live births; CI: confidence interval. Source: Developed based on data provided by the DEIS of the Ministry of Health of Argentina. Year 2017. MRRB, CABA, PBA, and Argentina.

The structure of causes of infant mortality was similar in the Matanza-Riachuelo River Basin, Argentina, the PBA, and the CABA. In the 4 jurisdictions, conditions originating in the perinatal period were the leading cause of death, followed by congenital malformations and respiratory diseases. In 2017, these 3 causes, related to environmental exposure, accounted for 83.8 % of infant deaths in the Matanza-Riachuelo River Basin, 85.9 % in Argentina, 84.2 % in the PBA, and 90.7 % in the CABA (Table 2).

The IMR due to perinatal conditions in the Matanza-Riachuelo River Basin (4.6 ‰) was higher than in the CABA (3.7 ‰) and the PBA (4.5 ‰), although it was lower than the total for the country (4.8 ‰). Such differences were not statistically significant (Tables 2 and 3).

The second leading cause were congenital malformations, with a 2.6 ‰ rate in the Matanza-Riachuelo River Basin, the same as in Argentina, higher than in the CABA (2.1 ‰), and lower than in the PBA (2.8 ‰). Such differences were not statistically significant either (Tables 2 and 3).

Deaths caused by respiratory diseases showed a 0.6 ‰ specific IMR in the Matanza-Riachuelo River Basin, the same as in Argentina, higher than in the CABA (0.4 ‰), and lower than in the PBA (0.7 ‰). When comparing the risk of infant death due to respiratory diseases, the risk in the Matanza-Riachuelo River Basin was similar to that of Argentina and the PBA, but 4 times higher than in the CABA (RR: 3.9; 95 % CI: 1.4-10.7) (Tables 2 and 3).

DISCUSSION

The IMR reduction in the Matanza-Riachuelo River Basin in the analyzed period (2010-2017) was 20.6 %, similar to the PBA (21.6 %) and Argentina (21.5 %), and also to the reduction

observed in Latin America and the Caribbean (19.9 %) and the world (20.8 %).¹⁹ It is worth mentioning that, in the analyzed period, this reduction could not be observed in the CABA.

In 2017, 5.4 million of children younger than 5 years old died worldwide, and 4.1 million of those deaths occurred during the first year of life (76 % of deaths among children younger than 5 years old). The main causes were prematurity, pneumonia, complications during delivery, congenital anomalies, diarrheal diseases, neonatal sepsis, and malaria, all closely related to the environment.²⁰⁻²²

Preterm birth is associated with diseases and disability for life. Prematurity, which accounted for 18 % of infant deaths, has been associated with exposure to air pollution, household air pollution, tobacco smoke, chemical substances, and lack of adequate access to safe water, lack of sanitation and hygiene.^{7,22}

Respiratory infections accounted for 16 % of deaths.²² The World Health Organization (WHO) attributes more than 50 % of lower respiratory infections in children under five years in low- and middle-income countries to household air pollution from the use of solid fuels for cooking and ambient air pollution.⁷

Nine percent of global infant deaths are due to congenital anomalies, related to tobacco smoke exposure, and exposure to pesticides, organic solvents, air pollution, etc.⁷ Diarrheal diseases cause about 8 % of all deaths in children under five years, related to access to safe water, sanitation, and hygiene.²² Over 300 000 deaths in children under five years are attributed to malaria, and concerns are expressed regarding dengue, which is the most rapidly spreading mosquito-borne viral disease in the world with half of the world's population being at risk.⁷

When comparing the results of this study

TABLE 3. Comparison of the risk of infant death between the Matanza-Riachuelo River Basin and Argentina, the province of Buenos Aires, and the Autonomous City of Buenos Aires, expressed as relative risk and 95 % confidence interval

		Total	Perinatal conditions	Congenital malformations	Respiratory diseases
Argentina	RR	1.01	0.95	1.14	1.14
	95 % CI	0.95-1.08	0.86-1.05	1.00-1.30	0.87-1.50
PBA	RR	1.02	1.07	0.94	0.91
	95 % CI	0.94-1.10	0.96-1.20	0.81-1.09	0.67-1.24
CABA	RR	1.4	1.22	1.21	3.9
	95 % CI	1.19-1.65	0.98-1.53	0.90-1.63	1.4-10.7

CABA: Autonomous City of Buenos Aires; PBA: province of Buenos Aires; RR: relative risk; CI: confidence interval.

Source: Developed based on data provided by the DEIS of the Ministry of Health of Argentina. Year 2017. MRRB, CABA, PBA, and Argentina.

with the global situation, in the jurisdictions comprised by the Matanza-Riachuelo River Basin, respiratory diseases accounted for less than half the relative weight of that found globally; diarrheal diseases had a low relative weight; and dengue disease, together with malaria, were not identified as causes of infant death in Argentina, whereas perinatal conditions had a higher relative weight in the analyzed jurisdictions from the Matanza-Riachuelo River Basin than that observed worldwide.^{7,22} Regardless of the relative weight of each of these causes, perinatal conditions, congenital malformations, respiratory and infectious diseases, and their close relation to environmental exposure accounted for the leading causes of infant death in the Matanza-Riachuelo River Basin, the PBA, the CABA, Argentina, and the rest of the world.^{7,22}

Worldwide, the structure of causes of death in the first years of life is strongly determined by the structure of causes of infant deaths in Asia and Africa, which account for more than 80 % of global deaths in the first years of life.⁵ In these continents, living conditions entail a greater vulnerability to environmental threats, which would explain the differences in the structure of causes of death in relation to what occurs in the Matanza-Riachuelo River Basin in particular and in Argentina in general.

Of the population in the Matanza-Riachuelo River Basin, 24.62 % does not have access to the drinking water supply network (16.1 % in Argentina, 24.9 % in the PBA, and 0.4 % in the CABA), 52.4 % does not have access to sewer systems (46.9 % in Argentina, 52.4 % in the PBA, and 1.8 % in the CABA), and 11.2 % has unmet basic needs (12.5 % in Argentina, 11.2 % in the PBA, and 7 % in the CABA).^{23,24} In this regard, it would be interesting to analyze the impact of social determinants on results of environmental exposure; however, it was not possible in this study given that the corresponding statistical reports lacked these data.

For these reasons, not only in the Matanza-Riachuelo River Basin but also in Argentina, it is essential to reduce the risk of environmental exposure and improve preconception conditions among women of childbearing age, offer an early and adequate antenatal care, and provide care during labor in safe maternity centers with the corresponding level of care according to risk. In addition, it is necessary to improve living conditions and health checkups among young children.

This study has some weaknesses, such as having analyzed data published by the DEIS, obtained from the Vital Statistics System and based on LBSRs and DSRs, and the fact that event under-recording (birth or death) or an incorrect identification of the cause of death in DSRs may affect analysis results. Notwithstanding this, and taking into account the strengths of the study, it is worth noting that more than 99.5 % of births in Argentina take place in health facilities and that a mandatory requirement for burial implies the concurrent recording of death certificates and DSRs, therefore reducing any potential under-recording of these events.

CONCLUSION

The risk of IM and its structure of causes were similar in the Matanza-Riachuelo River Basin, Argentina, and the PBA. The risk of IM in the Matanza-Riachuelo River Basin was higher than in the CABA. The risk of IM by cause only evidenced a higher risk of IM due to respiratory diseases in the Matanza-Riachuelo River Basin than in the CABA. The IMR reduction was similar between 2010 and 2017 in the Matanza-Riachuelo River Basin, the PBA, and Argentina. No IMR reduction was observed in the CABA during the analyzed period. ■

REFERENCES

1. Finkelstein J, Duhau M, Speranza A, Marconi E, et al. Evolución de la mortalidad infantil en Argentina en el marco de los Objetivos del Desarrollo del Milenio. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(3):216-22.
2. Programa de las Naciones Unidas para el desarrollo. Objetivos de Desarrollo sostenible. 2015. [Accessed on: November 1st, 2019]. Available at: <http://www.undp.org/content/undp/es/home/sustainable-development-goals.html>.
3. Organización Mundial de la Salud. ¿La Herencia de Un Mundo Sostenible? Atlas Sobre Salud Infantil y Medio Ambiente. Ginebra: OMS; 2018.
4. Quiroga D, Fernández R, Paris E (comp.). Salud Ambiental Infantil: Manual para Enseñanza de Grado en Escuelas de Medicina. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, Organización Panamericana de la Salud; 2010.
5. UNICEF, WHO, World Bank Group and United Nations. Levels and Trends in Child Mortality: Report 2019, Estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. New York, 2019. [Accessed on: December 1st, 2019]. Available at: <https://www.unicef.org/report-s/levels-and-trends-child-mortality-report-2019>.
6. Pronczuk-Garbino J (ed.). Children's Health and the Environment: A Global Perspective. Ginebra: OMS; 2005.
7. Organización Mundial de la Salud. ¡No contamines mi futuro! El Impacto de los factores medioambientales en la salud infantil. Ginebra: OMS; 2017.
8. Cuerpo Colegiado de ACUMAR. Informe especial de seguimiento Cuenca Matanza Riachuelo. 2003-2005. [Accessed on: November 1st, 2019]. Available at: <http://cdi.mecon.gov.ar/bases/docelec/az1260.pdf>.

9. Nápoli A, García Espil J. Reconstrucción ambiental de la Cuenca Matanza-Riachuelo. Una oportunidad Histórica que aún reclama un fuerte compromiso político y más eficiencia en la gestión. Informe Ambiental FARN. Buenos Aires: FARN; 2011. [Accessed on: April 6th, 2020]. Available at: <http://farn.org.ar/wp-content/uploads/2013/02/IAF2010napoli.pdf>.
10. Nápoli A. Una política de Estado para el Riachuelo. Informe Ambiental FARN. Buenos Aires: FARN; 2009. [Accessed on: April 6th, 2020]. Available at: <https://farn.org.ar/wp-content/uploads/2013/02/IAF2009napoli.pdf>.
11. Blacksmith Institute. The world's worst polluted places. The top ten of the dirty thirty. Nueva York: Blacksmith Institute; 2007.
12. Marconi A. Mortalidad en la región de la Cuenca Matanza-Riachuelo Análisis período 2001-2009. *Rev I-Salud*. 2015; 10(48):49-60.
13. Sociedad Argentina de Pediatría, Sociedad Argentina de Medicina, Asociación Toxicológica Argentina D de S y EA (ACUMAR). Enfermedades relacionadas al medio ambiente en el ámbito de la Cuenca Matanza Riachuelo: Acta acuerdo de sociedades científicas. In: *Estrategias de Salud Ambiental en la Cuenca Matanza Riachuelo*. Buenos Aires: ACUMAR; 2018:110-5. [Accessed on: November 1st, 2019]. Available at: <http://www.acumar.gob.ar/wp-content/uploads/2016/12/IF-2018-53235166-APN-DSYEAACUMAR-Documento-de-Salud-AP.pdf>.
14. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales Información Básica. 2017; Serie 5(61). Buenos Aires: DEIS; 2018. [Accessed on: April 6th, 2020]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2019/01/Serie5Nro61.pdf>.
15. Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos básicos para el análisis de la mortalidad. Washington: OPS; 2012.
16. Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Definiciones y conceptos. [Accessed on: April 6th, 2020]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/definiciones-y-conceptos/>.
17. Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Presentación Anuario 2017. [Accessed on: April 6th, 2020]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2019/01/Presentacion-anuario-2017-DEIS.pdf>.
18. Ortíz Z, Esandi ME, Bartman M. Epidemiología Básica y Vigilancia de la Salud. 2^{da} ed. Buenos Aires: MINSAL, VIGI+A, World Bank; 2004.
19. The World Bank. Data. Mortality rate, infant (per 1,000 live births). [Accessed on: April 6th, 2020]. Available at: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.IMRT.IN>.
20. Organización Mundial de la Salud. Reducción de la mortalidad en la niñez. Septiembre de 2019. [Accessed on: April 6th, 2020]. Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>.
21. UNICEF. Mortalidad infantil: ¿qué hay detrás de los datos? [Accessed on: April 6th, 2020]. Available at: <https://www.unicef.es/blog/mortalidad-infantil-que-hay-detras-de-los-datos>.
22. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Level & Trends in Child Mortality. 2018. [Accessed on: April 6th, 2020]. Available at: <https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2018/09/UN-IGME-Child-Mortality-Report-2018.pdf>
23. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Necesidades básicas insatisfechas. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. Argentina, 2010. [Accessed on: November 1st, 2019]. Available at: <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-47-156>.
24. Dirección de Salud y Educación Ambiental, ACUMAR. Dossier Don Juan, La Matanza. CABA. 2019. [Accessed on: April 6th, 2020]. Available at: <http://www.acumar.gob.ar/wp-content/uploads/2016/12/Dossier-EISAAR-Don-Juan-La-Matanza.pdf>.

Fuerza muscular y porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes de la región del Maule, Chile

Muscle strength and body fat percentage in children and adolescents from the Maule region, Chile

Dr. Marco Cossio-Bolaños^a, Dra. Rossana Gómez-Campos^b,
Dr. Luis Felipe Castelli Correia de Campos^c, Dr. Jose Sullá-Torres^d,
Mg. Camilo Urra-Albornoz^e y Dr. Vitor Pires Lopes^f

- Departamento de Ciencias de la Actividad Física, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.
- Departamento de Diversidad e Inclusividad Educativa, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.
- Departamento de Ciencias de la Educación, Universidad del Bío Bío, Chillán, Chile.
- Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Arequipa, Perú.
- Escuela de Kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Talca, Chile.
- Research Center in Sports Sciences, Health Sciences and Human Development (CIDESD), Sport Science Department, Polytechnic Institute of Bragança, Portugal.

RESUMEN

Objetivo. Analizar la asociación entre la fuerza de prensión manual relativa (FPMR) y la masa grasa (MG), controlando el posible efecto del estado de madurez.

Metodología. Se estudiaron niños y adolescentes de ambos sexos con un rango de edad de $\geq 7,5$ a $\leq 15,49$ años. Se evaluó la FPMR mediante un dinamómetro hidráulico manual. El porcentaje de MG se evaluó mediante la absorciometría de rayos X de doble energía. Para analizar las diferencias por sexo y grupo etario y entre los niños normopesos y obesos en los niveles de FPMR, se utilizó el análisis de covarianza. Se consideraron como covariable los años de pico de velocidad de crecimiento (estado de madurez). Para analizar la asociación entre los niveles de FPMR y MG, se utilizó la correlación parcial, controlando el año de pico de velocidad de crecimiento.

Resultados. Participaron 1685 escolares (731 mujeres y 954 varones). Fueron conformados 4 grupos de edad (7,5-9,4 años; 9,5-11,4 años; 11,5-13,4 años y 13,5-15,4 años). La FPMR aumentó con la edad en ambos sexos. Los valores de MG fueron elevados en todos los grupos etarios. No hubo diferencias en los grupos 3 y 4 en las niñas y en el grupo 4 de los niños. Los niños clasificados como peso normal presentaron significativamente mayor FPMR que los obesos. Se observó una asociación negativa entre FPMR y MG.

Conclusión. Se demostró que la FPMR estaba negativamente asociada con la MG, tras controlar el efecto del estado de madurez.

Palabras clave: obesidad, fuerza de prensión manual, tejido graso, crecimiento y desarrollo.

INTRODUCCIÓN

El aumento de la prevalencia del sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes es una de las principales preocupaciones de la salud pública en la actualidad. La previsión mundial de la prevalencia de sobrepeso y obesidad para niños de 5 a 7 años para 2015 fue del 15,0 % y del 5,4 %. Esto representaba, desde 2013, un aumento del 1,9 % de la prevalencia global de exceso de peso para niños de esta edad.¹

En los países desarrollados, la prevalencia de sobrepeso, en 2013, fue estimada en el 24 % en niños y en el 23 % en niñas.² Las prevalencias que correspondían a los países en desarrollo variaron del 8 % al 13 % en ambos sexos.³ En Chile, la última encuesta nacional de salud detectó un 39,8 % de sobrepeso y un 31,2 % de obesidad.⁴

En general, varios estudios basados en niños y adolescentes obesos han demostrado que son menos activos y presentan niveles de aptitud física inferiores a sus pares no obesos. De hecho, las relaciones entre actividad física (AF), actividad sedentaria (por ejemplo, ver televisión), aptitud física y obesidad no están debidamente aclaradas,^{3,5} por lo que estudiar la relación entre la fuerza de prensión manual relativa (FPMR) y la masa grasa (MG) en poblaciones pediátricas es relevante.

La aptitud física es un concepto físico multidimensional que incluye componentes como la aptitud cardiorrespiratoria, fuerza y

Correspondencia:
Dra. Rossana Gómez Campos:
rossaunicamp@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 14-10-2019
Aceptado: 3-6-2020

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.320>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.320>

Cómo citar: Cossio-Bolaños M, Gómez-Campos R, Castelli Correia de Campos LF, Sullá-Torres J, et al. Fuerza muscular y porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes de la región del Maule, Chile. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):320-326.

resistencia de fuerza muscular, entre otras. Es considerada también como uno de los marcadores más relevantes de salud⁶ y es un predictor de morbilidad y mortalidad, asociada a dolencias cardiovasculares y a todas las causas de muerte.⁷ La aptitud física es, en parte, genéticamente determinada, pero también es muy influenciada por factores ambientales, como la AF habitual y el ejercicio físico y sus principales determinantes.³

La aptitud cardiorrespiratoria y la aptitud muscular parecen tener un efecto combinado y acumulativo sobre los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en adolescentes.⁶ Por ejemplo, García-Artero et al.,⁸ constataron que una elevada capacidad aeróbica en hombres y un elevado grado de fuerza muscular en mujeres estaban asociados a un menor riesgo metabólico y que, para una determinada aptitud cardiorrespiratoria, un nivel aumentado de fuerza muscular estaba asociado a un menor riesgo metabólico asociado a una dolencia cardiovascular.

Steene-Johannessen et al.,⁹ verificaron, en niños y jóvenes de 9 a 15 años de edad, que la aptitud muscular estaba negativamente asociada a factores metabólicos después de controlar la edad, el sexo y el estado de madurez. La fuerza muscular es uno de los componentes de la aptitud física, la cual es considerada como un factor importante en el desarrollo durante la infancia y la juventud. Es la base para las actividades lúdicas y en la interacción social con otros niños.

Una de las medidas más usuales de fuerza es la prensión manual (FPM), medida por dinamometría, y está positivamente asociada a diversas condiciones de salud. Un estudio transversal verificó que la FPM presentó asociación con la grasa del hígado en adolescentes con exceso de grasa corporal.¹⁰ Además, en un estudio longitudinal efectuado en adolescentes después de controlar el efecto de la aptitud cardiorrespiratoria, la AF y la masa libre de grasa, determinaron que la FPM se asociaba significativamente con el riesgo metabólico.¹¹

Basado en estas evidencias y debido a la elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad observada en Chile, este estudio hipotetiza una posible asociación negativa entre la FPM y la MG determinada por absorciometría de rayos X de doble energía (*dual-energy x-ray absorptiometry*; DXA, por sus siglas en inglés) en niños y jóvenes chilenos. Esta información puede ser útil para los profesionales que trabajan con poblaciones

pediátricas, especialmente, durante la pubertad, ya que no todos los adolescentes maduran al mismo ritmo e intensidad. El objetivo fue analizar, en niños y jóvenes chilenos, la asociación entre la FPM y la MG, controlando el posible efecto que podría ocasionar la maduración somática.

METODOLOGÍA

Participantes

Se efectuó un estudio descriptivo correlacional en escolares de ambos sexos de la región del Maule (Talca, Chile), durante el año 2016. Los participantes, niños y adolescentes con un rango de edad de $\geq 7,5$ a $\leq 15,49$ años, fueron seleccionados al azar de un total de 12 colegios de la región del Maule (Chile) de zona urbana. Se excluyeron los que tenían limitación física y los que presentaban prótesis y/o implantes metálicos en alguna parte del cuerpo.

Para la evaluación de las variables de estudio, se obtuvo de cada uno de los participantes el asentimiento, y de los respectivos padres, el consentimiento informado. También se solicitó el permiso a cada Dirección de los colegios, informando el objetivo de la investigación. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Chile.

Las evaluaciones se efectuaron en un laboratorio cerrado (22-24 °C) de la Universidad Autónoma. Se efectuó de lunes a viernes desde las 8:30 a las 12:30. Todos los escolares fueron trasladados ida y vuelta para realizar las evaluaciones y los procedimientos estuvieron a cargo de tres profesionales debidamente capacitados en variables antropométricas y escaneo por DXA.

Fuerza de prensión manual

La FPM se midió con la ayuda de un dinamómetro hidráulico manual JAMAR (Hydraulic Hand Dynamometer® Modelo PC-5030 J1, Fred Sammons, Inc., Burr Ridge, IL., EE. UU.). La precisión fue de 0,1 lbf para ambas manos. Se adoptó el protocolo propuesto por Richards et al.¹² Los estudiantes adoptaron una posición estándar en cada mano. Para controlar los efectos de fatiga, se realizaron tres intentos para alternar las manos con, aproximadamente, 2 minutos de descanso entre cada uno de ellos. Se registraron los mejores resultados de cada ensayo en cada mano. Los resultados obtenidos en las dos manos se sumaron y dieron un indicador global de FPM.

Dimensiones corporales y estado de madurez

Todas las medidas somáticas fueron realizadas por dos antropometristas experimentados, siguiendo los protocolos descritos por Ross et al.¹³ El peso corporal, la estatura y la estatura sentado se midieron en las instalaciones de un laboratorio con ropa ligera (remera, *short* y descalzos). Para evaluar el peso corporal, se utilizó una balanza digital (Seca GmbH & Co. KG, Hamburg, Germany) con aproximación a 0,1 kg. La estatura de pie fue medida a través de un estadiómetro (Seca & Co. KG, Hamburg, Germany) con una precisión de 0,1 mm y una escala de $0 \pm 2,50$ m. La estatura sentada fue evaluada utilizando un banco de madera (50 cm de alto) con una escala de medición de 0 a 150 cm, con precisión de 1 mm. Todas las variables fueron medidas dos veces. El error técnico de medida (ETM) fue del 0,8 % al 2 % en todas las medidas.

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) [peso (kg)/altura² (m²)]. El estado de madurez fue calculado por medio de los años de distancia al de pico de velocidad de crecimiento (APVC), estimado por medio de una ecuación de regresión antropométrica sugerida por Mirwald et al.¹⁴ Esta técnica es ampliamente utilizada en Chile por ser no invasiva y permitir evaluar el estado de madurez de forma transversal.¹⁵

Composición corporal

Se utilizó la DXA (Lunar Prodigy, General Electric, Fairfield, CT) siguiendo los procedimientos descritos por Kelly et al.,¹⁶ y las instrucciones del fabricante. Todas las mediciones fueron realizadas por un técnico especializado. Antes de comenzar el proceso de escaneado, el sujeto tenía que acostarse de espaldas sobre la plataforma de escaneado. Los brazos y las piernas se extendieron paralelos a la cama. Ambos tobillos fueron atados con un cinturón de velcro para garantizar una posición estándar para los sujetos. El porcentaje de grasa y la MG se registraron para este estudio.

Para garantizar la confiabilidad de la exploración, los escaneos se repitieron poco después del primer escaneo (el mismo día), evaluando cada 10 sujetos al 10 % de la muestra. El ETM entre los evaluadores e intraevaluadores produjo valores inferiores al 1,5 %. El sobrepeso y la obesidad se definieron con los valores de grasa corporal obtenidos por la DXA utilizando como punto de corte el percentil 85 para sobrepeso y 95 para obesidad para cada edad y sexo.^{17,18}

Al final del desarrollo del proyecto, los

padres fueron informados sobre los resultados alcanzados en la investigación. Los casos que reflejaban elevado riesgo fueron derivados a pediatras especialistas para su tratamiento.

Análisis estadístico

Se constituyeron 4 grupos de acuerdo con la edad, con intervalo de 2 años -grupo 1: 7,5-9,4 años; grupo 2: 9,5-11,4 años; grupo 3: 11,5-13,4 años; grupo 4: 13,5-15,4 años-. Para determinar la FPMR, se dividió la FPM por la masa corporal. Luego de verificar la normalidad de los datos, se calculó la estadística descriptiva de media aritmética, desviación estándar y rango por edad y sexo.

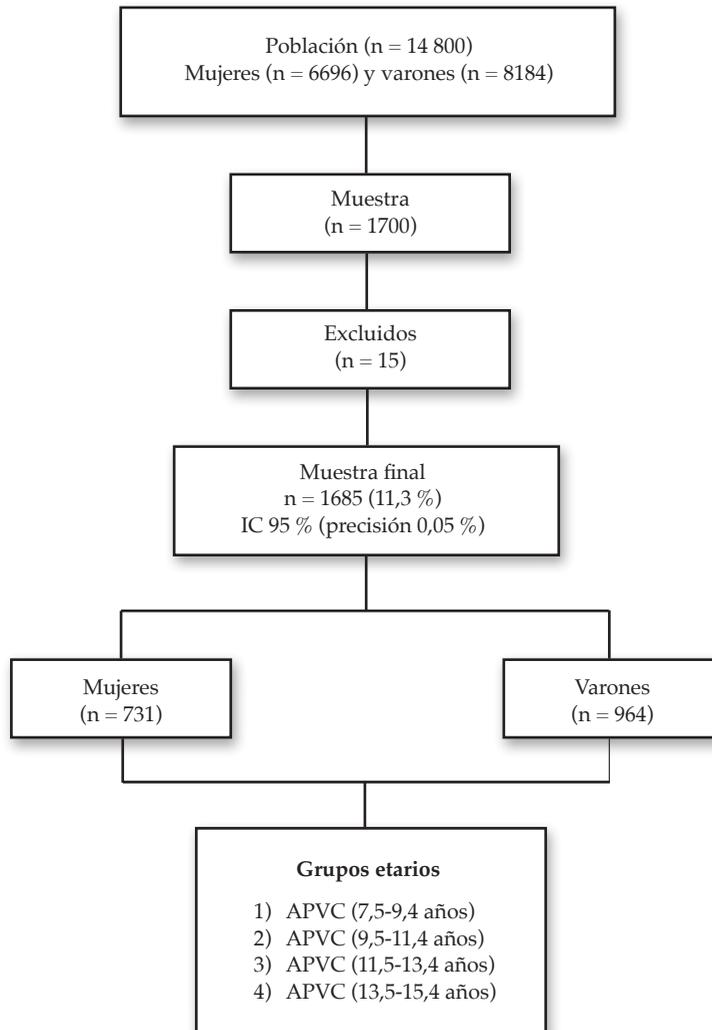
Se utilizó el análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) de un factor para analizar la diferencia entre cada grupo etario en ambos sexos. Se aplicó el análisis de covarianza (ANCOVA) para determinar las diferencias en cada sexo y grupo etario, entre los niños con peso normal y los obesos en los niveles de FPMR, teniendo como covariables los APVC. La correlación parcial (Pearson) se utilizó para analizar la relación entre los niveles de FPMR y el porcentaje de MG, controlando, para tal efecto, los APVC.

RESULTADOS

El proceso de selección de la muestra de estudio se observa en la *Figura 1*. En la *Tabla 1*, se describe la media aritmética y desviación estándar para las seis variables analizadas por grupo etario y sexo. En todas las variables y grupos de edad, no hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres. Únicamente, se observaron diferencias significativas en el APVC en todos los grupos etarios, y se destacó que las mujeres presentaron un adelantado APVC en relación con los hombres. La FPM aumenta con la edad en ambos sexos. Solo los hombres del grupo etario 4 reflejaron significativamente mayor FPM que las mujeres.

En la *Tabla 2*, se presenta la estadística descriptiva de media aritmética y desviación estándar del porcentaje de MG y los valores de prevalencia de obesidad por edad y sexo. Se consideró como criterio de clasificación la MG.¹⁶ Los valores medios de MG fueron elevados en todos los grupos etarios en ambos sexos. En cuanto a la prevalencia global de sobrepeso y obesidad elevada, el 53,6 % de los participantes eran obesos. En general, las mujeres de todos los grupos presentaron valores de MG superiores a los varones.

FIGURA 1. Flujograma del proceso de selección de la muestra



IC: intervalo de confianza; APVC: años de pico de velocidad de crecimiento.

TABLA 1. Estadística (media aritmética y desviación estándar) para las variables antropométricas, años de pico de velocidad de crecimiento (estado de madurez) y fuerza de prensión manual por grupo de edad y sexo (n = 1685)

Grupo de edad	N	Peso (kg)		Estatura (cm)		IMC (kg/m ²)		APVC (años)		FPM (kg)	
		\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE
Mujeres											
1 (7,5-9,4)	156	32,8	7,1	131,0	6,7	19,0	3,0	-3,2*	0,7	19,9	7,0
2 (9,5-11,4)	216	42,1	9,6	144,1*	8,0	20,1	3,4	-1,0*	0,9	25,8	8,1
3 (11,5-13,4)	191	52,1	11,5	154,1	7,2	21,9*	4,1	1,4*	1,0	35,2	14,3
4 (13,5-15,4)	168	58,4	10,8	158,0*	6,2	23,3*	4,0	3,5*	0,9	46,1*	12,1
Hombres											
1 (7,5-9,4)	180	33,3	7,6	131,4	6,8	19,2	3,6	-4,7	0,4	20,2	8,5
2 (9,5-11,4)	213	41,4	11,6	140,1	15,9	20,5	3,9	-3,5	0,7	26,1	10,4
3 (11,5-13,4)	241	50,3	11,1	154,5	8,6	20,9	3,8	-1,9	0,8	34,5	14,1
4 (13,5-15,4)	320	60,1	12,4	165,1	8,5	22,0	3,9	-0,3	0,8	50,7	18,8

\bar{X} : promedio; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; *: diferencia significativa en relación con los hombres; APVC: años de pico de velocidad de crecimiento (estado de madurez); FPM: fuerza de prensión manual.

La *Tabla 3* muestra los valores de la FPMR a la masa corporal (kg) para niños y niñas obesos y con peso normal por edad. Los valores de FPMR fueron más altos en los grupos de mayor edad y, por lo tanto, hubo un crecimiento con la edad en ambos sexos. Sin embargo, en el grupo 3, en

ambos sexos, hubo una disminución, excepto para los grupos 3 y 4 en niñas y el grupo 4 en niños. Los participantes de peso normal tenían una FPMR significativamente más alta que los obesos.

Las correlaciones de orden cero y parcial se observan en la *Tabla 4*. En ambos casos, se

TABLA 2. Valores descriptivos del porcentaje de masa grasa y prevalencia de obesidad por grupo de edad y sexo (n = 1685)

Grupos de edad	Masa grasa (%)		Prevalencia de obesidad (%)
	\bar{X}	DE	
Mujeres			
1 (7,5-9,4)	35,3	6,1	93,6
2 (9,5-11,4)	35,0	6,7	69,0
3 (11,5-13,4)	33,5	6,9	49,2
4 (13,5-15,4)	35,6	6,1	54,2
Total	35,2	6,4	65,7
Varones			
1 (7,5-9,4)	30,8	7,5	72,2
2 (9,5-11,4)	32,8	7,8	59,2
3 (11,5-13,4)	27,3	8,6	31,5
4 (13,5-15,4)	23,8	8,6	28,4
Total	26,1	8,7	44,3
Total de ambos	29,7	9,0	53,6

\bar{X} : promedio; DE: desviación estándar.

TABLA 3. Valores descriptivos de la fuerza de prensión manual relativa al peso corporal (kg) para niños obesos y peso normal por edad y por sexo (n = 1685)

Grupos de edad (años)	Peso normal		Obesos		p	Ambos	
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE		\bar{X}	DE
Mujeres							
1 (7,5-9,4)	0,75	0,3	0,59	0,19	0,020	0,60	0,20
2 (9,5-11,4)	0,73	0,22	0,59	0,19	< 0,001	0,63	0,21
3 (11,5-13,4)	0,69	0,27	0,70	0,25	0,078	0,70	0,26
4 (13,5-15,4)	0,83	0,24	0,77	0,17	0,082	0,80	0,21
Varones							
1 (7,5-9,4)	0,7	0,34	0,57	0,22	0,030	0,61	0,27
2 (9,5-11,4)	0,74	0,24	0,57	0,19	< 0,001	0,64	0,22
3 (11,5-13,4)	0,72	0,3	0,65	0,26	0,020	0,70	0,29
4 (13,5-15,4)	0,85	0,33	0,88	0,23	0,3996	0,86	0,31

\bar{X} : promedio; DE: desviación estándar.

TABLA 4. Correlación de orden cero y parcial por grupo de edad y sexo, controlando el efecto de los años de pico de velocidad de crecimiento entre porcentaje de masa grasa y fuerza de prensión manual relativa (n = 1685)

Grupos de edad	Correlación de orden cero		Correlación parcial (APVC)	
	r	p	r	p
Mujeres				
1 (7,5-9,4)	-0,26	0,015	-0,31	0,004
2 (9,5-11,4)	-0,48	< 0,001	-0,45	< 0,001
3 (11,5-13,4)	-0,01	0,068	0,02	0,062
4 (13,5-15,4)	-0,12	0,078	-0,09	0,074
Varones				
1 (7,5-9,4)	-0,28	0,003	-0,30	0,001
2 (9,5-11,4)	-0,45	< 0,001	-0,44	< 0,001
3 (11,5-13,4)	-0,14	0,059	-0,16	0,037
4 (13,5-15,4)	-0,18	0,076	-0,04	0,065

r: correlación de Pearson; APVC: años de pico de velocidad de crecimiento (estado de madurez).

controló el efecto del APVC entre la FPMR y el porcentaje de MG (por edad y sexo). Las correlaciones obtenidas entre las dos variables fueron negativas. Los valores de las correlaciones resultaron moderados; fueron bajos y no significativos únicamente en los grupos 3 y 4 en las mujeres y en el grupo 4 en los varones.

DISCUSIÓN

La FPM parece ser un buen indicador de salud, puesto que está asociada a menores riesgos de enfermedad cardiovascular, tanto en adultos como en adolescentes.^{6,8,11} Los resultados indican que el porcentaje de MG y la FPMR ajustada al peso corporal se asocian negativamente, y esta es más elevada en los grupos de menor edad. De hecho, en los adolescentes del grupo 4 de ambos sexos, la correlación después de ponderar el efecto del estado de madurez no es significativa. Estos hallazgos son consistentes debido a la elevada prevalencia de obesidad observada a edades tempranas y la disminución a edades más avanzadas. Además, los resultados obtenidos en esta investigación son similares a los encontrados en la literatura.¹⁷

En general, los estudios han analizado la asociación entre la FPMR y la composición corporal utilizando medidas indirectas, sobre todo, el IMC. A diferencia de la evaluación por DXA, en el IMC, todos los compartimentos de la masa corporal se incluyen (MG y masa libre de grasa). Tal vez por esa razón, algunos estudios indican una asociación positiva entre el IMC y la FPMR, dado que, por lo general, no se excluye la masa muscular.¹⁷⁻¹⁹ De hecho, Jürimäe et al.,²⁰ constataron que la estatura era la variable antropométrica más importante relacionada con la FPM, en comparación con el peso y el IMC, posiblemente, porque este factor estaba más relacionado con la masa libre de grasa. En la presente investigación, la asociación fue estudiada después de ajustar la FPMR al peso corporal.

Además, en un estudio reciente realizado por Cohen et al.,²¹ se mostró que la FPMR estaba inversamente asociada con diversos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en niños con exceso de MG, pero no en niños con un porcentaje normal de MG. En esa misma perspectiva, Ramírez-Vélez et al.,¹⁰ demostraron, recientemente, que la FPMR en niños y adolescentes se asociaba con los depósitos de grasa en el hígado en niños con exceso de MG. Estos resultados apoyan de alguna forma las evidencias observadas en nuestro estudio,

aunque, para confirmar estos hallazgos, sería necesario efectuar un estudio longitudinal. De hecho, en nuestro estudio, los niños y jóvenes con mayor MG presentaron niveles de FPMR inferiores.

Por lo tanto, es probable que los niveles de AF habitual sean un factor determinante en la relación entre FPMR y MG. Futuros estudios deben tomar en consideración la evaluación de los patrones de AF y el gasto energético en ambos grupos (peso normal y obeso). Esta información puede ayudar a analizar con mayor claridad los resultados obtenidos en el presente estudio.

La prevalencia de obesidad determinada por medio del porcentaje de MG (DXA) es muy elevada (el 53,6 %); se encuentra por encima del percentil 85, según algunos estudios.^{16,22} Estos hallazgos son consistentes con los valores de prevalencia del sobrepeso y la obesidad observados en la última encuesta nacional de salud,⁴ en la que se utilizó como criterio el IMC según la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se destacaron en el 71,2 % (el 39,8 % para el sobrepeso y el 31,2 % para la obesidad).

Los valores de FPMR de ambas manos fueron más bajos en todas las edades y en ambos sexos que los valores normativos publicados por McQuiddy et al.²³ Esta información es similar a otros estudios, en los que los valores de FPMR son más elevados en los niños mayores^{18,23} y aumentan con la edad y, posiblemente, con el estado de madurez biológica, en especial, asociada a un mayor incremento de la masa muscular en el sexo masculino.³ Tal vez por esa razón, solo se encontraron diferencias significativas entre los dos sexos en el grupo etario 4, ya que, después de los 10 a los 11 años de edad, el aumento de la FPM fue mucho mayor en el sexo masculino que en el sexo femenino.^{17,24} De hecho, Clary et al.,²⁵ investigando los cambios en el desarrollo y previsibilidad de la fuerza estática en individuos de diferentes estados de madurez, constataron que la FPM era superior en niños con maduración precoz entre los 13 y los 16 años de edad.

En la presente investigación, se constata que la FPM relativa al peso corporal aumenta a lo largo de la edad, excepto entre los 11,5 y los 13,4 años de edad, que presentan valores disminuidos (superiores en las mujeres). Este período de edad puede coincidir con el salto de la pubertad durante la etapa de crecimiento y maduración biológica, que, por cierto, podría afectar la composición corporal y los niveles de fuerza en general.

Algunas fortalezas deben ser reconocidas en este estudio, puesto que la selección y el tamaño de la muestra son aspectos relevantes que permiten generalizar los resultados a poblaciones con similares características en Chile. Además, se debe considerar como debilidad el diseño transversal, ya que no permite explicar las relaciones de causalidad.

CONCLUSIÓN

Se constató que la FPMR estaba negativamente asociada a la MG en niños y jóvenes, tras controlar el efecto del estado de madurez. Se deben realizar futuros estudios longitudinales para confirmar estos hallazgos. ■

REFERENCIAS

- Lobstein T, Jackson-Leach R. Planning for the worst: estimates of obesity and comorbidities in school children in 2025. *Pediatr Obes*. 2016; 11(5):321-5.
- World Health Organization. Final report of the Commission on Ending Childhood Obesity. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Malina RM, Bouchard C, Bar-Or O. Growth, Maturation and Physical Activity. 2nd ed. Champaign: Human Kinetics; 2004.
- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Santiago: MINSAL; 2017. [Acceso: 3 de junio de 2020]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>.
- Drenowatz C, Kobel S, Kettner S, Kesztyüs D, et al. Interaction of sedentary behaviour, sports participation and fitness with weight status in elementary school children. *Eur J Sport Sci*. 2014; 14(1):100-5.
- Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjostrom M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(1):1-11.
- Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA*. 2003; 290(12):1600-7.
- García-Artero E, Ortega FB, Ruiz JR, Mesa JL, et al. El perfil lipídico-metabólico en los adolescentes está más influido por la condición física que por la actividad física (estudio AVENA). *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(6):581-8.
- Steen-Johannessen J, Anderssen SA, Kolle E, Andersen LB. Low Muscle Fitness Is Associated with Metabolic Risk in Youth. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41(7):1361-7.
- Ramírez-Vélez R, Izquierdo M, Correa-Bautista JE, Tordecilla-Sanders A, et al. Grip strength moderates the association between anthropometric and body composition indicators and liver fat in youth with an excess of adiposity. *J Clin Med*. 2018; 7(10):347.
- Peterson MD, Gordon PM, Smeding S, Visich P. Grip Strength Is Associated with Longitudinal Health Maintenance and Improvement in Adolescents. *J Pediatr*. 2018; 202:226-30.
- Richards LG, Olson B, Palmiter-Thomas P. How Forearm Position Affects Grip Strength. *Am J Occup Ther*. 1996; 50(2):133-8.
- Ross WD, Marfell-Jones MJ. Kinanthropometry. In MacDougall JD, Wenger HA, Geeny HJ (eds.). *Physiological testing of elite athlete*. London: Human Kinetics; 1991. Págs.223-308.
- Mirwald RL, Baxter-Jones ADG, Bailey DA, Beunen GP. An assessment of maturity from anthropometric measurements. *Med Sci Sports Exerc*. 2002; 34(4):689-94.
- Cossio-Bolaños MA, Arruda M, Sulla Torres J, Urra Alborno C, et al. Desarrollo de ecuaciones y propuesta de valores referenciales para estimar la masa grasa de niños y adolescentes chilenos. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(5):453-46.
- Marques-Vidal P, Marcelino G, Ravasco P, Camilo ME, et al. Body fat levels in children and adolescents: Effects on the prevalence of obesity. *Eur J Clin Nutr Metab*. 2008; 3(6):e321-7.
- Sartorio A, Lafortuna CL, Pogliaghi S, Trecate L. The impact of gender, body dimension and body composition on handgrip strength in healthy children. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25(5):431-5.
- Zurita-Ortega F, Castro-Sánchez M, Rodríguez-Fernández S, Cofré-Bolados C, et al. Actividad física, obesidad y autoestima en escolares chilenos: Análisis mediante ecuaciones estructurales. *Rev Med Chil*. 2017; 145(3):299-308.
- Lad UP, Satyanarayana P, Shisode-Lad S, Siri CC, et al. A Study on the Correlation Between the Body Mass Index (BMI), the Body Fat Percentage, the Handgrip Strength and the Handgrip Endurance in Underweight, Normal Weight and Overweight Adolescents. *J Clin Diag Res*. 2013; 7(1):51-4.
- Jürimäe T, Hurbo T, Jürimäe J. Relationship of handgrip strength with anthropometric and body composition variables in prepubertal children. *HOMO*. 2009; 60(3):225-38.
- Cohen DD, Gómez-Arbeláez D, Camacho PA, Pinzón S, et al. Low muscle strength is associated with metabolic risk factors in Colombian children: the ACFIES study. *PloS one*. 2014; 9(4):e93150.
- Laurson KR, Eisenmann JC, Welk GJ. Body Fat Percentile Curves for U.S. Children and Adolescents. *Am J Prev Med*. 2011; 41(4 Suppl 2):S87-92.
- McQuiddy VA, Scheerer CR, Lavalley R, McGrath T, et al. Normative Values for Grip and Pinch Strength for 6- to 19-Year-Olds. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015; 96(9):1627-33.
- Molenaar HMT, Selles RW, Zuidam JM, Willemsen SP, et al. Growth diagrams for grip strength in children. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468(1):217-23.
- Taeymans J, Clarys P, Abidi H, Hebbelinck M, et al. Developmental changes and predictability of static strength in individuals of different maturity: A 30-year longitudinal study. *J Sports Sci*. 2009; 27(8):833-41.

Muscle strength and body fat percentage in children and adolescents from the Maule region, Chile

Marco Cossio-Bolaños, M.D.^a, Rossana Gómez-Campos, M.D.^b,
Luis Felipe Castelli Correia de Campos, M.D.^c, Jose Sulla-Torres, M.D.^d,
Camilo Urra-Albornoz, Magister^e and Vitor Pires Lopes, M.D.^f

- a. Department of Sciences of Physical Activity, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.
- b. Department of Diversity and Inclusion in the Classroom, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.
- c. Department of Educational Sciences, Universidad del Bío-Bío, Chillán, Chile.
- d. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Arequipa, Peru.
- e. School of Kinesiology, School of Health, Universidad Santo Tomás, Talca, Chile.
- f. Research Center in Sports Sciences, Health Sciences and Human Development (CIDESD), Sport Science Department, Polytechnic Institute of Bragança, Portugal.

E-mail address:
Rossana Gómez Campos, M.D.:
rossaunicamp@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-14-2019
Accepted: 6-3-2020

ABSTRACT

Objective. To analyze the association between relative handgrip strength (RHGS) and fat mass (FM) after controlling for the potential effect of maturity status.

Methodology. Both male and female children and adolescents aged ≥ 7.5 to ≤ 15.49 years were studied. RHGS was assessed using a hydraulic hand dynamometer. FM percentage was established using a dual-energy X-ray absorptiometry. Age and sex differences in RHGS levels between normal weight and obese participants were studied with an analysis of covariance. A covariate was years from peak height velocity (maturity status). The association between RHGS and FM levels was analyzed using a partial correlation and controlling for age at peak height velocity.

Results. A total of 1685 students (731 girls and 954 boys) participated. Four age groups were established (7.5-9.4 years, 9.5-11.4 years, 11.5-13.4 years, and 13.5-15.4 years). RHGS increased with age in both males and females. FM values were high in all age groups. No differences were observed in groups 3 and 4 among girls or in group 4 among boys. Participants classified as normal weight showed a significantly higher RHGS than their obese peers. A negative association was noted between RHGS and FM. **Conclusion.** RHGS was shown to be negatively associated with FM after controlling for the effect of maturity status.

Key words: obesity, handgrip strength, fat tissue, growth and development.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.320>

To cite: Cossio-Bolaños M, Gómez-Campos R, Castelli Correia de Campos LF, Sulla-Torres J, et al. Muscle strength and body fat percentage in children and adolescents from the Maule Region, Chile. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):320-326.

INTRODUCTION

The increase in the prevalence of overweight and obesity among children and adolescents is currently one of the main concerns in public health. The worldwide forecast for 2015 regarding overweight and obesity prevalence among children aged 5 to 7 years was 15.0 % and 5.4 %, respectively. This accounted for a 1.9 % increase in the overall excess weight prevalence from 2013 in this age group.¹

In developed countries, in 2013, the prevalence of overweight was 24 % and 23 % among boys and girls, respectively.² These prevalence values corresponding to developing countries ranged from 8 % to 13 % in both males and females.³ In Chile, the latest national health survey found a 39.8 % of overweight and a 31.2 % of obesity.⁴

In general, several studies based on obese children and adolescents demonstrated that they are less active and have a lower physical fitness than their non-obese peers. Actually, the relation among physical activity (PA), sedentary activity (e.g., watching TV), physical fitness, and obesity is not clearly established;^{3,5} therefore, it is relevant to study the relation between relative handgrip strength (RHGS) and fat mass (FM) in pediatric populations.

Physical fitness is a multidimensional physical concept that encompasses different components, such as cardiorespiratory fitness, strength, and muscle strength endurance, etc. It is also considered one of the most relevant markers of health⁶ and a predictor of morbidity

and mortality, in association with cardiovascular diseases and all causes of death.⁷ Physical fitness is partially a genetic determination, but it is also highly affected by environmental factors, such as regular PA and physical exercise and their main determining factors.³

Cardiorespiratory fitness and muscle fitness appear to have a combined cumulative effect on risk factors for cardiovascular disease in adolescents.⁶ For example, García-Artero et al.⁸ confirmed that a high aerobic capacity in males and a high muscle strength in females were associated with a lower metabolic risk and that, for a specific cardiorespiratory fitness, an increased muscle strength level was associated with a lower metabolic risk in association with cardiovascular disease.

Steene-Johannessen et al.⁹ verified, in children and adolescents aged 9-15 years, that muscle fitness was negatively associated with metabolic factors after controlling for age, sex, and maturity status. Muscle strength is one of the components of physical fitness, which is considered a major factor in development during childhood and youth. It is the basis of game-related activities and social interaction with other children.

One of the most common ways to measure strength is handgrip strength (HGS) using a dynamometry, and has been shown to have a positive association with different medical conditions. A cross-sectional study verified that HGS was related to liver fat in adolescents with excess body fat.¹⁰ In addition, a longitudinal study conducted in adolescents after controlling for the effect of cardiorespiratory fitness, PA, and fat-free mass established that HGS was significantly associated with metabolic risk.¹¹

Based on this evidence, and due to the high prevalence of overweight and obesity observed in Chile, this study proposes the hypothesis of a potential negative association between HGS and FM as measured by a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) among Chilean children and adolescents. This information may be useful for health care providers working with pediatric populations, especially during puberty, because not all adolescents mature at the same rate and pace. Our objective was to analyze the association between HGS and FM among Chilean children and adolescents after controlling for the potential effect of somatic maturation.

METHODOLOGY

Participants

A descriptive, correlational study was done in

male and female students from the Maule Region (Talca, Chile) in 2016. Participants were children and adolescents aged ≥ 7.5 to ≤ 15.49 years who were randomly selected from 12 schools located in the urban area of the Maule Region (Chile). Those with physical limitations or who had prostheses and/or metal implants in their body were excluded.

For the assessment of the study outcome measures, each participant gave their assent and their parents, their informed consent. Permission was also requested to each school administration upon explaining the study objective. The study was approved by the Ethics Committee of Universidad Autónoma de Chile.

Assessments were done in an enclosed laboratory (22-24 °C) of the university, Mondays through Fridays from 8:30 a.m. to 12:30 p.m. All students were taken to and from the assessments, and procedures were carried out by three providers who were duly trained on anthropometric outcome measures and DXA scanning.

Handgrip strength

HGS was measured using a JAMAR hydraulic hand dynamometer (Hydraulic Hand Dynamometer[®], model PC-5030 J1, Fred Sammons, Inc., Burr Ridge, IL, USA). Accuracy was 0.1 lbf for both hands. The protocol proposed by Richards et al. was followed.¹² Students were in a standard position with each hand. To control for the effects of fatigue, three attempts were performed by alternating the hands with approximately 2 minutes of rest between each attempt. The better measurement was recorded for each attempt with each hand. The measurements of both hands were added to obtain an overall HGS indicator.

Body size and maturity status

All somatic measurements were obtained by two experienced anthropometrists following the protocols described by Ross et al.¹³ Body weight, standing height, and sitting height were taken at the laboratory with participants wearing light clothing (T-shirt, shorts, and no shoes). Body weight was measured using a digital scale (Seca GmbH & Co. KG, Hamburg, Germany) with an accuracy of 0.1 kg. Standing height was measured with a stadiometer (Seca & Co. KG, Hamburg, Germany) with an accuracy of 0.1 mm and a scale of 0 ± 2.50 m. Sitting height was taken using a wooden bench (50-cm-high) with a measurement

scale of 0-150 cm and an accuracy of 1 mm. All outcome measures were taken twice. The technical error of measurement (TEM) was 0.8 % to 2 % for all measurements.

Body mass index (BMI) [weight (kg)/height² (m²)] was also estimated. Maturity status was estimated based on years from peak height velocity (YPHV) using the anthropometric regression equation suggested by Mirwald et al.¹⁴ This technique is widely used in Chile because it is not invasive and allows to assess maturity status in a cross-sectional manner.¹⁵

Body composition

A DXA (Lunar Prodigy, General Electric, Fairfield, CT) was done following the procedures described by Kelly et al.¹⁶ and the manufacturer's instructions. All measurements were performed by a specialized technician. Before starting the DXA, the subject had to lie on the scanning table in a supine position, with their arms and legs parallel to the table. Their ankles were held with a Velcro fastening tape to ensure they remained in the standard position. Fat percentage and FM were recorded for this test.

To ensure DXA reliability, scanning was repeated shortly after the first test (on the same day) assessing 10 % of the sample every 10 subjects. Inter- and intra-evaluator TEM showed values below 1.5 %. Overweight and obesity were defined based on body fat values obtained with the DXA with a cutoff point of 85th percentile for overweight and 95th percentile for obesity for each sex and age group.^{17,18}

At the end of the project, the study results were reported to parents. Students who had a high risk were referred to specialized pediatricians for treatment.

Statistical analysis

Four age groups were established with a 2-year interval. Group 1: 7.5-9.4 years; group 2: 9.5-11.4 years; group 3: 11.5-13.4 years; group 4: 13.5-15.4 years. RHGS was estimated by dividing HGS over body mass. After verifying data normality, a descriptive statistical analysis was performed to establish the arithmetic mean, the standard deviation, and the age and sex range.

A one-way analysis of variance (ANOVA) was done to analyze the difference between each age group in both males and females. An analysis of covariance (ANCOVA) was done to establish the differences in RHGS in relation to age group and sex between normal weight and obese

participants, considering YPHV as a covariate. A partial correlation (Pearson) was done to analyze the relation between RHGS levels and FM percentage after controlling for YPHV.

RESULTS

Figure 1 shows the study sample selection process. *Table 1* describes the arithmetic mean and standard deviation for the six studied outcome measures by sex and age group. No significant differences were observed between males and females across all outcome measures and age groups. Significant differences were only noted in YPHV across all age groups, and it was worth considering that girls had an advanced YPHV compared to boys. HGS increased with age in both males and females. Only boys from age group 4 reflected a significantly higher HGS than girls.

Table 2 shows the descriptive statistics (arithmetic mean and standard deviation) for FM percentage and obesity prevalence by age and sex. FM was used as a classification criterion.¹⁶ Mean FM values were high across all age groups in both males and females. In relation to the overall high prevalence of overweight and obesity, 53.6 % of participants were obese. In general, girls across all groups had higher FM values than boys.

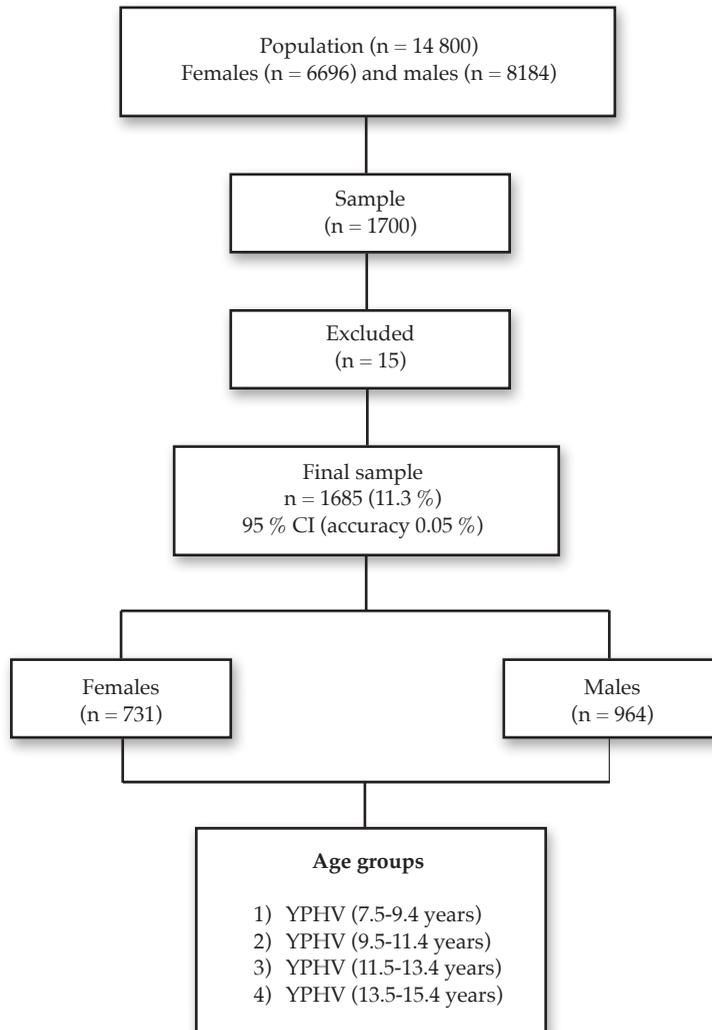
Table 3 shows HGS relative to body mass (kg) for normal weight and obese children and adolescents by age and sex. RHGS was higher in the older age groups; therefore, it increased with age in both males and females. However, both boys and girls in group 3 showed a reduction, except for girls in groups 3 and 4 and boys in group 4. Normal weight participants had a significantly higher RHGS than obese ones.

Zero-order and partial correlations are shown in *Table 4*. In both cases, the effect of YPHV was controlled between RHGS and FM percentage (for age and sex). The correlations between both outcome measures were negative. The correlations were moderate; values were low and not significant only for groups 3 and 4 in girls and group 4 in boys.

DISCUSSION

HGS appears to be an adequate indicator of health because it is associated with lower risks for cardiovascular disease, both in adults and adolescents.^{6,8,11} Results suggest that FM percentage and RHGS as adjusted for body weight are negatively associated, and such association is even higher among younger age groups. In fact, both

FIGURE 1. Flow chart of the sample selection process



CI: confidence interval; YPHV: years from peak height velocity.

TABLE 1. Statistics (arithmetic mean and standard deviation) corresponding to anthropometric outcome measures, years from peak height velocity (maturity status), and handgrip strength by age group and sex (n = 1685)

Age group	N	Weight (kg)		Height (cm)		BMI (kg/m ²)		YPHV (years)		HGS (kg)		
		\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	
Females												
1 (7.5-9.4)	156	32.8	7.1	131.0	6.7	19.0	3.0	-3.2*	0.7	19.9	7.0	
2 (9.5-11.4)	216	42.1	9.6	144.1*	8.0	20.1	3.4	-1.0*	0.9	25.8	8.1	
3 (11.5-13.4)	191	52.1	11.5	154.1	7.2	21.9*	4.1	1.4*	1.0	35.2	14.3	
4 (13.5-15.4)	168	58.4	10.8	158.0*	6.2	23.3*	4.0	3.5*	0.9	46.1*	12.1	
Males												
1 (7.5-9.4)	180	33.3	7.6	131.4	6.8	19.2	3.6	-4.7	0.4	20.2	8.5	
2 (9.5-11.4)	213	41.4	11.6	140.1	15.9	20.5	3.9	-3.5	0.7	26.1	10.4	
3 (11.5-13.4)	241	50.3	11.1	154.5	8.6	20.9	3.8	-1.9	0.8	34.5	14.1	
4 (13.5-15.4)	320	60.1	12.4	165.1	8.5	22.0	3.9	-0.3	0.8	50.7	18.8	

\bar{X} : average; SD: standard deviation; BMI: body mass index; *: significant difference compared to males; YPHV: years from peak height velocity (maturity status); HGS: handgrip strength.

male and female adolescents in group 4 did not show any significant correlation after weighting the effect of maturity status. These findings are consistent because of the high prevalence of obesity observed at an early age and its reduction at an

older age. In addition, the results of this study are similar to those observed in the bibliography.¹⁷

In general, studies have analyzed the association between RHGS and body composition using indirect measurements, especially BMI.

TABLE 2. Descriptive values for fat mass percentage and prevalence of obesity by age group and sex (n = 1685)

Age groups	Fat mass (%)		Obesity prevalence (%)
	\bar{X}	SD	
Females			
1 (7.5-9.4)	35.3	6.1	93.6
2 (9.5-11.4)	35.0	6.7	69.0
3 (11.5-13.4)	33.5	6.9	49.2
4 (13.5-15.4)	35.6	6.1	54.2
Total	35.2	6.4	65.7
Males			
1 (7.5-9.4)	30.8	7.5	72.2
2 (9.5-11.4)	32.8	7.8	59.2
3 (11.5-13.4)	27.3	8.6	31.5
4 (13.5-15.4)	23.8	8.6	28.4
Total	26.1	8.7	44.3
Total for both	29.7	9.0	53.6

\bar{X} : average; SD: standard deviation.

TABLE 3. Descriptive values for handgrip strength relative to body weight (kg) for normal weight and obese children and adolescents by age and sex (n = 1685)

Age groups (years)	Normal weight		\bar{X}	Obese	SD	p	Both	
	\bar{X}	SD					\bar{X}	SD
Female								
1 (7.5-9.4)	0.75	0.3	0.59	0.19	0.020	0.60	0.20	
2 (9.5-11.4)	0.73	0.22	0.59	0.19	< 0.001	0.63	0.21	
3 (11.5-13.4)	0.69	0.27	0.70	0.25	0.078	0.70	0.26	
4 (13.5-15.4)	0.83	0.24	0.77	0.17	0.082	0.80	0.21	
Male								
1 (7.5-9.4)	0.7	0.34	0.57	0.22	0.030	0.61	0.27	
2 (9.5-11.4)	0.74	0.24	0.57	0.19	< 0.001	0.64	0.22	
3 (11.5-13.4)	0.72	0.3	0.65	0.26	0.020	0.70	0.29	
4 (13.5-15.4)	0.85	0.33	0.88	0.23	0.3996	0.86	0.31	

\bar{X} : average; SD: standard deviation.

TABLE 4. Zero-order and partial correlations by age group and sex after controlling for the effect of years from peak height velocity between fat mass percentage and relative handgrip strength (n = 1685)

Age groups	Zero-order correlation		Partial correlation (YPHV)	
	r	p	r	p
Female				
1 (7.5-9.4)	-0.26	0.015	-0.31	0.004
2 (9.5-11.4)	-0.48	< 0.001	-0.45	< 0.001
3 (11.5-13.4)	-0.01	0.068	0.02	0.062
4 (13.5-15.4)	-0.12	0.078	-0.09	0.074
Male				
1 (7.5-9.4)	-0.28	0.003	-0.30	0.001
2 (9.5-11.4)	-0.45	< 0.001	-0.44	< 0.001
3 (11.5-13.4)	-0.14	0.059	-0.16	0.037
4 (13.5-15.4)	-0.18	0.076	-0.04	0.065

r: Pearson correlation; YPHV: years from peak height velocity (maturity status).

Unlike a DXA scan, BMI includes all body mass compartments (FM and fat-free mass). Probably for this reason, some studies indicate a positive association between BMI and RHGS because, in general, muscle mass is not excluded.¹⁷⁻¹⁹ Actually, Jürimäe et al.²⁰ confirmed that height was the most important anthropometric outcome measure related to HGS, compared to weight and BMI, possibly because this factor showed a greater relation to fat-free mass. This research study analyzed the association after adjusting RHGS to body weight.

In addition, a recent study conducted by Cohen et al.²¹ showed that RHGS was inversely associated with different risk factors for cardiovascular disease in children with excess FM, but not in those with a normal FM percentage. In this regard, Ramírez-Vélez et al.¹⁰ recently demonstrated that RHGS in children and adolescents was associated with deposits of fat in the liver of children with excess FM. These results somehow support the evidence observed in our study, although in order to confirm these findings, a longitudinal study is required. In reality, in our study, children and adolescents with a higher FM had lower RHGS levels.

Therefore, most likely, regular PA levels are a determining factor in the relation between RHGS and FM. Future studies should consider the assessment of PA patterns and energy expenditure in both groups (normal weight and obesity). This information may help to analyze the results of this study more clearly.

The prevalence of obesity measured as per FM percentage (DXA) is very high (53.6 %); and according to some studies, it is above the 85th percentile.^{16,22} These findings are consistent with the prevalence of overweight and obesity observed in the most recent national health survey,⁴ based on BMI as per the World Health Organization (WHO), which accounted for 71.2 % (39.8 % for overweight and 31.2 % for obesity).

RHGS for both hands was lower across all age groups and in both males and females compared to the standards published by McQuiddy et al.²³ This information is similar to that reported in other studies, where RHGS was higher in older children^{18,23} and increased with age and, most likely, with biological maturation, especially associated with a greater increase in muscle mass in males.³ Probably for this reason, significant differences were only observed between boys and girls in age group 4, because, as of 10-11 years old, HGS increased much more among males than females.^{17,24} In fact, Clary et al.,²⁵ who studied

developmental changes and the predictability of static strength in subjects with different maturity statuses, showed that HGS was higher among children who had achieved maturity in an early manner between 13 and 16 years old.

This study corroborated that HGS relative to body weight increases with age, except among participants between 11.5 and 13.4 years old, whose values were lower (higher among females). This age period may coincide with the onset of puberty during the biological growth and maturation process, which may actually affect body composition and strength levels in general.

Some strengths of this study worth noting are that sample selection and size are relevant and allow to generalize results to similar populations in Chile. In addition, a weakness of the study that should be noted is its cross-sectional design, which hinders the possibility of explaining causal relationships.

CONCLUSION

RHGS was confirmed to be negatively associated with FM in children and adolescents after controlling for the effect of maturity status. Future longitudinal studies are required to verify such findings. ■

REFERENCES

1. Lobstein T, Jackson-Leach R. Planning for the worst: estimates of obesity and comorbidities in school-age children in 2025. *Pediatr Obes*. 2016; 11(5):321-5.
2. World Health Organization. Final report of the Commission on Ending Childhood Obesity. Geneva: World Health Organization; 2016.
3. Malina RM, Bouchard C, Bar-Or O. Growth, Maturation and Physical Activity. 2nd ed. Champaign: Human Kinetics; 2004.
4. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Santiago: MINSAL; 2017. [Accessed on: June 3rd, 2020]. Available at: <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>.
5. Drenowatz C, Kobel S, Kettner S, Kesztyüs D, et al. Interaction of sedentary behaviour, sports participation and fitness with weight status in elementary school children. *Eur J Sport Sci*. 2014; 14(1):100-5.
6. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjostrom M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(1):1-11.
7. Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA*. 2003; 290(12):1600-7.
8. García-Artero E, Ortega FB, Ruiz JR, Mesa JL, et al. El perfil lipídico-metabólico en los adolescentes está más influido por la condición física que por la actividad física (estudio AVENA). *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(6):581-8.
9. Steene-Johannessen J, Anderssen SA, Kolle E, Andersen LB. Low Muscle Fitness Is Associated with Metabolic Risk in Youth. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41(7):1361-7.

10. Ramírez-Vélez R, Izquierdo M, Correa-Bautista JE, Tordecilla-Sanders A, et al. Grip strength moderates the association between anthropometric and body composition indicators and liver fat in youth with an excess of adiposity. *J Clin Med*. 2018; 7(10):347.
11. Peterson MD, Gordon PM, Smeding S, Visich P. Grip Strength Is Associated with Longitudinal Health Maintenance and Improvement in Adolescents. *J Pediatr*. 2018; 202:226-30.
12. Richards LG, Olson B, Palmiter-Thomas P. How Forearm Position Affects Grip Strength. *Am J Occup Ther*. 1996 50(2):133-8.
13. Ross WD, Marfell-Jones MJ. Kinanthropometry. In MacDougall JD, Wenger HA, Geeny HJ (eds.). *Physiological testing of elite athlete*. London: Human Kinetics; 1991. Pages 223-308.
14. Mirwald RL, Baxter-Jones ADG, Bailey DA, Beunen GP. An assessment of maturity from anthropometric measurements. *Med Sci Sports Exerc*. 2002; 34(4):689-94.
15. Cossio-Bolaños MA, Arruda M, Sulla Torres J, Urra Albornoz C, et al. Desarrollo de ecuaciones y propuesta de valores referenciales para estimar la masa grasa de niños y adolescentes chilenos. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(5):453-46.
16. Marques-Vidal P, Marcelino G, Ravasco P, Camilo ME, et al. Body fat levels in children and adolescents: Effects on the prevalence of obesity. *Eur J Clin Nutr Metab*. 2008; 3(6):e321-7.
17. Sartorio A, Lafortuna CL, Pogliaghi S, Trecate L. The impact of gender, body dimension and body composition on hand-grip strength in healthy children. *J Endocrinol Invest*. 2002; 25(5):431-5.
18. Zurita-Ortega F, Castro-Sánchez M, Rodríguez-Fernández S, Cofré-Bolados C, et al. Actividad física, obesidad y autoestima en escolares chilenos: Análisis mediante ecuaciones estructurales. *Rev Med Chil*. 2017; 145(3):299-308.
19. Lad UP, Satyanarayana P, Shisode-Lad S, Siri CC, et al. A Study on the Correlation Between the Body Mass Index (BMI), the Body Fat Percentage, the Handgrip Strength and the Handgrip Endurance in Underweight, Normal Weight and Overweight Adolescents. *J Clin Diag Res*. 2013; 7(1):51-4.
20. Jürimäe T, Hurbo T, Jürimäe J. Relationship of handgrip strength with anthropometric and body composition variables in prepubertal children. *HOMO*. 2009; 60(3): 225-38.
21. Cohen DD, Gómez-Arbeláez D, Camacho PA, Pinzón S, et al. Low muscle strength is associated with metabolic risk factors in Colombian children: the ACFIES study. *PLoS one*. 2014; 9(4):e93150.
22. Laurson KR, Eisenmann JC, Welk GJ. Body Fat Percentile Curves for U.S. Children and Adolescents. *Am J Prev Med*. 2011; 41(4 Suppl 2):S87-92.
23. McQuiddy VA, Scheerer CR, Lavalley R, McGrath T, et al. Normative Values for Grip and Pinch Strength for 6- to 19-Year-Olds. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015; 96(9):1627-33.
24. Molenaar HMT, Selles RW, Zuidam JM, Willemsen SP, et al. Growth diagrams for grip strength in children. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468(1):217-23.
25. Taeymans J, Clarys P, Abidi H, Hebbelinck M, et al. Developmental changes and predictability of static strength in individuals of different maturity: A 30-year longitudinal study. *J Sports Sci*. 2009; 27(8):833-41.

Factores de riesgo de lesión de las arterias coronarias en niños con enfermedad de Kawasaki

Risk factors for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease

Junyan Duan, Lic. en Medicina,^a Huanhuan Jiang, Lic. en Medicina,^a y Ming Lu, Magíster en Medicina^b

RESUMEN

Introducción. La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica inespecífica que suele presentarse en los niños; la lesión de las arterias coronarias (LAC) es la complicación más grave. **Objetivos.** Nuestro objetivo fue investigar los factores de riesgo de LAC en niños con EK.

Materiales y métodos. Se incluyó a niños con EK según los criterios diagnósticos, hospitalizados entre enero de 2014 y diciembre de 2017. Se realizaron análisis univariado y multivariado de regresión logística para investigar las relaciones entre LAC y género, edad, diagnóstico clínico, velocidad de sedimentación globular (VSG), recuento de trombocitos, concentración de hemoglobina, concentración de proteína C-reactiva, recuento de leucocitos, momento de inicio de la administración de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y duración de la fiebre.

Resultados. Se dividió a los 982 niños con EK en un grupo con LAC (n = 104) y otro sin LAC (n = 878), según una ecocardiografía Doppler color. La tasa de incidencia de LAC fue del 10,6 % (104/982). En el análisis univariado, se observó una diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto al género, la VSG, el recuento de trombocitos, el momento de inicio de la administración de IgIV y la duración de la fiebre ($p < 0,05$). Según el análisis multivariado de regresión logística, el sexo masculino, una VSG elevada y la administración tardía de IgIV fueron factores de riesgo independientes de EK complicada con LAC.

Conclusiones. El sexo masculino, una VSG elevada y la administración tardía de IgIV fueron factores de riesgo independientes de EK complicada con LAC.

Palabras clave: enfermedad de Kawasaki, arteria coronaria, regresión logística, factores de riesgo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.327>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.327>

Cómo citar: Duan J, Jiang H, Lu M. Factores de riesgo de lesión de las arterias coronarias en niños con enfermedad de Kawasaki. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):327-331.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica inespecífica que suele presentarse en los niños, y la lesión de las arterias coronarias (LAC) es la complicación más grave, con una tasa de incidencia del 20 % al 35 %.¹ Según la evidencia acumulada, las LAC provocadas por la EK persisten durante muchos años y pueden causar cardiopatía coronaria en la adultez.²⁻⁴ Las LAC han reemplazado a la fiebre reumática como una de las principales causas de cardiopatía adquirida en los niños. En los últimos años, el diagnóstico y el tratamiento tempranos de la EK siguen siendo difíciles debido a que se desconoce su etiología.⁵ La EK puede provocar LAC, las cuales pueden causar estenosis e infarto trombótico, infarto de miocardio e incluso muerte súbita. Por lo tanto, es fundamental determinar los factores de riesgo lo antes posible y tomar medidas eficaces, razonables y oportunas para reducir la incidencia y la tasa de mortalidad de la EK. El objetivo de este estudio fue investigar los factores de riesgo de LAC en niños con EK.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio unicéntrico con una muestra grande para analizar los datos clínicos de niños con EK.

Datos clínicos iniciales

Se seleccionó a los niños con EK hospitalizados entre enero de 2014 y diciembre de 2017. Este estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro hospital el 4 de enero de 2014 (aprobación n.º AHXMU 2014-01002),

a. Departamento de Pediatría, Hospital Popular de Changzhou n.º 2, provincia de Jiangsu, República Popular China.

b. Departamento de Pediatría, Hospital Afiliado de la Universidad Médica de Xuzhou, Xuzhou 221000, provincia de Jiangsu, República Popular China.

Correspondencia:
Huanhuan Jiang,
Lic. en Medicina:
bridgettruiscu@aol.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 24-10-2019
Aceptado: 22-5-2020

y se obtuvo el consentimiento informado firmado por los tutores de todos los participantes.

Criterios diagnósticos

Se diagnosticó EK según las pautas de diagnóstico y tratamiento de la EK propuestas por la Academia Estadounidense de Pediatría y la Asociación Estadounidense del Corazón en 2004.⁶ Se les diagnosticó EK a los niños que tuvieron fiebre (entre 39 y 40 °C) durante más de 5 días y 4 de estas 5 manifestaciones clínicas: 1) cambios en las cuatro extremidades: eritema palmoplantar durante la fase aguda, edema indurado de manos y pies, descamación de los pulpejos de los dedos durante la fase de convalecencia; 2) exantema polimorfo; 3) hiperemia conjuntival bilateral; 4) labios eritomatosos y fisurados, congestión difusa de la mucosa oral y papilas prominentes (lengua aframbuesada); 5) adenopatía cervical. Si un niño tenía fiebre (entre 39 y 40 °C) durante más de 5 días y no presentaba 4 de las 5 manifestaciones clínicas anteriores, pero en la ecocardiografía Doppler color se observaba dilatación coronaria o enfermedades febriles como la escarlatina, se le diagnosticó EK incompleta luego de descartar el síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, el síndrome de Stevens-Johnson, el síndrome del choque tóxico, una infección por adenovirus o la infección por el virus de Epstein-Barr.

Según la fórmula del valor normal de la arteria coronaria corregida por superficie corporal que desarrollaron de Zorzi y cols.,⁷ el valor Z se calculó

de esta manera: $Z = (\text{valor de la observación} - \text{valor normal medio}) / \text{desviación estándar}$. Se determinó la presencia de LAC cuando el valor Z del diámetro interno de la arteria descendente anterior izquierda o de la arteria coronaria izquierda o derecha superaba 2,5. Se definió como dilatación en las arterias coronarias un puntaje de Z superior a 2,5 y un diámetro interno de la arteria coronaria superior o igual a 4 mm. Aneurisma coronario: aneurisma coronario pequeño (diámetro interno de la arteria coronaria: > 4 mm y < 5 mm), aneurisma coronario mediano (diámetro interno: entre 5 y 8 mm) y aneurisma coronario gigante (diámetro interno: > 8 mm).⁸ La superficie corporal se calculó de la siguiente forma:⁹ si el peso corporal era inferior a 30 kg, superficie corporal (m²) = masa corporal (kg) × 0,035 (m²/kg) + 0,1 (m²); si el peso corporal era de entre 30 y 50 kg, la superficie corporal se incrementó 0,1 m² por cada 5 kg de peso adicionales.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de todos los datos se realizó con el programa SPSS 17.0. Para las comparaciones de los datos numéricos entre los grupos, se utilizó la prueba χ^2 , y los datos cuantitativos con distribución normal se expresaron como media \pm desviación estándar ($\bar{x} \pm DE$). Se realizaron análisis univariado y multivariado de regresión logística para esclarecer las relaciones entre las LAC

TABLA 1. Análisis univariado de los factores de riesgo de LAC en niños con EK

	Grupo con LAC (n = 104)	Grupo sin LAC (n = 878)	t/ χ^2	p
Sexo				
Masculino	80	518	12,547	0,000
Femenino	24	360		
Edad (meses)	30,47 \pm 5,48	31,38 \pm 5,78	1,526	0,127
Diagnóstico clínico				
EK típica	60	576	2,550	0,110
EK incompleta	44	302		
VSG (mm/h)	69,62 \pm 9,18	82,71 \pm 8,94	14,079	0,000
Recuento de trombocitos ($\times 10^9/l$)	352,68 \pm 23,48	432,58 \pm 24,17	31,972	0,000
Concentración de hemoglobina (g/l)	9,36 \pm 1,95	9,67 \pm 1,54	1,882	0,060
PCR (mg/l)	69,23 \pm 6,15	68,89 \pm 6,35	0,518	0,605
Recuento de leucocitos ($\times 10^9/l$)	15,46 \pm 2,11	15,24 \pm 2,32	0,923	0,356
Momento de inicio de la administración de IgIV (d)	6,7 \pm 1,5	9,5 \pm 1,6	16,984	0,000
Duración de la fiebre (d)	8,3 \pm 1,2	9,7 \pm 1,3	10,466	0,000

LAC: lesión de las arterias coronarias; EK: enfermedad de Kawasaki; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C-reactiva.

y el género, la edad, el diagnóstico clínico, la velocidad de sedimentación globular (VSG), el recuento de trombocitos, la concentración de hemoglobina, la concentración de proteína C-reactiva (PCR), el recuento de leucocitos, el momento de inicio de la administración de IgIV y la duración de la fiebre. El análisis univariado se realizó con la prueba t en muestras independientes, y se sometió a las variables con significación estadística a un análisis multivariado de regresión logística. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo en términos estadísticos.

RESULTADOS

Datos clínicos iniciales

De los 982 pacientes con EK, 598 eran niños y 384, niñas. La edad de aparición de 64 (6,5 %), 814 (82,9 %) y 104 (10,6 %) casos era ≤ 6 meses, entre 6 meses y 5 años y >5 años, respectivamente. En total, hubo 634 casos (64,6 %) de EK típica, y los otros 348 casos (35,4 %) correspondían a EK incompleta. Los niños con EK incluidos se dividieron en un grupo con LAC ($n = 104$) y un grupo sin LAC ($n = 878$), según una ecocardiografía Doppler color; todos ellos recibieron el diagnóstico por primera vez. La tasa de incidencia de LAC fue del 10,6 % (104/982).

Análisis univariado de los factores de riesgo de LAC en niños con EK

En el análisis univariado, se observó una diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto al género, la VSG, el recuento de trombocitos, el momento de inicio de la administración de IgIV y la duración de la fiebre ($p < 0,05$) (Tabla 1).

Análisis multivariado de regresión logística de los factores de riesgo de LAC en niños con EK

Según el análisis multivariado de regresión logística, el sexo masculino, una VSG elevada y

la administración tardía de IgIV fueron factores de riesgo independientes de EK complicada con LAC (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Dado que se trata de una vasculitis inmunitaria autolimitada que afecta los vasos pequeños y medianos,¹⁰ la EK suele provocar la dilatación de las arterias coronarias o la formación de aneurismas gigantes, y conlleva posibles riesgos de infarto de miocardio e incluso de muerte súbita de origen cardíaco.¹¹ Por este motivo, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de la EK han sido objeto de una atención generalizada, y los factores de riesgo de EK complicada con LAC también se han convertido en una prioridad para los pediatras.

Se informó que la edad inferior a 1 año o superior a 8 años, el sexo masculino, la VSG, la concentración de PCR, el recuento de leucocitos, el recuento de trombocitos, la concentración de albúmina, la administración tardía de IgIV en dosis bajas y la recurrencia de EK son factores de riesgo de LAC.¹² En este estudio, el sexo (masculino) fue un factor de riesgo independiente de LAC. Además, es posible que los varones con EK tengan una predisposición genética específica a las LAC. Por lo tanto, la EK se puede definir como una respuesta autoinmunitaria que tiene una predisposición genética y es ocasionada por estímulos externos. Además, el riesgo elevado de LAC en poblaciones específicas sugiere que la predisposición genética tiene una función importante en la patogenia de la EK.¹³

En este estudio, la edad, la duración de la fiebre, la concentración de PCR o el recuento de leucocitos de los niños con EK no se correlacionaron significativamente con las LAC. Probablemente, en el 80 % de los niños con EK, la enfermedad comience entre los 6 meses y los 4 años.¹⁴ En niños menores de 1 año o mayores de 5 años,

Tabla 2. Análisis multivariado de regresión logística de los factores de riesgo de LAC en niños con EK

Factor	β	Wald	OR	IC del 95 %	Valor p
Sexo	-1,009	7,267	0,364	0,175-0,756	0,006
VSG	0,019	11,243	1,019	1,004-1,345	0,001
Momento de inicio de la administración de IgIV	0,257	28,895	1,287	1,145-1,458	0,001
Recuento de trombocitos	0,001	2,798	1,004	0,982-1,155	0,879
Duración de la fiebre	0,004	0,743	1,043	0,942-1,156	0,458

LAC: lesión de las arterias coronarias; EK: enfermedad de Kawasaki; VSG: velocidad de sedimentación globular.

las manifestaciones clínicas de la EK suelen ser atípicas, por lo que los médicos no pueden diagnosticar la enfermedad en las primeras etapas y, en consecuencia, los niños no reciben el tratamiento con IgIV de forma oportuna; esto ocasiona un aumento significativo en la tasa de incidencia de las LAC.¹⁵ La EK provoca una lesión endotelial vascular al activar las células inmunitarias y potenciar la respuesta inmunitaria por razones desconocidas.¹⁶ La IgIV puede aliviar la inflamación y la respuesta inmunitaria de forma significativa, bloquear los receptores Fc en la superficie de los trombocitos y tener efectos antiinflamatorios inespecíficos, lo que mitiga las LAC.^{17,18} Además, la administración temprana (< 10 días) de IgIV puede reducir el riesgo de LAC en EK de forma significativa, lo que coincide con los resultados de este estudio.¹⁹

La PCR y la VSG son marcadores de laboratorio ampliamente reconocidos de respuesta inflamatoria, y ambos se encuentran elevados en las primeras etapas de la EK, con valores diagnósticos altos. Kawasaki fue el primero en informar en 1967 que alrededor del 36 % de los niños con EK tenían cambios desincronizados en la VSG y la PCR.²⁰ Bray y cols.²¹ también observaron que aproximadamente el 44 % de los niños con EK tenían manifestaciones similares. La PCR es una proteína reactiva de fase aguda que aumenta entre 4 y 6 horas después de la estimulación inflamatoria, llega a su concentración máxima entre 36 y 50 horas después de la estimulación y disminuye entre 3 y 7 días luego de que finaliza la estimulación, mientras que la VSG se determina según la velocidad de disminución de la masa eritrocitaria en el plasma sanguíneo, que se ve afectada por el tamaño, la forma y la cantidad de eritrocitos y la concentración de inmunoglobulina. La VSG aumenta lentamente y regresa al valor inicial más lentamente, una vez que los factores inflamatorios están ausentes. La VSG demora más que la PCR en alcanzar el valor máximo. Por lo tanto, el aumento de la PCR y la VSG en los niños con EK es desincronizado. Además, una VSG elevada sugiere que la EK se encuentra en una fase avanzada, la respuesta inflamatoria dura mucho tiempo y la arteria coronaria estuvo expuesta a factores inflamatorios de forma prolongada, lo que podría ocasionar lesiones vasculares. Por lo tanto, un aumento en la VSG puede reflejar, en cierta medida, el daño que ocasionó la respuesta inflamatoria en la arteria coronaria.²² Cabe destacar que la VSG es sensible a la globulina

plasmática. En consecuencia, se debe utilizar la VSG antes de la administración de IgIV como punto de partida para evaluar la gravedad de la EK. En 2005, Gómez de Diego y cols. utilizaron una coronariografía mediante tomografía computarizada (TC) multicorte para evaluar la anatomía coronaria.²³ Recientemente, Goh y cols. señalaron que la coronariografía mediante TC constituía una opción atractiva para usar en niños con EK, en lugar de la coronariografía invasiva.²⁴ Además, Jrad y cols. observaron que la coronariografía con TC era superior para detectar lesiones coronarias fusiformes, así como las ramas distales y posteriores, en la EK. No obstante, la ecocardiografía transtorácica seguía siendo el estudio de elección debido a sus características de radiación y disponibilidad.²⁵

En este estudio, el sexo masculino, una VSG elevada y la administración tardía de IgIV fueron factores de riesgo independientes de EK complicada con LAC. Asimismo, la cantidad de índices de observación que se incluyeron fue limitada. Por lo tanto, se requieren estudios exhaustivos adicionales para hallar índices de predicción más específicos, con el objetivo de ofrecer una base teórica para el diagnóstico y el tratamiento tempranos de la EK.

CONCLUSIONES

A modo de resumen, el sexo masculino, una VSG elevada y la administración tardía de IgIV fueron factores de riesgo independientes en niños con EK complicada por LAC. ■

REFERENCIAS

1. Patel RM, Shulman ST. Kawasaki disease: a comprehensive review of treatment options. *J Clin Pharm Ther.* 2015;
2. Kim MK, Song MS, Kim GB. Factors Predicting Resistance to Intravenous Immunoglobulin Treatment and Coronary Artery Lesion in Patients with Kawasaki Disease: Analysis of the Korean Nationwide Multicenter Survey from 2012 to 2014. *Korean Circ J.* 2018; 48(1):71-9.
3. Xie T, Wang Y, Fu S, Wang W, et al. Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017; 15(1):17.
4. Lee HY, Song MS. Predictive factors of resistance to intravenous immunoglobulin and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2016; 59(12):477-82.
5. Li XQ, Kuang L, Wu J, Hu C, et al. [Progress in treatment of Kawasaki disease]. *J Modern Clin Med.* 2016; 42:328-30.
6. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics.* 2004; 114(6):1708-33.
7. de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, et al. Coronary

- artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1998; 133(2):254-8.
8. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(17):e927-99.
 9. Yang HM, Du ZD, Fu PP. Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *Eur J Pediatr*. 2013; 172(12):1641-7.
 10. Mortazavi SH, Amin R, Alyasin S, Kashef S, et al. Down-regulation of TLR2, 3, 9 and Signaling Mediators, MyD88 and TRIF, Gene Transcript Levels in Patients with Kawasaki Disease Treated with IVIG. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015; 14(2):188-97.
 11. Liu MY, Liu HM, Wu CH, Chang CH, et al. Risk factors and implications of progressive coronary dilatation in children with Kawasaki disease. *BMC Pediatr*. 2017; 17(1):139.
 12. Giannouli G, Tzoum aka-B akoula C, Kops id as I, Papadogeorgou P, et al. Epidemiology and Risk Factors for Coronary Artery Abnormalities in Children with Complete and Incomplete Kawasaki Disease During a 10-Year Period. *Pediatr Cardiol*. 2013; 34(6):1476-81.
 13. Yoon KL. Update of genetic susceptibility in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2015; 58(3):84-8.
 14. Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, Tombolini M, et al. Kawasaki disease: an evolving paradigm. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(8):703-9.
 15. Yeom JS, Woo HO, Park JS, Park ES, et al. Kawasaki disease in infants. *Korean J Pediatr*. 2013; 56(9):377-82.
 16. Baraona F, Valente AM, Porayette P, Pluchinotta FR, Sanders SP. Coronary Arteries in Childhood Heart Disease: Implications for Management of Young Adults. *J Clin Exp Cardiol*. 2012; (Suppl 8):006.
 17. Galeotti C, Bayry J, Kone-Paut I, Kaveri SV. Kawasaki disease: Aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin. *Autoimmun Rev*. 2010; 9(6):441-8.
 18. Kaneko K, Takahashi M, Yoshimura K, Kitao T, et al. Intravenous Immunoglobulin Counteracts Oxidative Stress in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol*. 2012; 33(7):1086-8.
 19. Qiu H, He Y, Rong X, Ren Y, et al. Delayed intravenous immunoglobulin treatment increased the risk of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease at different status. *Postgrad Med*. 2018; 130(4):442-7.
 20. Zhu FH, Ang JY. The clinical diagnosis and management of Kawasaki disease: A review and update. *Curr Infect Dis Rep*. 2016; 18(10):32.
 21. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ*. 2016; 115(6):317-21.
 22. Chen J, Liu Y, Liu W, Wu Z. A meta-analysis of the biomarkers associated with coronary artery lesions secondary to Kawasaki disease in Chinese children. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2011; 31(5):705.
 23. Gómez de Diego JJ, García Fernández MA, Sales Sales JR. Enfermedad de Kawasaki estudiada mediante TC multidetectora. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58(10):1224-5.
 24. Goh YG, Ong CC, Tan G, Liang CR, et al. Coronary manifestations of Kawasaki disease in computed tomography coronary angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018; 12(4):275-80.
 25. Jrad M, Ben Salem F, Barhoumi C, Lassoued F, et al. The Role of Computed Tomography Coronary Angiography in Kawasaki Disease: Comparison with Transthoracic Echocardiography in a 25-Case Retrospective Study. *Pediatr Cardiol*. 2019; 40(2):265-75.

Risk factors for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease

Junyan Duan, BM^a, Huanhuan Jiang, BM^a and Ming Lu, MM^b

ABSTRACT

Introduction. Kawasaki disease (KD) is a non-specific systemic vasculitic disease that frequently occurs among children, and coronary artery lesion (CAL) is the most serious complication.

Objectives. We aimed to study the risk factors for CAL in children with KD.

Materials and methods. KD children in accordance with diagnostic criteria, who were hospitalized from January 2014 to December 2017, were selected as subjects. Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to explore the relationships between CAL and gender, age, clinical diagnosis, erythrocyte sedimentation rate (ESR), platelet count, hemoglobin level, C reactive protein level, white blood cell count, initiation time of IVIG administration and duration of fever.

Results. The enrolled 982 KD children were divided into a CAL group (n = 104) and an NCAL group (n = 878) according to cardiac color Doppler ultrasonography. The incidence rate of CAL was 10.6 % (104/982). Univariate analysis showed that the two groups had significantly different gender, ESR, platelet count, initiation time of IVIG administration and duration of fever (P < 0.05). Multivariate logistic regression analysis revealed that male gender, elevated ESR and delayed use of IVIG were independent risk factors for KD complicated with CAL.

Conclusions: Male gender, increased ESR and delayed use of IVIG were independent risk factors for KD complicated with CAL.

Key words: Kawasaki disease, coronary artery, logistic regression, risk factors.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.327>

To cite: Duan J, Jiang H, Lu M. Risk factors for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):327-331.

INTRODUCTION

Kawasaki disease (KD) is a non-specific systemic vasculitic disease that frequently occurs among children, and coronary artery lesion (CAL) is the most serious complication, with an incidence rate of 20 %~35 %.¹ Accumulating evidence has proven that KD-induced CAL persists for many years, and may cause coronary heart disease in adulthood.²⁻⁴ CAL has replaced rheumatic fever to be one of the main causes for acquired heart disease among children. In recent years, the early diagnosis and treatment of KD are still difficult due to unknown etiology.⁵ KD can lead to CAL which may induce thrombotic infarction and stenosis, myocardial infarction and even sudden death. Therefore, it is imperative to find the risk factors as soon as possible and to take reasonable and effective measures in time to reduce the incidence and mortality rates of KD. In this study, the objective was to explore the risk factors for CAL in children with KD.

MATERIALS AND METHODS

A single-center large-sample study was performed to analyze the clinical data of children with KD.

Baseline clinical data

KD children who were hospitalized from January 2014 to December 2017 were selected. This study has been approved by the ethics committee of our hospital on January 4th, 2014 (Approval No. AHXMU 2014-01002), and signed informed consent has been obtained from the guardians of all participants.

Diagnostic criteria

KD was diagnosed according to

- a. Department of Pediatrics, Changzhou No. 2 People's Hospital, Jiangsu Province, P. R. China.
- b. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, P. R. China.

E-mail address:
Huanhuan Jiang, BM:
bridgettruiszc@aol.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-24-2019
Accepted: 5-22-2020

the guidelines for the diagnosis and treatment of KD proposed by the American Academy of Pediatrics and the American Heart Association in 2004.⁶ A child who had a fever (39-40° C) duration of > 5 d and 4 of the following 5 clinical manifestations was diagnosed as KD: 1) changes in the four limbs: Palmoplantar erythema in the acute phase, hard edema of hands and feet, finger (toe) tip membranous peeling during recovery; 2) pleomorphic rash; 3) bilateral conjunctival hyperemia; 4) congestion and cracking of lips, diffuse congestion of oral mucosa, and protruding papillae (strawberry tongue); 5) enlargement of cervical lymph nodes. If a child had a fever (39-40° C) duration of > 5 d, without meeting 4 of the above 5 clinical manifestations, but cardiac color Doppler ultrasonography disclosed coronary dilatation or febrile diseases such as scarlet fever, he/she was diagnosed as incomplete KD after drug hypersensitivity syndrome, Stevens-Johnson syndrome, toxic shock syndrome, adenovirus infection or Epstein-Barr virus infection were excluded.

According to the formula of the normal value of the coronary artery corrected by body surface area developed by de Zorzi et al.,⁷ Z was calculated by: $Z = (\text{Observation value} - \text{mean normal value}) / \text{standard deviation}$. CAL was defined when the inner diameter Z value of the left anterior descending coronary artery, or left main or right coronary artery exceeded 2.5. Coronary artery dilation was defined when Z

was > 2.5 and the inner diameter of the coronary artery was ≥ 4 mm. Coronary aneurysm: Small coronary aneurysm (inner diameter of coronary artery: > 4 mm and < 5 mm), middle coronary aneurysm (inner diameter: 5-8 mm) and giant coronary aneurysm (inner diameter: > 8 mm).⁸ Body surface area was calculated as follows.⁹ When body weight was < 30 kg, body surface area (m²) = body mass (kg) \times 0.035 (m²/kg) + 0.1 (m²); when body weight was 30-50 kg, the body surface area was elevated by 0.1 m² for every 5 kg weight increase.

Statistical analysis

All data were statistically analyzed by SPSS 17.0 software. Intergroup comparisons for numerical data were performed by the χ^2 test, and the quantitative data conforming to normal distribution were expressed as mean \pm standard deviation ($\bar{x} \pm \text{SD}$). Univariate and multivariate logistic regression analyses were carried out to clarify the relationships of gender, age, clinical diagnosis, erythrocyte sedimentation rate (ESR), platelet count, hemoglobin level, C reactive protein (CRP) level, white blood cell count, initiation time of IVIG administration and duration of fever with CAL. Univariate analysis was conducted with the independent sample t test, and the variables with statistical significance were subjected to multivariate logistic regression analysis. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

TABLE 1. Univariate analysis of risk factors for CAL in children with KD

	CAL group (n = 104)	NCAL group (n = 878)	t/ χ^2	p
Gender				
Male	80	518	12.547	0.000
Female	24	360		
Age (month)	30.47 \pm 5.48	31.38 \pm 5.78	1.526	0.127
Clinical diagnosis				
Typical KD	60	576	2.550	0.110
Incomplete KD	44	302		
ESR (mm/h)	69.62 \pm 9.18	82.71 \pm 8.94	14.079	0.000
Platelet count ($\times 10^9$ /L)	352.68 \pm 23.48	432.58 \pm 24.17	31.972	0.000
Hemoglobin level (g/L)	9.36 \pm 1.95	9.67 \pm 1.54	1.882	0.060
CRP (mg/L)	69.23 \pm 6.15	68.89 \pm 6.35	0.518	0.605
White blood cell count ($\times 10^9$ /L)	15.46 \pm 2.11	15.24 \pm 2.32	0.923	0.356
Initiation time of IVIG use (d)	6.7 \pm 1.5	9.5 \pm 1.6	16.984	0.000
Duration of fever (d)	8.3 \pm 1.2	9.7 \pm 1.3	10.466	0.000

CAL: Coronary artery lesion; KD: Kawasaki disease; ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C reactive protein.

RESULTS

Baseline clinical data

The 982 KD cases consisted of 598 boys and 384 girls. The onset ages of 64 (6.5 %), 814 (82.9 %) and 104 (10.6 %) cases were ≤ 6 months, 6 months~5 years and > 5 years, respectively. A total of 634 cases (64.6 %) had typical KD, and the other 348 (35.4 %) had incomplete KD. The enrolled KD children were divided into a CAL group ($n = 104$) and an NCAL group ($n = 878$) according to cardiac color Doppler ultrasonography, who were all diagnosed for the first time. The incidence rate of CAL was 10.6 % (104/982).

Univariate analysis of risk factors for CAL in children with KD

Univariate analysis showed that the two groups had significantly different gender, ESR, platelet count, initiation time of IVIG administration and duration of fever ($P < 0.05$) (Table 1).

Multivariate logistic analysis of risk factors for CAL in children with KD

Multivariate logistic regression analysis revealed that male gender, elevated ESR and delayed use of IVIG were independent risk factors for KD complicated with CAL (Table 2).

DISCUSSION

As an immune self-limiting vasculitis involving small and medium blood vessels,¹⁰ KD often leads to coronary artery dilatation or giant aneurysm formation, and potential risks of myocardial infarction and even sudden cardiac death.¹¹ Therefore, the early diagnosis and timely treatment of KD have attracted widespread attention, and the risk factors for KD complicated with CAL have also become the focus of pediatricians.

Age of < 1 or > 8 years old, male gender, ESR, CRP level, white blood cell count, platelet count, albumin level, delayed use of low-dose IVIG and recurrence of KD have been reported to be the risk factors for CAL.¹² In this study, gender (male) was an independent risk factor for CAL. Also, boys with KD may have a specific genetic predisposition to CAL. Therefore, KD can be defined as an autoimmune response that has a genetic susceptibility background and is induced by external stimuli. In addition, the high risk of CAL in specific populations also suggests that genetic susceptibility plays an important role in the pathogenesis of KD.¹³

Herein, age, fever duration, CRP level or white blood cell count of KD children was not significantly correlated with the occurrence of CAL. Probably, 80 % of children with KD have the onset from 6 months to 4 years old.¹⁴ If children are aged < 1 year or > 5 years, the clinical manifestations of KD are often atypical, which cannot be diagnosed by clinicians in the early stage, so the children fail to receive IVIG treatment in time, resulting in a significantly increased incidence rate of CAL.¹⁵ KD induces vascular endothelial injury by activating immune cells and enhancing immune response due to unknown reasons.¹⁶ IVIG can significantly relieve inflammation and immune response, block Fc receptors on the platelet surface, and exert non-specific anti-inflammatory effects, thereby mitigating CAL.^{17,18} Moreover, early use (< 10 d) of IVIG can significantly reduce the risk of CAL in KD, which is consistent with the results of this study.¹⁹

CRP and ESR are well-recognized laboratory markers for inflammatory response, both of which are elevated in the early stage of KD, with high diagnostic values. Kawasaki first reported in 1967 that about 36 % of children with KD had desynchronized ESR and CRP

TABLE 2. Multivariate logistic analysis of risk factors for CAL in children with KD

Factor	β	Wald value	OR value	95 % CI	p value
Gender	-1.009	7.267	0.364	0.175-0.756	0.006
ESR	0.019	11.243	1.019	1.004-1.345	0.001
Initiation time of IVIG use	0.257	28.895	1.287	1.145-1.458	0.001
Platelet count	0.001	2.798	1.004	0.982-1.155	0.879
Duration of fever	0.004	0.743	1.043	0.942-1.156	0.458

CAL: Coronary artery lesion; KD: Kawasaki disease; ESR: erythrocyte sedimentation rate.

changes.²⁰ Bray et al.,²¹ also found that about 44 % of children with KD had similar manifestations. CRP is an acute phase reactive protein which increases 4-6 h after inflammatory stimulation, peaks 36-50 h after stimulation and decreases 3-7 d after termination of stimulation, while ESR is determined by the rate of erythrocyte decline in plasma, which is affected by the size, shape and quantity of erythrocytes and the level of immunoglobulin. ESR rises slowly and returns to the baseline slower after inflammatory factors are absent. The peak of ESR lags that of CRP. Therefore, the increase of CRP and ESR in children with KD is desynchronized. Additionally, elevated ESR suggests that KD is in the advanced stage, the inflammatory response lasts for a long time, and the coronary artery has a long-term exposure to inflammatory factors, which may give aggregated vascular lesions. Thus, the increase in ESR can reflect the damage of inflammatory response to the coronary artery to some extent.²² Notably, ESR is susceptible to plasma globulin. Accordingly, ESR before IVIG use should be used as the basis to assess the severity of KD. In 2005, Gómez de Diego et al. used multislice CT coronary angiography to evaluate the coronary anatomy.²³ Recently, Goh et al. reported that coronary CT angiography was an attractive alternative to invasive coronary angiography for KD children.²⁴ Besides, Jrad et al. found that CT coronary angiography was superior in detecting fusiform coronary lesions as well as distal and posterior networks in KD. Nevertheless, transthoracic echocardiography was still the first-line examination owing to radiating characteristics and availability.²⁵

Herein, male gender, elevated ESR and delayed IVIG administration were independent risk factors for KD complicated with CAL. Furthermore, the number of included observational indices remained limited. Therefore, further in-depth studies are in need to find more specific predictive indices, aiming to provide a theoretical basis for the early diagnosis and treatment of KD.

CONCLUSIONS

In summary, male gender, increased ESR and delayed use of IVIG were independent risk factors for KD children complicated with CAL. ■

REFERENCES

- Patel RM, Shulman ST. Kawasaki disease: a comprehensive review of treatment options. *J Clin Pharm Ther.* 2015; 40(6):620-5.
- Kim MK, Song MS, Kim GB. Factors Predicting Resistance to Intravenous Immunoglobulin Treatment and Coronary Artery Lesion in Patients with Kawasaki Disease: Analysis of the Korean Nationwide Multicenter Survey from 2012 to 2014. *Korean Circ J.* 2018; 48(1):71-9.
- Xie T, Wang Y, Fu S, Wang W, et al. Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017; 15(1):17.
- Lee HY, Song MS. Predictive factors of resistance to intravenous immunoglobulin and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2016; 59(12):477-82.
- Li XQ, Kuang L, Wu J, Hu C, et al. [Progress in treatment of Kawasaki disease]. *J Modern Clin Med.* 2016; 42:328-30.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics.* 2004; 114(6):1708-33.
- deZorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, et al. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1998; 133(2):254-8.
- McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135(17):e927-99.
- Yang HM, Du ZD, Fu PP. Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *Eur J Pediatr.* 2013; 172(12):1641-7.
- Mortazavi SH, Amin R, Alyasin S, Kashef S, et al. Down-regulation of TLR2, 3, 9 and Signaling Mediators, MyD88 and TRIF, Gene Transcript Levels in Patients with Kawasaki Disease Treated with IVIG. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015; 14(2):188-97.
- Liu MY, Liu HM, Wu CH, Chang CH, et al. Risk factors and implications of progressive coronary dilatation in children with Kawasaki disease. *BMC Pediatr.* 2017; 17(1):139.
- Giannouli G, Tzoumaka-Bakoula C, Kopsidas I, Papadogeorgou P, et al. Epidemiology and Risk Factors for Coronary Artery Abnormalities in Children with Complete and Incomplete Kawasaki Disease During a 10-Year Period. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34(6):1476-81.
- Yoon KL. Update of genetic susceptibility in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2015; 58(3):84-8.
- Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, Tombolini M, et al. Kawasaki disease: an evolving paradigm. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(8):703-9.
- Yeom JS, Woo HO, Park JS, Park ES, et al. Kawasaki disease in infants. *Korean J Pediatr.* 2013; 56(9):377-82.
- Baraona F, Valente AM, Porayette P, Pluchinotta FR, Sanders SP. Coronary Arteries in Childhood Heart Disease: Implications for Management of Young Adults. *J Clin Exp Cardiol.* 2012; (Suppl 8):006.
- Galeotti C, Bayry J, Kone-Paut I, Kaveri SV. Kawasaki disease: Aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin. *Autoimmun Rev.* 2010; 9(6):441-8.
- Kaneko K, Takahashi M, Yoshimura K, Kitao T, et al. Intravenous Immunoglobulin Counteracts Oxidative Stress in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* 2012; 33(7):1086-8.
- Qiu H, He Y, Rong X, Ren Y, et al. Delayed intravenous immunoglobulin treatment increased the risk of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease at different status. *Postgrad Med.* 2018; 130(4):442-7.
- Zhu FH, Ang JY. The clinical diagnosis and management

- of Kawasaki disease: A review and update. *Curr Infect Dis Rep.* 2016; 18(10):32.
21. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ.* 2016; 115(6):317-21.
 22. Chen J, Liu Y, Liu W, Wu Z. A meta-analysis of the biomarkers associated with coronary artery lesions secondary to Kawasaki disease in Chinese children. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2011; 31(5):705.
 23. Gómez de Diego JJ, García Fernández MA, Sales Sales JR. Enfermedad de Kawasaki estudiada mediante TC multidetectora. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58(10):1224-5.
 24. Goh YG, Ong CC, Tan G, Liang CR, et al. Coronary manifestations of Kawasaki disease in computed tomography coronary angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2018; 12(4):275-80.
 25. Jrad M, Ben Salem F, Barhoumi C, Lassoued F, et al. The Role of Computed Tomography Coronary Angiography in Kawasaki Disease: Comparison with Transthoracic Echocardiography in a 25-Case Retrospective Study. *Pediatr Cardiol.* 2019; 40(2):265-75.

Prevalencia de edema cerebral en pacientes con cetoacidosis diabética

Prevalence of cerebral edema among diabetic ketoacidosis patients

Dra. Paula González Pannia^a, Dra. Romina Balboa^a, Dra. Rocío Navarro^a,
Dra. Milva F. Nocita^a, Dra. Mabel Ferraro^a y Dra. Carla Mannucci^a

RESUMEN

Introducción. El edema cerebral (EC) es la complicación más grave de la cetoacidosis diabética (CAD) en niños. La patogénesis del EC no se conoce con exactitud y su aparición ha sido relacionada con la terapia de rehidratación endovenosa en el tratamiento inicial.

Objetivos. Estimar la prevalencia de EC en pacientes con CAD tratados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde mediante rehidratación endovenosa y analizar potenciales factores de riesgo para el desarrollo de EC.

Materiales y método. Estudio de diseño transversal para prevalencia y un análisis exploratorio para comparar las características clínicas y de laboratorio entre los pacientes con y sin EC. Se incluyeron pacientes de 1 a 18 años hospitalizados con diagnóstico de CAD desde el 1 de enero de 2005 hasta el 31 de diciembre de 2014.

Resultados. Se analizaron 693 episodios de CAD en 561 historias clínicas. En 10 pacientes, se evidenció EC (el 1,44%; intervalo de confianza del 95 %: 0,8-2,6). Los pacientes con EC presentaron mayor uremia ($p < 0,001$), menor presión de dióxido de carbono ($p < 0,001$) y menor natremia ($p < 0,001$) que aquellos pacientes sin EC.

Conclusión. La prevalencia de EC en pacientes con CAD fue del 1,44 %, menor que la reportada en nuestro país (del 1,8 %). Los factores de riesgo al ingresar asociados a su desarrollo fueron la presencia de uremia elevada, hiponatremia e hipocapnia.

Palabras clave: edema encefálico, cetoacidosis diabética, diabetes mellitus, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.332>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.332>

a. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Paula González Pannia:
pau.gp@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 26-7-2019
Aceptado: 2-1-2020

Cómo citar: González Pannia P, Balboa R, Navarro R, Nocita MF, et al. Prevalencia de edema cerebral en pacientes con cetoacidosis diabética. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):332-336.

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación grave de la diabetes con alta morbimortalidad. Es una causa frecuente de hospitalización y la primera causa de muerte en los pacientes diabéticos en la edad pediátrica.¹

El edema cerebral (EC) es la complicación más grave de la CAD en niños. Su prevalencia en nuestro país es del 1,8 % según un estudio multicéntrico realizado por la Sociedad Argentina de Diabetes,² mayor que la reportada por estudios en los que varía entre el 0,5 % y el 1 %.^{3,4} El EC sintomático es solo la forma de presentación más extrema de un fenómeno fisiopatológico común a todas las cetoacidosis y, en el 95 % de los casos, se presenta en menores de 20 años.³

La patogénesis del EC no se conoce con exactitud. Algunos investigadores lo han atribuido a edema celular generado por cambios rápidos en la osmolaridad plasmática durante el tratamiento de rehidratación endovenosa,⁴ y existiría EC subclínico al inicio de toda CAD en pediatría, independientemente del tratamiento.^{5,6}

En la actualidad, se cuenta con diferentes métodos de hidratación para tratar a los pacientes con diagnóstico de CAD. En el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE), la normativa para el tratamiento indica una expansión inicial con solución fisiológica a razón de 20 ml/kg de peso. Luego, los pacientes reciben rehidratación endovenosa, que consiste en administrar 4200 ml por m² de superficie corporal durante las

primeras 24 horas, de las cuales las primeras 6 horas se administra la mitad del líquido calculado, y el resto, en las siguientes 18 h.^{7,8}

El objetivo del presente estudio fue estimar la prevalencia de EC y los posibles factores de riesgo asociados a su desarrollo, en los pacientes con CAD tratados en el HGNPE.

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño

Se realizó un estudio de diseño transversal para prevalencia y luego un análisis exploratorio para comparar las características clínicas y de laboratorio entre los pacientes con y sin EC. Este último análisis se desarrolló entre todos los pacientes que presentaron EC y una muestra seleccionada de pacientes sin dicha complicación.

Población

Se incluyeron historias clínicas de pacientes de 1 a 18 años internados con diagnóstico de CAD en el HGNPE entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2014. Se definió como CAD el cumplimiento de los siguientes criterios bioquímicos: glucemia > 200 mg/dl, pH < 7,30 y/o bicarbonato < 15 mmol/l con glucosuria y cetonuria. El protocolo de hidratación inicial correspondiente a las normas del HGNPE⁷ fue el mismo durante todo el período de estudio. Se excluyeron los pacientes que hubieran recibido una hidratación diferente de la indicada por las normas del HGNPE y pacientes con patología y/o tratamiento conocido que pudieron alterar el medio interno.

Tamaño muestral

Para responder al objetivo primario, esperando una prevalencia del 1,5 % ± el 0,5 %, con un nivel de confianza del 99 %, en una población con 693 episodios de CAD en el período de estudio, se estimó el tamaño muestral en, al menos, 589 episodios de CAD.

Por tratarse de un evento de baja prevalencia, para la exploración de factores de riesgo asociados al desarrollo de EC, se tomaron la totalidad de los eventos de EC (n = 10) y se seleccionaron al azar 15 pacientes sin EC por cada uno de ellos (n = 150).⁹ Para efectuar la selección, se ordenaron las historias clínicas por antigüedad y se les asignó un número consecutivo. Luego, se seleccionó por una tabla de números aleatorios a las 150 necesarias. En caso de tratarse de una no elegible, se seleccionaba la inmediatamente siguiente.

Selección y definición de las variables

Variable de resultado. Edema cerebral sí/no (variable categórica). Se definió edema cerebral secundario a CAD según la presencia de dos criterios clínicos mayores o uno mayor y dos menores (criterios mayores: alteración del sensorio, bradicardia, incontinencia; criterios menores: vómitos, cefalea, letargo, tensión arterial diastólica –TAD– > 90 mmHg, edad menor de 5 años).¹⁰

Variables de predicción. Edad del paciente: expresada en años (variable continua). Forma de comienzo de la enfermedad: debut diabético sí/no (variable categórica). Parámetros bioquímicos iniciales (todos los pacientes incluidos poseían determinaciones de laboratorio de sangre venosa antes de cualquier intervención terapéutica realizada en el HGNPE):

- Uremia en mg/dl como variable continua.
- Natremia en mEq/l como variable continua.
- Natremia corregida por glucemia en mEq/l: Se consideró según la fórmula sodio real en mEq/l – [(glucemia en mg/dl – 100) × 1,6/100]. Se consideró como variable continua.
- Presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂) en mmHg como variable continua.
- pH en unidades arbitrarias como variable continua.
- Bicarbonato plasmático expresado en mEq/l como variable continua (determinación efectuada mediante una estimación a partir de pH y pCO₂).

Variable de control. Sexo, femenino/masculino (variable categórica).

Recolección de datos y análisis estadístico. Se utilizaron como unidades de análisis las historias clínicas de los pacientes internados por CAD en el período de estudio. Todas las historias clínicas incluidas contaban con la información necesaria para el análisis. En la planilla de registro de uso habitual, estaban incluidos los criterios mayores y menores para el diagnóstico de EC. Los datos fueron extraídos y almacenados en una planilla de recolección de datos estandarizada y diseñada para tal fin. Los datos fueron totalmente disociados de la identidad del paciente.

La prevalencia de EC se expresó a partir de los casos de EC sobre el total de CAD observadas en el período de estudio, con su intervalo de confianza (IC) del 95 %. Para la exploración de factores de riesgo, la muestra se dividió en

dos grupos: pacientes con EC y sin EC. Las variables categóricas se presentaron como frecuencia de distribución y porcentajes, en tanto que las variables cuantitativas se expresaron como mediana (intervalo), ya que presentaron distribución no paramétrica.

Se realizó el análisis univariado. Las variables categóricas se compararon con el test exacto de Fisher y se expresaron mediante odds ratio con sus respectivos IC del 95 %. Las variables cuantitativas se compararon con el test de Wilcoxon. El análisis estadístico se realizó con el programa Statistix 7.0 y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas. De acuerdo con lo establecido en las normativas que regían la investigación en el ámbito de los establecimientos dependientes del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, se solicitó la aprobación del Comité de Ética del Hospital y del Comité de Docencia e Investigación. Dado que todos los datos fueron anonimizados, se solicitó al Comité de Ética autorización para no realizar el consentimiento informado. Registrado en el Comité de Ética en

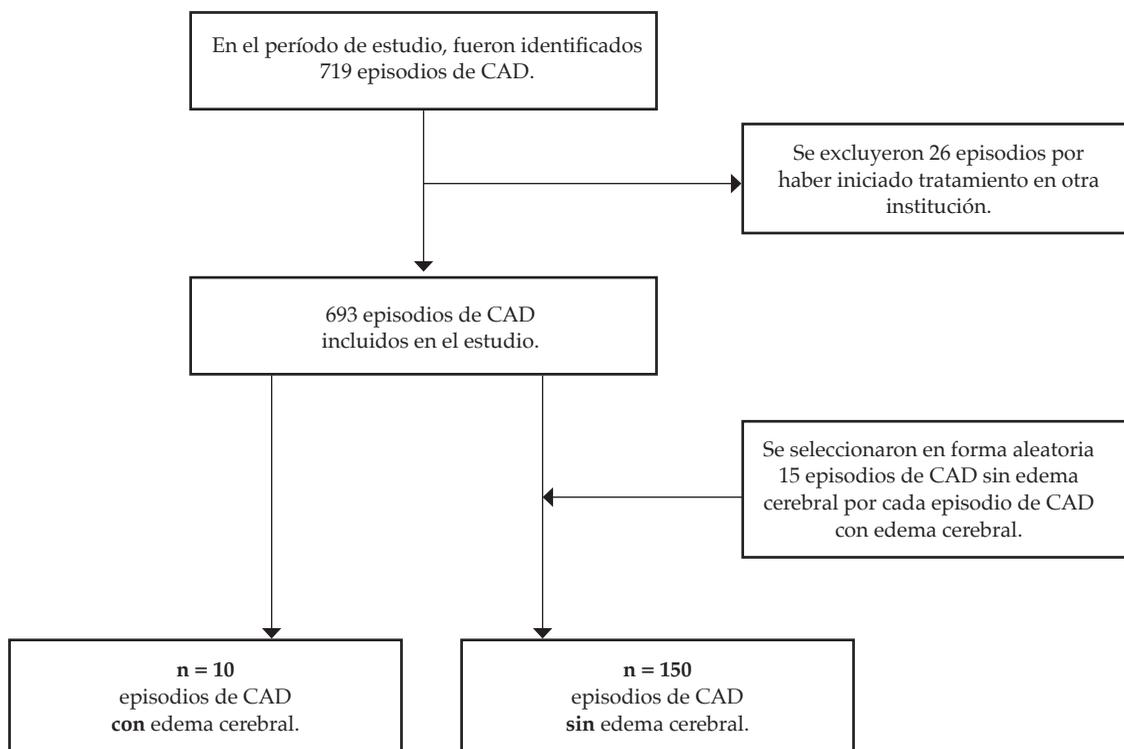
Investigación (CCEI) del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (347/14).

RESULTADOS

Prevalencia de edema cerebral. En total, durante el período de estudio, ingresaron al HGNPE 719 casos de CAD. 26 de ellos se excluyeron, ya que recibieron el tratamiento inicial en otra institución (*Figura 1*). Se analizaron 693 episodios de CAD, en 561 pacientes. En 10 de ellos, se evidenció EC, lo que representó una prevalencia de EC en nuestro Hospital del 1,44 % (IC95 %: 0,8-2,6).

Variables bioquímicas iniciales. Para el estudio de los posibles factores de riesgo, se analizaron 160 episodios de CAD, 150 en el grupo sin EC y 10 en el grupo con EC. Del total de pacientes, 33 fueron debut de la enfermedad, y el restante tenía diagnóstico previo de diabetes mellitus de tipo 1. No se encontró asociación entre el debut de la enfermedad y el riesgo de desarrollar EC. De las variables bioquímicas analizadas, se encontró en los pacientes con EC urea elevada, mayor hiponatremia, mayor hipocapnia (*Tabla 1*).

FIGURA 1. *Flujograma del estudio*



CAD: cetoacidosis diabética.

DISCUSIÓN

En este trabajo, se encontró una prevalencia de EC del 1,44 % (IC95 %: 0,79-2,6). En los pacientes que desarrollaron EC, se evidenció, en el análisis de laboratorio inicial, mayor concentración de uremia y menor natremia y pCO₂ que aquellos sin EC.

En nuestra muestra, la prevalencia de EC fue del 1,44 %, valor menor que el comunicado previamente en nuestro país (del 1,8 %) en un estudio multicéntrico. En dicho estudio, se analizaron pacientes en distintos centros pediátricos de todo el país, y cada centro guio el tratamiento con protocolos propios. En todos los episodios de CAD, excepto los tratados en nuestro Hospital, los pacientes recibieron volumen constante durante las primeras 24 horas. El hecho de que la prevalencia de EC que se describió en este trabajo fuera menor que la descrita en nuestro país reforzó el concepto de que el ritmo de infusión de los líquidos no se asociaría a EC.²

La fisiopatología del EC en la CAD continúa siendo un tema controversial. Previamente, se han postulado varios factores causantes de edema cerebral, entre ellos, el edema osmótico que sería producido por la administración de grandes volúmenes de fluidos en las primeras horas de tratamiento.¹¹ Sin embargo, pese a que la presencia de fluctuación de la osmolaridad está presente en todos los pacientes con CAD, menos del 2 % desarrolla EC.¹¹ Datos más recientes sugieren que el EC en los pacientes con CAD está asociado a isquemia cerebral por hipoperfusión.⁴ La hipocapnia generada por la acidosis metabólica llevaría a la vasoconstricción cerebral, que, sumada a la deshidratación, son causa de

disminución del flujo sanguíneo cerebral, que genera isquemia cerebral, lesión cerebral y edema citotóxico. La rehidratación llevaría a lesión por reperfusión, hiperemia posisquemia y edema vasogénico.⁴

En 2017, Glaser et al., compararon cambios en la distribución del flujo sanguíneo en distintas regiones del cerebro en pacientes con CAD mediante resonancia magnética nuclear (RMN) al ingresar, a las 3 h y 6 h luego de la recuperación. Describieron un aumento del flujo sanguíneo en algunas regiones del cerebro y disminución en otras, lo que sugirió la coexistencia de edema cerebral vasogénico y citotóxico en el mismo paciente.¹³

Recientemente, se ha publicado un ensayo clínico multicéntrico, en el que los pacientes fueron divididos en cuatro grupos dependiendo del tipo de tratamiento que recibieron (cloruro de sodio del 0,9 % o del 0,45 % y administración lenta o rápida). No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la tasa de EC entre los pacientes que recibieron los distintos tratamientos. Estos hallazgos subrayarían la falta de asociación causal entre la velocidad de administración de fluidos y el desarrollo de edema cerebral clínicamente significativo.¹² En este mismo sentido, hasta el 19 % de los pacientes con EC lo presentan al momento del ingreso.⁵ Este hecho sugiere que factores previos al tratamiento, así como alguna susceptibilidad individual, jugarían un rol importante en el desarrollo del EC más allá de los factores asociados al tratamiento.

En cuanto a los factores de riesgo asociados a EC, en nuestro estudio, los pacientes con EC presentaron valores de uremia iniciales más elevados (mayores de 40 mmol/l) y menor pCO₂

TABLA 1. Características de los pacientes antes del inicio del tratamiento

	EC (n = 10)	Sin EC (n = 150)	OR (IC 95 %)	p
Edad (años)	11,5 (3,0-18,0)	13,1 (2,0-18,8)		0,25
Sexo (masc./fem.)	7/3	60/90	3,5 (0,9-13,9)	0,09
Debut (sí/no)	3/7	25/125	2,1 (0,5-8,9)	0,38
Natremia (mEq/l)	134 (132-141)	140 (126-155)		< 0,001
Natremia corregida (mEq/l)	129 (125-135)	134 (119-149)		< 0,001
Uremia (mg/dl)	61 (47-89)	37 (15-102)		< 0,001
Presión de CO ₂ (mmHg)	20,3 (15,0-28,4)	27,2 (10,5-52,0)		< 0,001
pH (unidades arbitrarias)	7,17 (6,94-7,24)	7,17 (6,67-7,4)		0,52
Bicarbonato (mEq/l)	7,0 (4,1-12,0)	9,3 (2,2-17,0)		0,06

Las variables categóricas están expresadas como proporciones y se muestran sus OR (IC95 %).

Las variables continuas se expresan como mediana (rango). Se consideró como significativo un valor de p < 0,05.

EC: edema cerebral; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; CO₂: dióxido de carbono.

inicial (menor de 20 mmHg) que los pacientes que no presentaron EC. Tuvieron, además, valores menores de natremia y natremia corregida por glucemia que el grupo sin EC. Estos datos son similares a los publicados en otros estudios.^{4,10} En estos pacientes, se debe tener un alto índice de sospecha de aparición de EC, dado que la identificación precoz y su tratamiento oportuno disminuye significativamente la mortalidad.¹⁴

La mediana de edad fue de 11 y 13 años, respectivamente, en los pacientes con y sin edema. Coincidiendo con otros autores, no se obtuvieron diferencias significativas en los pacientes de ambos grupos.^{4,5}

En cuanto al debut de la enfermedad como factor de riesgo para el desarrollo de EC, la evidencia es controvertida. Si bien, coincidiendo con otros trabajos,^{4,5} se observa la falta de asociación entre ambas variables, otros autores describen que los pacientes con debut de la enfermedad presentan más riesgo de EC.¹⁰ No hay aún evidencia suficiente para extraer una conclusión en este aspecto.

Este trabajo tiene como debilidad su carácter retrospectivo. Sin embargo, la pérdida de datos se pudo evitar, ya que, según las normas de la Institución, en todo paciente con CAD, se debía completar un formulario estandarizado, que incluía los datos utilizados en este trabajo. Además, pese a que se pudieron identificar ciertos factores de riesgo, dada la baja prevalencia del evento, el número de pacientes fue insuficiente para identificar valores de corte de las variables predictoras para el desarrollo de EC.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de EC en los pacientes con CAD fue del 1,44 %, y los factores de riesgo al ingresar asociados a su desarrollo fueron uremia elevada, hiponatremia e hipocapnia. ■

REFERENCIAS

1. Piva JP, Czepielewski M, García PC, Machado D. Current perspectives for treating children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(5 Suppl):S119-27.
2. Ferraro M, Ozuna B, Mazza C, Ramos O, et al. Estudio multicéntrico de cetoacidosis diabética en servicios pediátricos de Argentina. *Rev Soc Argent Diabetes*. 2009; 43(3):127-36.
3. Muir A, Quisling R, Yang M, Rosebloom A. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care*. 2004; 27(7):1541-6.
4. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med*. 2001; 344(4):264-9.
5. Lawrence S, Cummings E, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2005; 146(5):688-92.
6. Krane E, Rockoff M, Wallman J, Wolfsdorf J. Subclinical Brain Swelling in Children during treatment of Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1985; 312(18):1147-51.
7. Ramos O, Ferraro M. Cetoacidosis diabética. En: Voyer Luis E. Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. 2da ed. Buenos Aires: Journal; 2012. Págs.95-9.
8. Ferreira J, Penazzi M, Taboada M, Funes S, et al. Comparación de dos sistemas de aporte de soluciones hidroelectrolíticas para el manejo de la cetoacidosis diabética: ensayo clínico controlado y aleatorizado en niños. *Rev Fac Cienc Med Córdoba*. 2015; 72(2):93-9.
9. Fleiss JL, Levin B. Sample Size determination in studies with matched pairs. *J Clin Epidemiol*. 1988; 41(8):727-30.
10. Wolfjor JL, Allgrove J, Craig M, Edge JA, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15(Suppl 20):154-79.
11. Long B, Koyfman A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids. *J Emerg Med*. 2017; 53(5):212-21.
12. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk J, Stoner M, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetes ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018; 378(24):2275-87.
13. Glaser N, Wootton-Gorges SL, Kim I, Tancredi D, et al. Regional brain water content and distribution during diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2017; 180:170-6.
14. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, et al. The UK case-control study of cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia*. 2006; 49(9):2002-9.

Prevalence of cerebral edema among diabetic ketoacidosis patients

Paula González Pannia, M.D.^a, Romina Balboa, M.D.^a, Rocío Navarro, M.D.^a,
Milva F. Nocita, M.D.^a, Mabel Ferraro, M.D.^a and Carla Mannucci, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Cerebral edema (CE) is the most severe complication of diabetic ketoacidosis (DKA) in children. There is no accurate knowledge of CE pathogenesis and its onset has been related to intravenous rehydration therapy during the initial treatment.

Objectives. To estimate the prevalence of CE among DKA patients treated at Hospital General de Niños Pedro de Elizalde with intravenous rehydration and analyze potential risk factors for the development of CE.

Materials and methods. Cross-sectional prevalence study and exploratory analysis to compare clinical and laboratory characteristics between patients with and without CE. Patients aged 1-18 years hospitalized with the diagnosis of DKA between January 1st, 2005 and December 31st, 2014 were included.

Results. A total of 693 DKA events from 561 medical records were analyzed. Ten patients had evidence of CE (1.44 %; 95 % confidence interval: 0.8-2.6). Patients with CE had higher serum urea levels ($p < 0.001$), lower carbon dioxide pressure ($p < 0.001$), and lower serum sodium levels ($p < 0.001$) than those without CE.

Conclusion. The prevalence of CE among DKA patients was 1.44 %, smaller than that reported in our country (1.8 %). The risk factors at admission associated with CE development were high serum urea levels, hyponatremia, and hypocapnia.

Key words: cerebral edema, diabetic ketoacidosis, diabetes mellitus, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.332>

a. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Paula González Pannia,
M.D.:
pau.gp@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-26-2019.
Accepted: 1-2-2020.

To cite: González Pannia P, Balboa R, Navarro R, Nocita MF, et al. Prevalence of cerebral edema among diabetic ketoacidosis patients. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):332-336.

INTRODUCTION

Diabetic ketoacidosis (DKA) is a severe complication of diabetes and has a high morbidity and mortality. It is a common cause of hospitalization and the leading cause of death among pediatric diabetes patients.¹

Cerebral edema (CE) is the most severe complication of DKA in children. Its prevalence in Argentina is 1.8 % according to a multicenter study conducted by the Argentine Society of Diabetes,² higher than that reported in studies that found it to range between 0.5 % and 1 %.^{3,4} Symptomatic CE is the most severe manifestation of a pathophysiological phenomenon common to all types of ketoacidosis; 95 % of cases occur in patients younger than 20 years.³

There is no accurate knowledge of CE pathogenesis. Some investigators have attributed it to a cellular edema caused by rapid plasma osmolality changes during intravenous rehydration therapy.⁴ Sub-clinical CE may be present at the beginning of any pediatric DKA case, regardless of management.^{5,6}

There are currently different methods for the hydration of patients diagnosed with DKA. At Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE), the treatment standard establishes an initial expansion with saline solution at a rate of 20 mL/kg of body weight. Then, patients receive intravenous rehydration at a rate of 4200 mL per m² of body surface area in the first 24 hours, with half of fluids administered in the first 6 hours and the rest, in the following 18 hours.^{7,8}

The objective of this study was to estimate the prevalence of CE and potential risk factors associated with its development among DKA patients managed at HGNPE.

MATERIALS AND METHODS

Design

This was a cross-sectional prevalence study followed by an exploratory analysis to compare clinical and laboratory characteristics between patients with and without CE. The analysis was developed for all patients with CE and a selected sample of patients without CE.

Population

The medical records of patients aged 1-18 years hospitalized at HGNPE with the diagnosis of DKA between January 1st, 2005 and December 31st, 2014 were included. DKA was defined as a condition meeting the following biochemical criteria: blood glucose > 200 mg/dL, pH < 7.30 and/or bicarbonate < 15 mmol/L with glycosuria and urine ketones. The baseline hydration protocol as per the HGNPE standards⁷ remained the same during the entire study period. Patients who had received hydration therapy other than the one indicated by the HGNPE standards and those with a known disease or treatment that may have altered electrolyte or acid-base balance were excluded.

Sample size

To meet the primary objective and expecting a 1.5 % ± 0.5 % prevalence, with a 99 % confidence level, in a population with 693 DKA events in the study period, the sample size was estimated to be, at least, 589 DKA events.

Given that this is a low-prevalence event, to explore the risk factors associated with the development of CE, the total number of CE events (n = 10) were included and 15 events without CE were randomly selected for each DKA event with CE (n = 150).⁹ For selection, medical records were ordered from older to newer and were assigned a consecutive number. The 150 required cases were then selected using a table of random numbers. If one was not eligible, the immediately following one was selected.

Outcome measure selection and definition

Outcome variable. Cerebral edema yes/no (categorical outcome measure). Cerebral edema secondary to DKA was defined based on the presence of two major clinical criteria or one major and two minor criteria (major criteria: altered sensorium, bradycardia, urinary incontinence; minor criteria: vomiting, headache, lethargy, diastolic blood pressure [DBP] above 90 mmHg, age younger than 5 years).¹⁰

Predictive outcome measures. Patient age: expressed in years (continuous outcome measure). Form of disease onset: diabetes debut yes/no (categorical outcome measure). Baseline biochemical parameters (all included patients had venous blood lab tests done before any therapeutic intervention provided at the HGNPE):

- Serum urea in mg/dL as continuous outcome measure.
- Serum sodium in mEq/L as continuous outcome measure.
- Glucose-corrected blood sodium in mEq/L: it was based on the following formula: actual sodium in mEq/L – [(blood glucose in mg/dL – 100) × 1.6/100]. This was analyzed as a continuous outcome measure.
- Partial pressure of carbon dioxide (pCO₂) in mmHg as continuous outcome measure.
- pH in arbitrary units as continuous outcome measure.
- Plasma bicarbonate in mEq/L as continuous outcome measure (measured based on an estimation of pH and pCO₂).

Control outcome measure. Sex, female/male (categorical outcome measure).

Data collection and statistical analysis. The medical records of patients hospitalized due to DKA in the study period were used as analysis units. All medical records used included all the data required for analysis. The routine registry sheet included major and minor criteria for the diagnosis of CE. Data were collected and stored in a standardized, specifically-designed data collection sheet. Data were completely dissociated from patients' identity.

CE prevalence was described based on CE cases out of all DKA cases observed in the study period, with a 95 % confidence interval (CI). The sample was divided into two groups to explore risk factors: patients with CE and without CE. Categorical outcome measures were described as frequency of distribution and percentage, whereas quantitative outcome measures were expressed as median (range) because of their non-parametric distribution.

A univariate analysis was performed. Categorical outcome measures were compared using Fisher's exact test and expressed as an odds ratio and its corresponding 95 % CI. Quantitative outcome measures were compared with the Wilcoxon test. The statistical analysis was done with the Statistix 7.0 software; a value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Ethical considerations. In accordance with the rules governing research in the setting of facilities dependent on the Government of the Autonomous City of Buenos Aires, study approval was requested before the hospital's Ethics Committee and Research and Teaching Committee. All data were anonymized, so we requested the Ethics Committee for authorization to waive the informed consent. The study was registered before the Research Ethics Committee of the Ministry of Health of the Autonomous City of Buenos Aires (347/14).

RESULTS

Prevalence of cerebral edema. A total of 719 DKA cases were admitted to HGNPE in the study period. Twenty-six of them were excluded because they were initially treated at a different center (Figure 1). A total of 693 DKA events were analyzed in 561 patients. CE was evidenced in 10 of them, which accounted for a CE prevalence in our hospital of 1.44 % (95 % CI: 0.8-2.6).

Baseline biochemical outcome measures. To study potential risk factors, 160 DKA events were analyzed: 150 in the group without CE

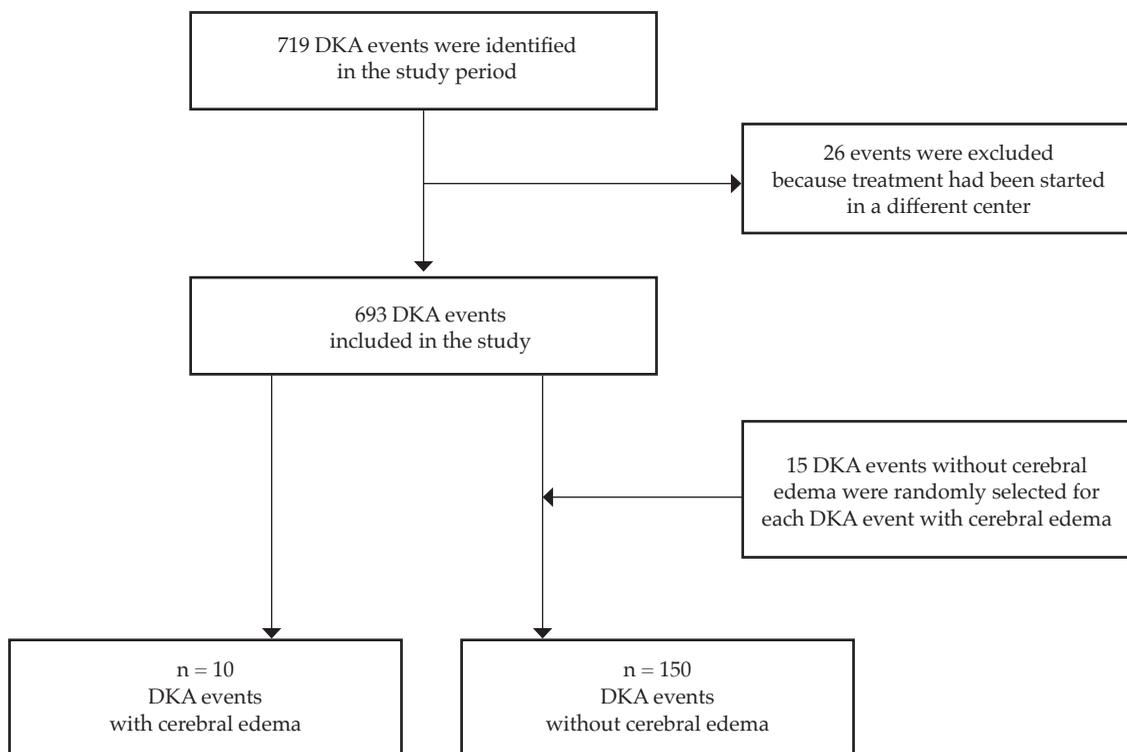
and 10 in the CE group. Among all patients, 33 corresponded to disease onset, while the rest had a previous diagnosis of type 1 diabetes mellitus. No association was observed between disease onset and the risk for CE. In relation to studied biochemical outcome measures, CE patients had high serum urea levels and more commonly hyponatremia and hypocapnia (Table 1).

DISCUSSION

In this study, the prevalence of CE was observed to be 1.44 % (95 % CI: 0.79-2.6). Among patients who developed CE, the baseline lab tests showed a higher blood urea level and a lower blood sodium level and pCO₂ than those without CE.

In our sample, CE prevalence was 1.44 %, lower than what had been previously reported in an Argentine multicenter study (1.8 %). That study analyzed patients from different children's hospitals across the country and it was observed that each center followed their own treatment protocols. For all DKA events, except for those managed in our hospital,

FIGURE 1. Flowchart of the study



DKA: diabetic ketoacidosis.

patients were administered a constant volume over the first 24 hours. The fact that the CE prevalence described in this study was lower than that described for Argentina reinforced the concept that the rate of fluid infusion may not be associated with development of CE.²

CE pathophysiology in DKA is still controversial. In the past, several factors had been described to cause CE, including osmotic edema, which may be caused by the administration of large fluid volumes in the first hours of treatment.¹¹ However, although all DKA patients have a fluctuating osmolality, less than 2 % develop CE.¹¹ More recent data have suggested that CE in DKA patients is associated with cerebral ischemia due to hypoperfusion.⁴ Hypocapnia caused by metabolic acidosis may lead to cerebral vasoconstriction, which, together with dehydration, causes a reduced blood flow to the brain, thus generating cerebral ischemia, brain injury, and cytotoxic edema. Rehydration could cause a reperfusion injury, post-ischemic hyperemia, and vasogenic edema.⁴

In 2017, Glaser et al. compared the changes in blood flow distribution in different brain regions among DKA patients using magnetic resonance imaging (MRI) at admission, 3 hours and 6 hours after recovery. They described an increased blood flow in some regions of the brain and a reduction in others, thus suggesting concurrent vasogenic and cytotoxic cerebral edema in the same patient.¹³

In a recently published multicenter clinical trial, patients were divided into four groups depending on the treatment they received (0.9 % or 0.45 % sodium chloride and slow or fast administration rate). No statistically significant

difference was observed in the rate of CE among the patients who received the different treatments. These findings would emphasize the lack of a causative association between the rate of fluid administration and the development of clinically significant cerebral edema.¹² In the same regard, up to 19 % of patients with CE have it at the time of admission.⁵ This suggests that factors previous to treatment, as well as any individual susceptibility, may play a major role in the development of CE, regardless of treatment-associated factors.

In relation to the risk factors associated with CE, in our study, CE patients had higher baseline blood urea values (> 40 mmol/L) and a lower baseline pCO₂ (< 20 mmHg) than patients without CE. They also had lower blood sodium and glucose-corrected blood sodium levels than the group without CE. These data are similar to those published in other studies.^{4,10} A high suspicion index for CE should be applied in these patients because an early identification and a timely treatment significantly reduce mortality.¹⁴

The median age of patients with and without edema was 11 and 13 years, respectively. Consistent with other authors, no significant differences were observed between the patients of both groups.^{4,5}

We found a lack of association between disease onset and CE. Although, consistent with previous studies,^{4,5} there is a lack of association among these outcome measures, other authors have described that patients with disease debut have a higher risk for CE.¹⁰ There is still not enough evidence to draw a conclusion on this topic.

The study has limitations due to its retrospective nature. However, it was possible

TABLE 1. Characteristics of patients before treatment initiation

	CE (n = 10)	Without CE (n = 150)	OR (95 % CI)	<i>p</i>
Age (years)	11.5 (3.0-18.0)	13.1 (2.0-18.8)		0.25
Sex (male/female)	7/3	60/90	3.5 (0.9-13.9)	0.09
Debut (yes/no)	3/7	25/125	2.1 (0.5-8.9)	0.38
Blood sodium (mEq/L)	134 (132-141)	140 (126-155)		<0.001
Corrected blood sodium (mEq/L)	129 (125-135)	134 (119-149)		<0.001
Blood urea (mg/dL)	61 (47-89)	37 (15-102)		<0.001
CO ₂ pressure (mmHg)	20.3 (15.0-28.4)	27.2 (10.5-52.0)		<0.001
pH (arbitrary units)	7.17 (6.94-7.24)	7.17 (6.67-7.4)		0.52
Bicarbonate (mEq/L)	7.0 (4.1-12.0)	9.3 (2.2-17.0)		0.06

Categorical outcome measures were described as proportions with their corresponding ORs (95 % CI).

Continuous outcome measures were reported as median (range). A value of *p* < 0.05 was considered significant.

CE: cerebral edema; OR: odds ratio; CI: confidence interval; CO₂: carbon dioxide.

to prevent missing data because, in compliance with the hospital's regulations, a standardized form was completed for all DKA patients, which included the data used in this study. In addition, although certain risk factors were identified, given the low prevalence of this event, the number of patients was not enough to identify the cut-off values of predictor outcome measures for CE development.

CONCLUSION

The prevalence of CE among DKA patients was 1.44 %, and the risk factors at admission for its development were high serum urea, hypocapnia and hyponatremia. ■

REFERENCES

1. Piva JP, Czepielewski M, García PC, Machado D. Current perspectives for treating children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(5 Suppl):S119-27.
2. Ferraro M, Ozuna B, Mazza C, Ramos O, et al. Estudio multicéntrico de cetoacidosis diabética en servicios pediátricos de Argentina. *Rev Soc Argent Diabetes*. 2009; 43(3):127-36.
3. Muir A, Quisling R, Yang M, Rosebloom A. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care*. 2004; 27(7):1541-6.
4. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med*. 2001; 344(4):264-9.
5. Lawrence S, Cummings E, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2005; 146(5):688-92.
6. Krane E, Rockoff M, Wallman J, Wolfsdorf J. Subclinical Brain Swelling in Children during Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1985; 312(18):1147-51.
7. Ramos O, Ferraro M. Cetoacidosis diabética. In: Voyer Luis E. Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. 2da ed. Buenos Aires: Journal; 2012. Pages.95-9.
8. Ferreira J, Penazzi M, Taboada M, Funes S, et al. Comparación de dos sistemas de aporte de soluciones hidroelectrolíticas para el manejo de la cetoacidosis diabética: ensayo clínico controlado y aleatorizado en niños. *Rev Fac Cienc Med Córdoba*. 2015; 72(2):93-9.
9. Fleiss JL, Levin B. Sample size determination in studies with matched pairs. *J Clin Epidemiol*. 1988; 41(8):727-30.
10. Wolfjor JI, Allgrove J, Craig M, Edge JA, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15(Suppl 20):154-79.
11. Long B, Koyfman A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids. *J Emerg Med*. 2017; 53(5):212-21.
12. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk J, Stoner M, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetes ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018; 378(24):2275-87.
13. Glaser N, Wootton-Gorges SL, Kim I, Tancredi D, et al. Regional brain water content and distribution during diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2017; 180:170-6.
15. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, et al. The UK case-control study of cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia*. 2006; 49(9):2002-9.

Prevalencia de sensibilidad y alergia al látex en médicos de un programa de residencia de un hospital pediátrico de Buenos Aires

Prevalence of latex sensitivity and allergy among physicians of a residency program in a children's hospital of Buenos Aires

Dra. Eliana F. Laurino^a, Dra. Florencia C. Lynch^a, Dra. Vanesa D. Labanca^a,
Dra. Daniela M. Capurro Merea^a, Dra. Cristina M. López Iglesias^a,
Dr. Alberto J. Lavrut^a y Dr. Raúl Címbaro Canella^b

RESUMEN

Introducción. Publicaciones internacionales estiman una prevalencia de sensibilización al látex (SL) en el personal de salud del 7 % al 17 %, y se desconocen los valores en la Argentina.

Objetivos. Estimar la prevalencia de sensibilización y alergia al látex en médicos residentes de un hospital pediátrico mediante la prueba epicutánea de lectura inmediata y evaluar factores de riesgo asociados en dicha población. **Población y métodos.** Estudio de corte transversal. Se incluyeron los residentes, jefes e instructores de Pediatría, Ortopedia, Cirugía y Terapia Intensiva entre junio y octubre de 2017.

En todos, se realizó un cuestionario (que evaluó enfermedades atópicas y otros factores de riesgo) y la prueba epicutánea de lectura inmediata. En un subgrupo (residentes de 1^{er}, 4^{to} año, especialidades quirúrgicas y terapia) se dosó inmunoglobulina E total y específica para látex.

Resultados. Se incluyeron 113 participantes. La prevalencia de SL fue del 7,96 % (intervalo de confianza del 95 %: 3,70-14,58); 4 participantes resultaron alérgicos al látex. El antecedente de síntomas relacionados con el látex se asoció significativamente con prueba epicutánea de lectura inmediata + ($p = 0,0196$; *odds ratio* 6,13; intervalo de confianza del 95 %: 1,44-26,04). No hubo asociación entre SL y año de residencia.

Conclusiones. La prevalencia de SL hallada fue del 7,9 %. Se evidenció una relación significativa entre el antecedente de SRL y un resultado de prueba epicutánea de lectura inmediata positiva.

Palabras clave: alergia al látex, médicos, pruebas cutáneas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.337>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.337>

- Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Vanesa Labanca:
vanesalabanca@
hotmail.com

Financiamiento:

La encuesta, el kit para efectuar *prick test* y el material descartable fueron provistos por el Servicio de Alergia del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. En lo que respecta a las pruebas de inmunoglobulina E total (2 kits con 100 determinaciones), suministradas por Biodiagnóstico, y las pruebas de inmunoglobulina E específica para látex (2 kits con 96 determinaciones), suministradas por BLEAR, el costo total, al momento del estudio, fue asumido por la Asociación de Médicos Municipales.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 1-11-2019

Aceptado: 3-4-2020

INTRODUCCIÓN

El personal sanitario se ve expuesto, en la práctica, a diversas situaciones de riesgo para su salud que no siempre son reconocidas. Desde hace varios años, la alergia al látex se ha convertido en un problema laboral para las personas que entran en contacto con él a partir de sus actividades.¹

La principal fuente de exposición la constituyen los guantes de látex, cuyo uso fue motivado, en buena medida, por el surgimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).^{2,3} Esta medida de protección contra las infecciones emergentes explica el aumento de la prevalencia de alergia al látex en las últimas décadas.⁴ Si bien ha aumentado el uso de materiales libres de látex a nivel mundial, en los países de escasos recursos, se prefieren debido a su bajo costo, durabilidad y elasticidad.^{2,4,5}

El látex está compuesto de diversas proteínas, de las cuales, al menos, 15 fueron identificadas como potentes alérgenos. Algunas (Hev b1 y Hev b3) requieren contacto directo de la mucosa para la sensibilización, mientras que otras (Hev b5 y Hev b6), presentes en los guantes de látex recubiertos con polvo, se aerosolizan al medio ambiente, lo que puede generar sensibilización por contacto o inhalación.⁶ De esto se desprende que tanto la piel, la mucosa y la vía aérea son rutas de exposición.⁵

Por lo anteriormente expuesto, las manifestaciones de alergia al

Cómo citar: Laurino EF, Lynch FC, Labanca VD, Capurro Merea DM, et al. Prevalencia de sensibilidad y alergia al látex en médicos de un programa de residencia de un hospital pediátrico de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):337-342.

látex pueden abarcar desde lesiones en la piel (urticaria, dermatitis de contacto, etc.) hasta enfermedades respiratorias (rinoconjuntivitis, asma, etc.) o sistémicas (anafilaxia), que implican limitaciones en la calidad de vida del trabajador con repercusiones socioeconómicas en el entorno laboral.^{6,7}

Diversas publicaciones de inicios del siglo xxi han mostrado una prevalencia de sensibilidad al látex (SL) que varía entre el 7 % y el 17 % en los trabajadores de la salud.⁸⁻¹² Una revisión sistemática actual coincide en describir una prevalencia del 9,7 % y postula que la variabilidad puede deberse a la tendencia que existe en países desarrollados a utilizar elementos libres de látex.⁵

Diversos trabajos han planteado que el tiempo de exposición al látex se correlaciona con el grado de sensibilización, aunque un reciente metaanálisis concluye que la evidencia no es clara.¹³ Debido a la falta de estudios que evalúen la prevalencia de esta patología en el personal hospitalario en la Argentina y a su desconocimiento por parte de los profesionales, se decidió llevar a cabo el presente estudio para evaluar la SL en la población de médicos de un programa de residencias en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires.

OBJETIVOS

Estimar la prevalencia de sensibilización y alergia al látex en médicos residentes de un hospital pediátrico mediante la prueba epicutánea de lectura inmediata y evaluar los factores de riesgo asociados en dicha población.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño

Observacional, descriptivo, de corte transversal.

POBLACIÓN

Criterios de inclusión

Todos los residentes de Pediatría que se encontraban cursando de primero a cuarto año, jefes e instructores de Pediatría, residentes de especialidades quirúrgicas (Cirugía Infantil y Traumatología) y de áreas cerradas (Terapia Intensiva) del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE) en el período de junio a octubre de 2017, que dieron su consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos del *prick test* aquellos con antecedente de utilización de antihistamínicos o

corticoides tópicos en los 10 o 21 días previos a su realización, respectivamente; eccema atópico al momento de su realización y/o el antecedente de anafilaxia al látex (referida por el individuo al efectuar el cuestionario).

Tamaño muestral:

El cálculo del tamaño de muestra (n) para estimar una prevalencia del 17 %^{8-12,14} \pm 5, con un intervalo de confianza (IC) del 95 % y para una población de 180 sujetos, dio como resultado que era necesario estudiar, al menos, a 98 participantes (Statcalc Epi Info 7.1). Se incluyó a toda la población accesible al tratarse de un estudio exploratorio.

Variables:

De resultado:

- *Prick test*: nominal (“+” –positivo- o “-” –negativo-).
- Dosaje de inmunoglobulina E (IgE) total: numérica continua.
- Dosaje de IgE específica: nominal (positivo o negativo).

De control:

- Edad: numérica discreta (años).
- Sexo: nominal (masculino o femenino).
- Año de residencia: variable ordinal, año en curso de primero a cuarto.
- Antecedentes de alergia personales: nominal (sí/no). Antecedentes de asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica o de contacto, alergia a frutas, urticaria, eccema, según referencia.
- Antecedentes de alergia en familiares de primer grado: nominal (sí/no).
- Procedimientos quirúrgicos previos: nominal (sí/no).
- Cuestionario de síntomas ante el contacto con látex: nominal (positivo o negativo).

Definiciones operativas:

- SL: *prick test* + y/o IgE específica contra el látex positiva, pero sin antecedentes de síntomas ante el contacto con látex.
- Alergia al látex: presencia de síntomas de hipersensibilidad inmediata ante el contacto con látex (eritema generalizado, urticaria, rinitis, asma, angioedema, anafilaxia) y pruebas positivas (IgE específica y/o *prick test* +).

Procedimiento de la investigación:

Luego de la obtención del consentimiento informado, se realizó el cuestionario “Evaluación

diagnóstica del paciente con probable sensibilización al látex" (ver Anexo en formato electrónico) elaborado por el Servicio de Alergia del HGNPE. Personal entrenado de dicho Servicio llevó a cabo el *prick test* de acuerdo con las recomendaciones internacionales.¹⁵ Se realizó en la cara anterior del antebrazo, con una lanceta estéril modelo Morrow-Brown (Laboratorio "DIATER SRL", código identificador n° 33.01.002009.8, Bac NNE 9092500) con punta de 1 mm, sobre la cual se colocó previamente un extracto comercial de látex (alérgeno no modificado "Latex *Hevea brasiliensis*", lote 15M21P, en solución glicerínada estéril, laboratorio "Inmunotek"), un control positivo con histamina y un control negativo con solución fisiológica; se utilizó una lanceta estéril por cada punción. La lectura se realizó a los 15 minutos de estas, considerando positivo un diámetro de la pápula, medido con papulómetro, mayor de 3 mm o igual respecto al control negativo.¹⁵

En las subpoblaciones con menor (residentes de primer año) y mayor tiempo de exposición (residentes de cuarto año, jefes, instructores, especialidades quirúrgicas y unidades cerradas), se estudiaron los niveles de IgE total y específica para látex del suero extraído por venopunción. Los niveles de IgE total fueron evaluados mediante nefelometría (IMMAGE Beckman Coulter), y el valor de referencia para el adulto fue menor de (<) 150 U/ML. Y los de IgE específica para látex, mediante un equipo de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés) (ALLERgen Kit Básico[®], de BIOARS), y el valor de referencia fue < 0,36 UI/l. Se subdividió en clase 0: < 0,36 UI/l; clase 1 (bajo): 0,37-0,71 UI/l; clase 2 (moderado): 0,72-3,59 UI/l; clase 3 (elevado): 3,60-17,99 UI/l; clase 4 (muy elevado): 18-49,99 UI/l; y clase 5 (extremadamente elevado): mayor de 50 UI/l o igual.

Aspectos éticos:

El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y el Comité de Ética en Investigación del HGNPE. El número de registro fue 406/16. Todos los participantes dieron el consentimiento informado firmado para su participación. Se respetó el anonimato y los resultados fueron informados a los participantes, con la asesoría y el seguimiento en el Servicio de Alergia sobre las medidas de prevención necesarias en relación con dicho alérgeno.

Análisis estadístico:

Se realizó la descripción de las variables analizadas utilizando proporciones para las variables categóricas y promedio con desvío estándar o mediana con rango intercuartílico para las variables continuas, según el ajuste o no a la normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov).

La prevalencia de *prick test* + se expresó mediante la proporción de positivos sobre la población total de *prick test* realizados. El mismo procedimiento se utilizó para evaluar la prevalencia de alergia al látex. Para explorar si existía relación entre factores de riesgo según el año de residencia, la especialidad y los antecedentes, se aplicó la prueba de χ^2 con corrección de Fisher. Todos los valores se acompañaron de su IC del 95 % (IC95 %). Se consideró, para las pruebas de asociación, un valor de $p < 0,05$ como significativo. El análisis se realizó con StatCalc Epi Info 7.1.

RESULTADOS

Se invitó a participar a 158 profesionales, de los cuales 6 se excluyeron por no prestar su consentimiento informado, y 39, por no encontrarse en la institución durante el período de realización. Finalmente, se incluyeron 113 participantes, de los cuales 91 eran mujeres (el 80,5 %), y 22, hombres (el 19,5 %). El promedio de edad fue de 28,7 (+/- 2,42) años.

De los 113 profesionales, el 96,4 % correspondieron a jefes/instructores (el 11,5 %) y residentes de Pediatría (primer año: el 26,5 %; segundo: el 15 %; tercero: el 20,3 %; cuarto: el 23 %), y el 3,6 % restante, a residentes de áreas quirúrgicas y cerradas. Si bien estos últimos constituyeron una parte pequeña de la población, al tratarse de un estudio exploratorio, se decidió considerarlos para el análisis. De los participantes, 9 (el 7,9 %, IC95 %: 3,7-14,5) presentaron *prick test* +; de ellos, 4 refirieron síntomas ante la exposición al látex y se consideraron alérgicos al látex.

Al analizar a los participantes en relación con los antecedentes personales de enfermedades atópicas y otros factores de riesgo relacionados con la SL identificados mediante el cuestionario (Tabla 1), se observó una diferencia estadísticamente significativa para el antecedente de síntomas relacionados con el látex (16 individuos, el 14,1 %) y el resultado de *prick test* +, con un *odds ratio* (OR) de 6,13 (IC95 %: 1,44-26,04), $p = 0,0196$. Dicho antecedente presentó, en relación con el resultado de un *prick test* +, una

sensibilidad del 44 % (IC95 %: 12,0-76,9) y una especificidad del 88 % (IC95 %: 82,3-94,6) con un elevado valor predictivo negativo del 95 % (IC95 %: 90,4-99,2).

No se evidenció que los antecedentes de dermatitis de contacto con otras sustancias, eccema, rinitis, asma, anafilaxia y alergias alimentarias relacionadas presentaran una asociación significativa. Tampoco se observaron diferencias que permitieran relacionar años de exposición durante la residencia con la prevalencia de sensibilización (Tabla 1).

De forma exploratoria, se efectuó el dosaje de IgE total y específica para látex en un subset de sujetos, que incluyó a aquellos con mayores y menores posibilidades de sensibilización sobre la base de su antigüedad y/o especialidad (por un lado, residentes de primer año y, por el otro, residentes de cuarto año, jefes e instructores y residentes de unidades quirúrgicas y áreas cerradas pediátricas). Se procesaron 87 muestras, de las cuales 20 fueron excluidas debido a la

falta de *prick test* (no pudieron acudir al servicio cuando les fue solicitado). Se analizaron los resultados de 67 muestras, como se exponen en la Tabla 2. De los 9 participantes con *prick test* +, solo 1 mostró concordancia con IgE específica positiva.

DISCUSIÓN

Desde hace varios años, la alergia al látex se ha convertido en un problema laboral para los trabajadores de la salud.¹ En la Argentina, no existen antecedentes de trabajos publicados que describan la epidemiología local. La prevalencia de SL en nuestro estudio fue del 7,9 %, con un 3,5 % de alérgicos congruente con las publicaciones internacionales.^{3,8-12,16-18} Respecto a los antecedentes de atopía u otros factores asociados a la alergia al látex, otras publicaciones, como la de Wudy et al.,⁵ hallaron una asociación significativa entre el sexo masculino, asma, oculorinitis y eccema atópico, y un resultado de *prick test* +. Otros encontraron una asociación entre este último y el antecedente de alergias

TABLA 1. Relación entre características de los participantes y *prick test*

N total = 113		Prick test positivo (N = 9) N (%)	Prick test negativo (N = 104) N (%)	p Odds ratio/IC 95 %
Síntomas relacionados con el látex				
Sí	16 (14,1 %)	4 (44,4 %)	12 (11,5 %)	0,0196 6,13 (1,44-26,04)
No	97 (85,8 %)	5 (55,6 %)	92 (88,4 %)	
Alergia alimentaria relacionada				
Sí	2 (1,76 %)	1 (11,1 %)	1 (0,96 %)	NS
No	111 (98,2 %)	8 (88,9 %)	103 (99,04 %)	
Antecedente de atopía				
Sí	36 (31,8 %)	5 (55,6 %)	31 (29,8 %)	NS
No	77 (68,2 %)	4 (44,4 %)	73 (70,2 %)	
Dermatitis de contacto				
Sí	35 (31 %)	2 (22,2 %)	33 (31,7 %)	NS
No	78 (69 %)	7 (77,8 %)	71 (68,3 %)	
Rinitis				
Sí	40 (35,4 %)	4 (44,4 %)	36 (34,6 %)	NS
No	73 (64,6 %)	5 (55,6 %)	68 (65,4 %)	
Asma				
Sí	14 (12,4 %)	2 (22,2 %)	12 (11,5 %)	NS
No	99 (87,6 %)	7 (77,8 %)	92 (88,5 %)	
Eczema				
Sí	14 (12,4 %)	1 (11,1 %)	13 (12,5 %)	NS
No	99 (87,6 %)	8 (88,9 %)	91 (87,5 %)	
Antecedente de anafilaxia				
Sí	5 (4,4 %)	1 (11,1 %)	4 (3,8 %)	NS
No	108 (95,6 %)	8 (88,9 %)	100 (96,2 %)	
Antecedente de procedimiento quirúrgico				
Sí	50 (44,2 %)	3 (33,3 %)	47 (45,2 %)	NS
No	63 (55,8 %)	6 (66,7 %)	57 (54,8 %)	

IC: intervalo de confianza; NS: no significativo.

alimentarias.³ En nuestro estudio exploratorio, solo se pudo hallar una asociación significativa en el caso de antecedentes de síntomas relacionados con el látex previos.

En cuanto al sexo, al igual que en otros trabajos,⁴ la mayor parte de los participantes fueron mujeres. Esto se debe a que el estudio fue llevado a cabo en un programa de residencias de un hospital pediátrico y, en forma congruente con las estadísticas del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, en las residencias de Pediatría, el 87 % son mujeres.¹⁹

Respecto del riesgo de sensibilización en relación con los años, no se encontró una diferencia significativa, como ha sido descrita en publicaciones como la de Arroyo-Cruz et al.,⁶ si bien vale destacarse que, en este último caso, se trató de residentes de áreas quirúrgicas con mayor exposición al látex que especialidades clínicas. Dado que, en nuestra Institución, los residentes de especialidades quirúrgicas son escasos, sería de interés ampliar la muestra en próximos estudios y abarcar otras instituciones para lograr un mayor equilibrio entre los participantes.

Al igual que en el estudio de Wudy et al.,²⁰ en la subpoblación de nuestro estudio en la que se realizó IgE específica para látex, se observó que solo uno de los participantes con *prick test* + tuvo un dosaje positivo. La falta de concordancia entre el *prick test* y la IgE específica para látex puede ser adjudicada a una menor sensibilidad y especificidad por parte de esta última, habiéndose descrito una tasa de falsos negativos de hasta el 30 %.^{21,22}

Como fortalezas del trabajo, se cuenta con la posibilidad de determinar la prevalencia de SL con el *prick test*, considerado el método de oro

para diagnosticar SL, llevado a cabo por personal entrenado del Servicio de Alergia. Además, ha sido seleccionada una población que es parte de una instancia formativa con dedicación exclusiva, lo que permitiría observar el tiempo de exposición al alérgeno estudiado.

Como debilidades de nuestro trabajo, los antecedentes de atopía y otros factores de riesgo asociados con la SL fueron recabados por un cuestionario no validado, desarrollado por especialistas en el área, al igual que otros trabajos internacionales publicados.^{3,4,6,20,23} Además, debe considerarse que, si bien, en la bibliografía internacional, se describen pruebas de provocación, útiles en caso de discrepancia entre los antecedentes y las pruebas diagnósticas, pueden desencadenar reacciones alérgicas agudas graves,²⁰ por lo que, al efectuarse el estudio en un hospital pediátrico sin posibilidad de internación de adultos, se decidió no realizarlas. Esto puede subestimar la prevalencia de alergia al látex en nuestra población.

Si bien no todos aquellos individuos sensibilizados presentarán síntomas,²⁴ en países como el nuestro, donde aún no se han adoptado ambientes laborales libres de látex, es fundamental identificar a estos profesionales para poder tomar medidas de prevención secundarias.¹⁴ Las intervenciones más efectivas para reducir la prevalencia de la alergia al látex consisten en tomar conocimiento sobre la condición de sensibilización para evitar el contacto, lo que evidencia la importancia de conocer la epidemiología. Además, en un estudio realizado por F. Al-Niaimi et al., se evidenció una gran falta de conocimiento por parte de los profesionales de la salud sobre la alergia al látex,²⁵

TABLA 2. Relación entre inmunoglobulina E y *prick test*

	<i>Prick test</i> positivo (N = 7) N (%)	<i>Prick test</i> negativo (N = 60) N (%)
IgE total (N = 67)		
Aumentada (> 150 UI/ml) 12 (17,9 %)	4 (57,1 %)	8 (13,3 %)
Normal 55 (82,1 %)	3 (42,9 %)	59 (86,7 %)
IgE específica para látex (N = 67)		
Positiva (> 0,36 UI/l) 1 (1,5 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)
Negativa 66 (98,5 %)	8 (85,7 %)	60 (100 %)

IgE: inmunoglobulina E.

lo que indicó la necesidad de una mayor difusión sobre esta problemática.

CONCLUSIONES

La prevalencia de sensibilidad y alergia al látex en la población de residentes estudiados fue del 7,9 % y del 3,5 %, respectivamente. El antecedente de síntomas relacionados con el látex fue el único que representó un factor de riesgo estadísticamente significativo para tener un *prick test* +. Con el resto de los antecedentes recabados mediante el cuestionario, no se encontró dicha relación. Tampoco se evidenció que a mayor tiempo de exposición existiera mayor prevalencia de SL. ■

Agradecimientos

A la Lic. Jeanette Balbaryski, a la Dra. Verónica Souza y al Servicio de Alergia del HGNPE por su colaboración y asesoramiento permanente durante este trabajo.

REFERENCIAS

1. Bedollas-Barajas M, Macriz-Romero N, Jara-Ettinger AC, Macriz-Romero M, et al. Autorreporte de alergia al látex en estudiantes de medicina: prevalencia y factores asociados. *Rev Alerg Mex.* 2018; 65(1):10-8.
2. Bedollas-Barajas M, Machuca-Rincón ML, Morales-Romero J, Macriz-Romero N, et al. Prevalencia de autorreporte de alergia al látex y factores asociados en trabajadores de la salud. *Rev Alerg Mex.* 2017; 64(4):430-8.
3. Lopes RA, Benatti MC, Zollner RL. Occupational exposure of Brazilian neonatal intensive care workers to latex antigens. *Allergy.* 2004; 59(1):107-10.
4. Fajardo-Zapata AL. Alergia al látex en trabajadores de la salud. *Iatreia.* 2014; 28(1):17-23.
5. Wu M1, McIntosh J, Liu JJ. Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem? *J Occup Health.* 2016; 58(2):138-44.
6. Arroyo-Cruz ME, Collado-Chagoya R, Hernández-Romero J, Alvarado-Gumaro AE, et al. Sensibilización y alergia al látex en residentes quirúrgicos del Hospital General de México. *Rev Alerg Mex.* 2018; 65(2):128-39.
7. Raulf M. Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020; 20(2):112-6.
8. Floyd PT. Latex allergy update. *J Perianesth Nurs.* 2000; 15(1):26-30.
9. Roy DR. Latex glove allergy-Dilemma for Health Care Workers: An overview. *AAOHN J.* 2000; 48(6):267-77.
10. Reed D. Update on latex allergy among health care personnel. *AORN J.* 2003; 78(3):409-12, 416-22, 425-6.
11. Agarwal S, Gawkrödger DJ. Latex allergy: a health care problem of epidemic proportions. *Eur J Dermatol.* 2002; 12(4):311-5.
12. Gil Macharet MS, Barriga Medina FJ, Pérez de Villar Grande JA. Alergia al látex en los profesionales sanitarios (i). Vigilancia de la Salud. *Med Segur Trab.* 2007; 53(208): 53-61.
13. Garabrant D, Schewitzer S. Epidemiology of latex sensitization and allergies in health care workers. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110(2 Suppl):S82-95.
14. Esteve M, Casas I, Baltasar M, Rodríguez D, et al. Prevalencia de sensibilización al látex en personal sanitario. *Med Clin (Barc).* 2003; 121(18):681-3.
15. García Robaina JC, Matheu Delgado V, Sánchez Machin I, Seoane Leston J. Técnicas diagnósticas in vivo. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ. *Tratado Alergología. Tomo I.* Madrid: Ergon; 2007. Págs.115-8.
16. Galindo MJ, Quirce S, García Olmos L. Latex Allergy in Primary Care Providers. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21(6):459-65.
17. Parisi C, Biló B, Bonifacci F, Bonini S, et al. Alergia al látex. *Arch Argent Pediatr.* 2006; 104(6):520-9.
18. Bousquet J, Flahault A, Vandenplas O, Ameille J, et al. Natural rubber latex allergy among health care workers: A systematic review of the evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118(2):447-54.
19. Eiguchi K. Visión actual del Sistema de Residencias Médicas en el GCBA. Buenos Aires: Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires; 2014. [Acceso: 3 de abril de 2020]. Disponible en: <https://buenosaires.gob.ar/areas/salud/dircap/RESidencias-Web.pdf>.
20. Wudy AE, Negro C, Adami A, Larese Filon F. Atopic status and latex sensitization in a cohort of 1,628 students of health care faculties. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118(5):603-7.
21. Fuentes HR, Sandoval MD, Borzutzky SA, Nazar JC. Alergia al látex en el período perioperatorio. *Rev Chil Cir.* 2015; 67(3):318-24.
22. Porras Madrigal O. Alergia al látex: Una revisión. *Rev Méd Hosp Nac Niños (Costa Rica).* 2004; 39(1):12-23.
23. Japundžić I, Vodanović M, Lugović-Mihčić L. An Analysis of Skin Prick Tests to Latex and Patch Tests to Rubber Additives and other Causative Factors among Dental Professionals and Students with Contact Dermatoses. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018; 177(3):238-44.
24. Garnier L, Selman L, Rouzair P, Bouvier M, et al. Molecular allergens in the diagnosis of latex allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012; 44(2):73-9.
25. Al-Niaini F, Chiang YZ, Chiang YN, Williams J. Latex allergy: assessment of knowledge, appropriate use of gloves and prevention practice among hospital health care workers. *Clin Exp Dermatol.* 2012; 38(1):77-80.

ANEXO

Evaluación diagnóstica del paciente con probable sensibilización al látex
Hospital de Niños Pedro de Elizalde

UNIDAD DE ALERGIA

Número de identificación				
Edad			Fecha de nacimiento	
Antecedentes quirúrgicos	Sí	No	Número de intervenciones	
Exposición al látex	Multioperado	Mielomeningocele	Espina bífida	
Reacciones anteriores	Dermatitis de contacto: sí/no		Angioedema: sí/no	
	Anafilaxia: sí/no -		Necesidad de RCP: sí/no	
	¿Cuándo ocurrió la anafilaxia?			
	¿A qué se expuso cuando ocurrió la anafilaxia?: Cirugía/globos/guantes/otros			
Medidas de prevención			Fecha de inicio	
Antecedentes alérgicos personales	Eczema: sí/no	Asma: sí/no	Atopia: sí/no	
Antecedentes alérgicos familiares	Eczema: sí/no	Asma: sí/no	Atopia: sí/no	
Alergia a frutas	Nuez: sí/no	Banana: sí/no	Kiwi: sí/no	Palta: sí/no
Prick test	Látex	Histamina	Solución salina	Otros
Medidas	Placa identificatoria: sí/no		Instructivo a profesionales: sí/no	

RCP: reanimación cardiopulmonar.

Prevalence of latex sensitivity and allergy among physicians of a residency program in a children's hospital of Buenos Aires

Eliana F. Laurino, M.D.^a, Florencia C. Lynch, M.D.^a, Vanesa D. Labanca, M.D.^a, Daniela M. Capurro Merea, M.D.^a, Cristina M. López Iglesias, M.D.^a, Alberto J. Lavrut, M.D.^a and Raúl Címbaro Canella, M.D.^b

ABSTRACT

Introduction. International publications estimate a 7 %-17 % latex sensitization (LS) prevalence among health care workers, but values in Argentina are unknown.

Objectives. To estimate the prevalence of latex sensitization and allergy among residents of a children's hospital using the immediate-reading prick test and to assess associated risk factors in this population.

Population and methods. Cross-sectional study. Residents, trainers, and Chief residents of the Departments of Pediatrics, Orthopedics, Surgery and Intensive Care were included between June and October 2017. All of them were administered a questionnaire (assessing atopic diseases and other risk factors) and underwent the immediate-reading prick test. Total and latex-specific immunoglobulin E levels were determined in a subgroup of individuals (first- and fourth-year residents, surgical specialties, and intensive care).

Results. A total of 113 participants were included. LS prevalence was 7.96 % (95 % confidence interval: 3.70-14.58); 4 participants were allergic to latex. A history of latex-related symptoms (LRS) was significantly associated with a positive result in the immediate-reading prick test ($p = 0.0196$; odds ratio: 6.13; 95 % confidence interval: 1.44-26.04). There was no association between LS and the year of the residency program.

Conclusions. The observed LS prevalence was 7.9 %. There was a significant relation between a history of LRS and a positive result in the immediate-reading prick test.

Key words: latex allergy, physicians, skin tests.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.337>

To cite: Laurino EF, Lynch FC, Labanca VD, Capurro Merea DM, et al. Prevalence of latex sensitivity and allergy among physicians of a residency program in a children's hospital of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):337-342.

INTRODUCTION

In their practice, health care workers are exposed to different situations which pose a risk for their health and are not always acknowledged. For several years now, latex allergy has become an

occupational problem for people who come into contact with this material because of their profession.¹

The main source of exposure is latex gloves; the use of which was largely driven by the emergence of the human immunodeficiency virus (HIV) infection.^{2,3} This protective measure against emerging infections accounts for the increased prevalence of latex allergy in the last decades.⁴ Even though the use of latex-free materials has increased globally, latex is still preferred in low-resource countries because of its low cost, durability, and elasticity.^{2,4,5}

Latex is made up of different proteins, out of which at least 15 were identified as strong allergens. Some of them (Hev b1 and Hev b3) need to be in direct contact with mucosa in order to produce sensitization, whereas others (Hev b5 and Hev b6), which are present in powdered latex gloves, are aerosolized into the environment, potentially causing sensitization by contact or inhalation.⁶ This evidences that the skin, the mucosa, and the airway are exposure routes.⁵

Based on the above mentioned, latex allergy manifestations may range from skin lesions (urticaria, contact dermatitis, etc.) to respiratory (rhinoconjunctivitis, asthma, etc.) or systemic (anaphylaxis) diseases, which imply limitations in the worker's quality of life, with socioeconomic consequences in the work environment.^{6,7}

Several publications from the beginning of the 21st century have shown a latex sensitivity (LS) prevalence ranging from 7 % to 17 % among health care workers.⁸⁻¹² A current systematic review is consistent with these findings and describes a

- Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE), Autonomous City of Buenos Aires.
- Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:
Vanesa Labanca, M.D.:
vanesalabanca@
hotmail.com

Funding:
The survey, prick test kits, and disposables were provided by the Department of Allergy of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. At the time of the study, the total cost of total immunoglobulin E tests (2 kits with 100 determinations), provided by Biodiagnóstico, and latex-specific immunoglobulin E tests (2 kits with 96 determinations), provided by BLEAR, was covered by the Association of Municipal Physicians of the city of Buenos Aires.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-1-2019
Accepted: 4-3-2020

9.7 % prevalence, suggesting that this variability may be due to the trend towards using latex-free products in developed countries.⁵

Several studies have proposed that the time of exposure to latex is correlated to the degree of sensitization; however, a recent meta-analysis has concluded that the evidence is not clear.¹³ Due to the lack of studies assessing the prevalence of this pathology among hospital staff in Argentina and the lack of awareness of this condition among professionals, we decided to carry out this study in order to assess LS in the population of physicians of a residency program in a children's hospital of the city of Buenos Aires.

OBJECTIVES

To estimate the prevalence of latex sensitization and allergy among residents of a children's hospital using the immediate-reading prick test and to assess associated risk factors in this population.

POPULATION AND METHODS

Design

Observational, descriptive, cross-sectional study.

POPULATION

Inclusion criteria

All first- through fourth-year pediatric residents, trainers and heads of Pediatrics, and residents of surgical specialties (Pediatric Surgery and Traumatology) and closed areas (Intensive Care) of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE) from June to October 2017, who gave their informed consent.

Exclusion criteria

The prick test was not performed on patients with a history of topical corticosteroids or antihistamines within 21 or 10 days before the test, respectively, atopic eczema at the time of the test, and/or a history of latex anaphylaxis (referred by the individual when answering the questionnaire).

Sample size

The sample size calculation (n) to estimate a prevalence of 17 %^{8-12,14} ± 5, with a 95 % confidence interval (CI), for a population of 180 subjects, resulted in the need to assess at least 98 participants (Statcalc Epi Info 7.1). The entire accessible population was included given that this was an exploratory study.

Variables

Outcome variables:

- Prick test: nominal variable (“+” positive or “-” negative).
- Total immunoglobulin E (IgE) level: continuous, numerical variable.
- Specific IgE level: nominal variable (positive or negative).

Control variables:

- Age: discrete, numerical variable (years).
- Sex: nominal variable (male or female).
- Year of residency: ordinal variable (current year of residency, from first to fourth).
- Personal history of allergy: nominal variable (yes/no). History of asthma, allergic rhinitis, atopic or contact dermatitis, fruit allergy, urticaria, eczema, as referred.
- Family history of allergy in first-degree relatives: nominal variable (yes/no).
- Previous surgical procedures: nominal variable (yes/no).
- Questionnaire on symptoms caused by contact with latex: nominal variable (positive or negative).

Operational definitions

- LS: positive prick test and/or positive latex-specific IgE, but no history of symptoms caused by contact with latex.
- Latex allergy: presence of immediate hypersensitivity symptoms caused by contact with latex (generalized erythema, urticaria, rhinitis, asthma, angioedema, anaphylaxis) and positive tests (positive specific IgE and/or prick test).

Research procedure

Once the informed consent was obtained, the questionnaire “Diagnostic evaluation of patients with potential latex sensitization” (see *Annex*), which was designed by the Department of Allergy of HGNPE, was administered. Trained staff from the Department of Allergy performed the prick tests following international recommendations.¹⁵ They were performed in the anterior side of the forearm with a Morrow-Brown sterile lancet (“DIATER S.R.L.” laboratory, ID code n° 33.01.002009.8, Bac NNE 9092500) with a 1-mm tip, over which a commercial latex extract (non-modified *Hevea brasiliensis* latex allergen, batch 15M21P, in glycerinated solution, “Inmunotek” laboratory), a positive control with histamine, and a negative control with saline

solution were previously placed; a sterile lancet was used for each puncture. The reading was done at 15 minutes: measuring with a wheal meter, a wheal diameter ≥ 3 mm compared to the negative control was considered positive.¹⁵

In the subpopulations with the least (first-year residents) and the greatest time of exposure (fourth-year residents, heads, trainers, surgical specialties, and closed units), the total and latex-specific IgE levels were analyzed in serum obtained by venipuncture. Total IgE levels were determined by nephelometry (IMMAGE Beckman Coulter), and the reference value for adults was < 150 U/mL. Latex-specific IgE was determined by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (ALLERgen Kit Básico^R, BIOARS), and the reference value was < 0.36 IU/L. It was subdivided into class 0: < 0.36 IU/L; class 1 (low): 0.37-0.71 IU/L; class 2 (moderate): 0.72-3.59 IU/L; class 3 (high): 3.60-17.99 IU/L; class 4 (very high): 18-49.99 IU/L; and class 5 (extremely high): ≥ 50 IU/L.

Ethical aspects

This study was approved by the Teaching and Research Committee and the Research Ethics Committee of HGNPE, and was registered under number 406/16. All participants signed the informed consent in order to participate. Anonymity was maintained and participants were informed of results, with the counseling and follow-up of the Department of Allergy regarding necessary preventive measures related to the allergen under study.

Statistical analysis

Analyzed variables were described using proportions for categorical variables and average with standard deviation or median with interquartile range for continuous variables, based on their adjustment or not to normality (Kolmogorov-Smirnov test).

The prevalence of positive prick tests was expressed as the proportion of positives over the total population of prick tests performed. The same procedure was used to assess the prevalence of latex allergy. The χ^2 test with Fisher's correction was done to determine if there was a relation between risk factors by year of residency program, specialty, and history. All values were reported with their corresponding 95 % CI. For association tests, a p value < 0.05 was considered significant. Analysis was done using StatCalc Epi Info 7.1.

RESULTS

A total of 158 professionals were invited to participate, of which 6 were excluded because they did not give their informed consent, and 39, because they were not at the hospital during the study period. Finally, a total of 113 participants were included, of which 91 were women (80.5 %) and 22 were men (19.5 %). Participants' average age was 28.7 (+/- 2.42) years.

Out of the 113 professionals, 96.4 % were pediatrics Chief residents/trainers (11.5 %) and residents (first year: 26.5 %; second year: 15 %; third year: 20.3 %; fourth year: 23 %), and the remaining 3.6 % corresponded to residents from surgical and closed areas. Even though the latter were a small part of the population, they were considered for analysis, given that this was an exploratory study. Out of all participants, 9 (7.9 % 95 % CI: 3.7-14.5) had a positive prick test; out of which, 4 referred symptoms when exposed to latex and were considered allergic to latex.

When analyzing participants in relation to their personal history of atopic diseases and other LS-related risk factors which were identified with the questionnaire (Table 1), a statistically significant difference was observed for a history of latex-related symptoms (16 individuals, 14.1 %) and a positive prick test result, with an odds ratio (OR) of 6.13 (95 % CI: 1.44-26.04), $p = 0.0196$. In relation to a positive prick test result, a history of latex-related symptoms showed a sensitivity of 44 % (95 % CI: 12.0-76.9) and a specificity of 88 % (95 % CI: 82.3-94.6) with a high negative predictive value of 95 % (95 % CI: 90.4-99.2).

A history of contact dermatitis with other substances, eczema, rhinitis, asthma, anaphylaxis, and related food allergies did not show a significant association. No differences that would allow to relate years of exposure during the residency program and the prevalence of sensitization were observed either (Table 1).

In an exploratory manner, total and latex-specific IgE levels were determined in a subgroup of subjects, including those with the most and least likelihood of sensitization based on their length of service and/or specialty (on the one side, first-year residents and, on the other side, fourth-year residents, Chief residents and trainers, and residents from pediatric closed areas and surgical units). A total of 87 samples were processed; of these, 20 were excluded due to the lack of prick test (they could not attend the department when they were asked to). The results of 67 samples were analyzed, as shown in Table 2.

Out of the 9 participants with a positive prick test, only 1 of them also had a positive specific IgE.

DISCUSSION

For several years now, latex allergy has become an occupational problem for health care

workers.¹ In Argentina, no studies have been published describing the local epidemiology. In our study, the prevalence of LS was 7.9 %, with a 3.5 % of allergic subjects, which is consistent with international publications.^{3,8-12,16-18} Regarding a history of atopy or other factors related to latex

TABLE 1. Relation between participants' characteristics and the prick test

Total N = 113		Positive prick test (N = 9) N (%)	Negative prick test (N = 104) N (%)	Odds ratio/95 % CI <i>p</i>
Latex-related symptoms				
Yes	16 (14.1 %)	4 (44.4 %)	12 (11.5 %)	0.0196
No	97 (85.8 %)	5 (55.6 %)	92 (88.4 %)	6.13 (1.44-26.04)
Related food allergy				
Yes	2 (1.76 %)	1 (11.1 %)	1 (0.96 %)	
No	111 (98.2 %)	8 (88.9 %)	103 (99.04 %)	NS
History of atopy				
Yes	36 (31.8 %)	5 (55.6 %)	31 (29.8 %)	
No	77 (68.2 %)	4 (44.4 %)	73 (70.2 %)	NS
Contact dermatitis				
Yes	35 (31 %)	2 (22.2 %)	33 (31.7 %)	
No	78 (69 %)	7 (77.8 %)	71 (68.3 %)	NS
Rhinitis				
Yes	40 (35.4 %)	4 (44.4 %)	36 (34.6 %)	
No	73 (64.6 %)	5 (55.6 %)	68 (65.4 %)	NS
Asthma				
Yes	14 (12.4 %)	2 (22.2 %)	12 (11.5 %)	
No	99 (87.6 %)	7 (77.8 %)	92 (88.5 %)	NS
Eczema				
Yes	14 (12.4 %)	1 (11.1 %)	13 (12.5 %)	
No	99 (87.6 %)	8 (88.9 %)	91 (87.5 %)	NS
History of anaphylaxis				
Yes	5 (4.4 %)	1 (11.1 %)	4 (3.8 %)	
No	108 (95.6 %)	8 (88.9 %)	100 (96.2 %)	NS
History of surgical procedure				
Yes	50 (44.2 %)	3 (33.3 %)	47 (45.2 %)	
No	63 (55.8 %)	6 (66.7 %)	57 (54.8 %)	NS

CI: confidence interval; NS: not significant.

TABLE 2. Relation between immunoglobulin E and the prick test

	Positive prick test (N = 7) N (%)	Negative prick test (N = 60) N (%)
Total IgE (N = 67)		
Increased (>150 IU/mL) 12 (17.9 %)	4 (57.1 %)	8 (13.3 %)
Normal 55 (82.1 %)	3 (42.9 %)	59 (86.7 %)
Latex-specific IgE (N = 67)		
Positive (>0.36 IU/L) 1 (1.5 %)	1 (14.3 %)	0 (0 %)
Negative 66 (98.5 %)	8 (85.7 %)	60 (100 %)

IgE: immunoglobulin E.

allergy, other publications, such as the study by Wudy et al.,⁵ found a significant association between male sex, asthma, oculorhinitis, and atopic eczema, and a positive prick test result. Other studies found an association between the latter and a history of food allergy.³ In our exploratory study, we could only find a significant association with a history of latex-related symptoms.

In relation to sex, like in other studies,⁴ most participants were women. This is because the study was carried out in a residency program of a children's hospital and, in consistency with the statistics of the Government of the Autonomous City of Buenos Aires, 87 % of pediatric residents are women.¹⁹

Regarding the risk of sensitization in relation to years of service, no significant differences were observed, as it has been described in publications like the one by Arroyo-Cruz et al.,⁶ even though it is worth mentioning that the aforementioned study was done in residents from surgical areas with a greater exposure to latex than clinical specialties. Given that in our hospital residents from surgical specialties are scarce, it would be interesting to broaden the sample in future studies and include other institutions to achieve a greater balance among participants.

Like in the study by Wudy et al.,²⁰ only one participant had a positive prick test result within the subpopulation of our study where latex-specific IgE was analyzed. The lack of correlation between the prick test and latex-specific IgE may be due to the latter's lower sensitivity and specificity, with a described false negative rate of up to 30 %.^{21,22}

One of the strengths of this study is that the prevalence of LS could be determined with the prick test –considered the gold standard for the diagnosis of LS– which was performed by trained staff from the Department of Allergy. In addition, a population undergoing a training stage with exclusive dedication was selected, which would allow to observe the time of exposure to the studied allergen.

One of the weaknesses of our study is that, in order to collect data on the history of atopy and other LS-related risk factors, a non-validated questionnaire was used, which was developed by specialists in the area, like in many published international studies.^{3,4,6,20,23} In addition, it is worth noting that, even though the international bibliography describes the use of challenge tests, which are useful in case of discrepancy between medical history and diagnostic tests, this type of

tests may trigger severe acute allergic reactions.²⁰ Therefore, since our study was carried out in a children's hospital, where adults cannot be hospitalized, we decided not to perform them. This may underestimate the prevalence of latex allergy in our population.

Even though not all sensitized individuals will be symptomatic,²⁴ in countries like Argentina, where latex-free work environments have not yet been implemented, it is essential to identify these professionals in order to take secondary preventive measures.¹⁴ The most effective interventions to reduce the prevalence of latex allergy include taking cognizance of sensitization in order to avoid contact, which underscores the importance of knowing its epidemiology. In addition, a study by F. Al-Niaimi et al. evidenced a major lack of knowledge concerning latex allergy among health care workers,²⁵ which suggested the need for a greater dissemination of this problem.

CONCLUSIONS

The prevalence of latex sensitivity and allergy in the studied population of residents was 7.9 % and 3.5 %, respectively. A history of latex-related symptoms was the only statistically significant risk factor for a positive prick test. Such relation was not found with the other history-related data collected in the questionnaire. It was not evidenced either that a higher exposure time led to a higher prevalence of LS. ■

Acknowledgments

We would like to thank Jeanette Balbaryski, B.S., Verónica Souza, M.D., and the Department of Allergy of HGNPE for their continuous guidance and collaboration during this study.

REFERENCES

1. Bedollas-Barajas M, Macriz-Romero N, Jara-Ettinger AC, Macriz-Romero M, et al. Autorreporte de alergia al látex en estudiantes de medicina: prevalencia y factores asociados. *Rev Alerg Mex.* 2018; 65(1):10-8.
2. Bedollas-Barajas M, Machuca-Rincón ML, Morales-Romero J, Macriz-Romero N, et al. Prevalencia de 2017; 64(4):430-8.
3. Lopes RA, Benatti MC, Zollner RL. Occupational exposure of Brazilian neonatal intensive care workers to latex antigens. *Allergy.* 2004; 59(1):107-10.
4. Fajardo-Zapata AL. Alergia al látex en trabajadores de la salud. *Iatreia.* 2014; 28(1):17-23.
5. Wu M1, McIntosh J, Liu JJ. Current prevalence rate of latex allergy: Why it remains a problem? *J Occup Health.* 2016; 58(2):138-44.
6. Arroyo-Cruz ME, Collado-Chagoya R, Hernández-Romero J, Alvarado-Gumaro AE, et al. Sensibilización y alergia al látex en residentes quirúrgicos del Hospital General de México. *Rev Alerg Mex.* 2018; 65(2):128-39.

7. Raulf M. Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020; 20(2):112-6.
8. Floyd PT. Latex allergy update. *J Perianesth Nurs*. 2000; 15(1):26-30.
9. Roy DR. Latex glove allergy-Dilemma for Health Care Workers: An overview. *AAOHN J*. 2000; 48(6):267-77.
10. Reed D. Update on latex allergy among health care personnel. *AORN J*. 2003; 78(3):409-12, 416-22, 425-6.
11. Agarwal S, Gawkrödger DJ. Latex allergy: a health care problem of epidemic proportions. *Eur J Dermatol*. 2002; 12(4):311-5.
12. GilMacharetMS, BarrigaMedinaFJ, Pérez de Villar Grande JA. Alergia al látex en los profesionales sanitarios (i). Vigilancia de la Salud. *Med Segur Trab*. 2007; 53(208):53-61.
13. Garabrant D, Schewitzer S. Epidemiology of latex sensitization and allergies in health care workers. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110(2 Sppl):S82-95.
14. Esteve M, Casas I, Baltasar M, Rodríguez D, et al. Prevalencia de sensibilización al látex en personal sanitario. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121(18):681-3.
15. García Robaina JC, Matheu Delgado V, Sánchez Machin I, Seoane Leston J. Técnicas diagnósticas in vivo. In: Peláez Hernández A, Dávila González IJ. *Tratado Alergología*. Tomo I. Madrid: Ergon; 2007. Pages 115-8.
16. Galindo MJ, Quirce S, García Olmos L. Latex Allergy in Primary Care Providers. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(6):459-65.
17. Parisi C, Biló B, Bonifacci F, Bonini S, et al. Alergia al látex. *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104(6):520-9.
18. Bousquet J, Flahault A, Vandenplas O, Ameille J, et al. Natural rubber latex allergy among health care workers: A systematic review of the evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118(2):447-54.
19. Eiguchi K. Visión actual del Sistema de Residencias Médicas en el GCBA. Buenos Aires: Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires; 2014. [Accessed on: April 3rd, 2020]. Available at: <https://buenosaires.gob.ar/areas/salud/dircap/REsidencias-Web.pdf>.
20. Wudy AE, Negro C, Adami A, Larese Filon F. Atopic status and latex sensitization in a cohort of 1,628 students of health care faculties. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118(5):603-7.
21. Fuentes HR, Sandoval MD, Borzutzky SA, Nazar JC. Alergia al látex en el período perioperatorio. *Rev Chil Cir*. 2015; 67(3):318-24.
22. Porras Madrigal O. Alergia al látex: Una revisión. *Rev Méd Hosp Nac Niños (Costa Rica)*. 2004; 39(1):12-23.
23. Japundžić I, Vodanović M, Lugović-Mihčić L. An Analysis of Skin Prick Tests to Latex and Patch Tests to Rubber Additives and other Causative Factors among Dental Professionals and Students with Contact Dermatoses. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018; 177(3):238-44.
24. Garnier L, Selman L, Rouzairé P, Bouvier M, et al. Molecular allergens in the diagnosis of latex allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2012; 44(2):73-9.
25. Al-Niaimi F, Chiang YZ, Chiang YN, Williams J. Latex allergy: assessment of knowledge, appropriate use of gloves and prevention practice among hospital health care workers. *Clin Exp Dermatol*. 2012; 38(1):77-80.

ANNEX

DIAGNOSTIC EVALUATION OF PATIENTS WITH POTENTIAL LATEX SENSITIZATION HOSPITAL DE NIÑOS PEDRO DE ELIZALDE

UNIT OF ALLERGY

ID number				
Age			Date of birth	
History of surgical procedures	Yes	No	Number of interventions	
Exposure to latex	Multiple operations	Myelomeningocele	Spina bifida	
Previous reactions	Contact dermatitis: yes/no		Angioedema: yes/no	
	Anaphylaxis: yes/no		Need for CPR: yes/no	
	When did anaphylaxis occur?			
	What was the patient exposed to when anaphylaxis occurred? Surgery/balloons/gloves/other			
Preventive measures			Start date	
Personal history of allergy	Eczema: yes/no		Asthma: yes/no	Atopy: yes/no
Family history of allergy	Eczema: yes/no		Asthma: yes/no	Atopy: yes/no
Fruit allergy	Walnut: yes/no	Banana: yes/no	Kiwi: yes/no	Avocado: yes/no
Prick test	Latex	Histamine	Saline solution	Other
Measures	Identification badge: yes/no		Instructions for professionals: yes/no	

CRP: cardiopulmonary resuscitation.

Evaluación de la capacidad funcional en escolares con fisiología de corazón univentricular

Assessment of functional capacity among students with univentricular heart

Dra. Camila Ampuero^a, Lic. Richard Silva^b, Dr. Paulo Valderrama^c, Lic. Emilio Covarrubias^b,
Dr. Patricio Astudillo^a, Dra. Pamela Zelada^{c,d} y Dr. Cristian Clavería^c

RESUMEN

Se realizó un estudio transversal en escolares con corazón univentricular en estadio pos-*bypass* total de ventrículo derecho con el objetivo de determinar la capacidad funcional basal mediante el test de marcha en 6 minutos e identificar posibles factores determinantes. Participaron 30 pacientes con una mediana de edad de 12 años. Dieciocho pacientes fueron de sexo masculino. La mediana de distancia recorrida fue de 551,3 metros, un 84 % de la distancia teórica para población pediátrica sana. Las variables talla, presión arterial sistólica pretest y saturación arterial de oxígeno de reposo se asociaron significativamente con la distancia recorrida en el modelo de regresión lineal múltiple. No hubo asociación significativa en los metros caminados respecto de las variables sexo, estado nutricional, diagnóstico cardiológico inicial, número de cirugías previas y edad al momento del *bypass* total de ventrículo derecho. **Palabras clave:** test de la marcha de 6 minutos, rehabilitación cardíaca, procedimiento de Fontan, niño, tolerancia al ejercicio.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.343>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.343>

Cómo citar: Ampuero C, Silva R, Valderrama P P, Covarrubias E, et al. Evaluación de la capacidad funcional en escolares con fisiología de corazón univentricular. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):343-347.

- División Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Servicio de Kinesiología, Hospital Clínico Red de Salud UC-CHRISTUS.
- Departamento de Cardiología y Enfermedades Respiratorias Pediátricas, División Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Unidad de Cardiología Infantil. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.

Correspondencia:

Dr. Cristian Clavería: claveria@med.puc.cl

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-10-2019

Aceptado: 14-5-2020

INTRODUCCIÓN

El *bypass* total del ventrículo derecho (BPTVD) es un procedimiento quirúrgico paliativo realizado en pacientes con corazón univentricular (CUV) que ha permitido un aumento de la sobrevida en esta población. Las ventajas de esta nueva fisiología incluyen la normalización de la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) y la eliminación de la sobrecarga crónica de volumen a expensas de aumentar la presión venosa sistémica y de disminuir el gasto cardíaco en reposo y en ejercicio.¹

La capacidad funcional (CF) es un predictor independiente de morbimortalidad en los pacientes con cardiopatías congénitas (CC), incluidos aquellos con fisiología de CUV. Su evaluación es importante para obtener información sobre la salud del sistema cardiopulmonar y los factores que pueden afectarla.²

El test de marcha en 6 minutos (TM6M) es un método seguro, sencillo y de bajo costo para medir la CF en los niños sanos, con valores estandarizados que permiten realizar estudios comparativos.³ Su uso en niños con CC ha sido útil y fiable en la evaluación y seguimiento durante programas de rehabilitación.⁴

Este estudio buscó determinar la CF mediante la aplicación del TM6M en los pacientes con CUV que se encuentran, actualmente, en la etapa pos-BPTVD e identificar sus posibles factores determinantes.

POBLACIÓN Y MÉTODO

Pacientes

Estudio transversal en pacientes de 6 hasta 16 años de edad con diagnóstico de CUV en estadio pos-BPTVD operados en el Hospital Clínico UC-Christus entre los años 2000 y 2013. El muestreo fue por conveniencia basado en la revisión de una base de datos de la misma Institución. Se excluyeron los pacientes usuarios de oxígeno, fármacos beta-bloqueadores, marcapasos y con diagnósticos de arritmias. Además, se excluyeron aquellos con afecciones

ortopédicas o neurológicas que limitaran la aplicación del test. Se contactó telefónicamente a los pacientes en seguimiento cardiológico residentes en la Región Metropolitana de Chile. Se documentaron los datos demográficos y los antecedentes mórbidos de cada paciente mediante una encuesta a padres y/o tutores o mediante la revisión de la ficha clínica electrónica.

Se categorizó el diagnóstico cardiológico inicial según la morfología ventricular en 3 grupos: CUV derecho, CUV izquierdo y ventrículo de morfología indeterminada y/o biventricular. La edad al momento del BPTVD se expresó en meses de vida, y se distinguieron aquellos que fueron intervenidos en forma temprana (menor de 36 meses de vida o igual) versus los intervenidos en forma tardía (mayor de 36 meses de vida).⁵ Según el número de cirugías, los pacientes se clasificaron en dos grupos: aquellos con 3 o menos cirugías cardíacas con circulación extracorpórea (CEC) y aquellos con más de 3 cirugías cardíacas con CEC, y se compararon ambos grupos con los metros alcanzados durante la prueba.

Lo habitual para completar el BPTVD son 2 o 3 etapas quirúrgicas en total.¹ Un mayor número de cirugías con CEC implica la presencia de defectos residuales y/o complicaciones que afectan en forma negativa la función cardíaca y pulmonar.⁶

El TM6M fue aplicado por dos kinesiólogos según la norma de la *American Thoracic Society*,⁷ en un espacio cerrado, de superficie plana, de 30 metros de longitud, en cuyos extremos se instalaron 2 conos para señalar el límite del recorrido. Se determinó la distancia total recorrida en metros y se comparó con los valores de referencia en población pediátrica sana.³ Al comenzar y finalizar el TM6M, se registró la frecuencia cardíaca (FC) y la SatO_2 con oxímetro de pulso (Nonin Onyx Vantage 9590, Minnesota, USA), presión arterial (PA) medida con esfigmomanómetro digital (GE Critikon Dinamap XL Vital Signs Monitor, USA) y percepción subjetiva de fatiga y disnea utilizando la escala modificada de Borg.⁸ La evaluación nutricional se basó en el índice de masa corporal en relación con la edad (IMC/E) de acuerdo con patrones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁹

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se utilizó el *software* SPSS V25.0 (NY, USA). Para la descripción de las variables numéricas, se utilizó mediana y rango intercuartil (RIC). Para muestras independientes, se realizó el test de U de Mann-Whitney y, para

muestras dependientes, el test de prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Se realizó el test de Kruskal-Wallis y posttest de Dunn para evaluar la distancia recorrida en el TM6M con diagnóstico cardiológico inicial o número de cirugías.

Se realizó una regresión lineal múltiple ajustada según edad, peso, talla, IMC, PA sistólica, PA diastólica, PA media, FC y SaO_2 para la distancia recorrida en el TM6M. Se consideró significativo todo valor de $p < 0,05$.

Ética

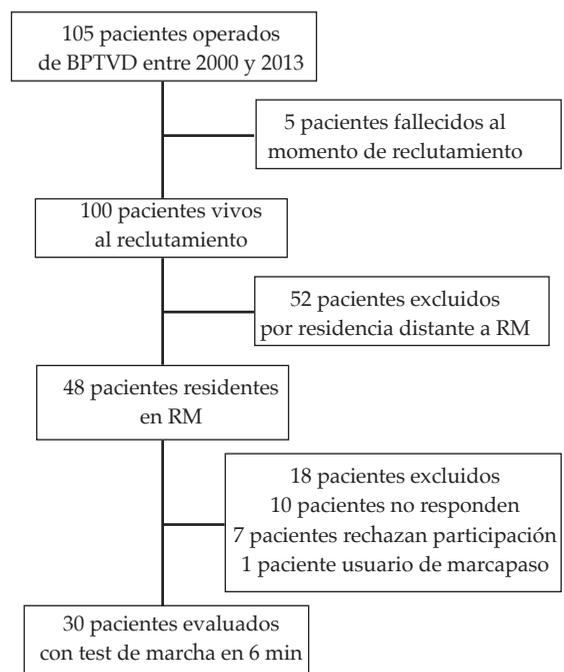
El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile (ID code: 161205006). Los padres y/o tutores firmaron un consentimiento informado, y los pacientes mayores de 7 años, un asentimiento informado.

RESULTADOS

Características clínicas y demográficas

Un total de 105 pacientes con CUV fueron operados de BPTVD entre los años 2000 y 2013, de los cuales 30 pacientes fueron enrolados para el TM6M según el flujograma de la *Figura 1*. A

FIGURA 1. Flujograma de los pacientes con corazón univentricular en estadio pos-bypass total del ventrículo derecho operados entre el año 2000 y el 2013 en el Hospital Clínico Red Salud UC-Christus



BPTVD: *bypass* total del ventrículo derecho.
RM: Región Metropolitana de Chile.

todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó BPTVD con tubo extracardíaco, de los cuales 26 fueron fenestrados. Las características demográficas y clínicas de los pacientes enrolados se encuentran resumidos en la *Tabla 1*.

Resultados del test de marcha en 6 minutos

Todos los pacientes completaron el test sin interrupciones. No se observaron complicaciones durante el TM6M ni al término de este. Los parámetros fisiológicos pre- y postest se observan en la *Tabla 2*. Al aplicar la escala de Borg modificada al finalizar el test, 27 pacientes reportaron algún grado de disnea, y 21, algún grado de fatiga muscular. La mediana de distancia recorrida al finalizar la prueba fue de 551,3 metros, que correspondió a un 84 % de la distancia teórica promedio para la población pediátrica sana, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Al analizar los factores que pudieran influir con la distancia recorrida, se observó que no existía asociación con el sexo ($p = 0,85$), el estado nutricional ($p = 0,52$), la edad precoz de realización del BPTVD ($p = 0,1$), el diagnóstico cardiológico inicial ($p = 0,57$) ni el número de cirugías con CEC mayor de 3 ($p = 0,37$). Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple como predictor de la distancia recorrida en el TM6M con las variables demográficas y fisiológicas previas a la prueba. Se obtuvo que la talla, la PA sistólica pretest y la SaO₂ en reposo fueron significativas ($p < 0,05$; R² 0,58) (*Tabla 3*).

DISCUSIÓN

Los pacientes con fisiología de CUV evaluados con el TM6M recorrieron una menor distancia que los pacientes sanos de la misma edad estudiados por Geiger et al.³ Esta diferencia en los metros caminados se ha asociado con

la patología de base o las diferencias en talla entre ambas poblaciones.^{4,10,11} En cuanto a los posibles factores determinantes de la distancia recorrida, no se encontró relación significativa con sexo, morfología ventricular, número de cirugías previas, estado nutricional y edad al momento del BPTVD. En otras series, estos factores han mostrado influir en la capacidad aeróbica.^{4-6,12,13} Esto podría deberse a que nuestro tamaño muestral fue pequeño y heterogéneo.

TABLA 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes reclutados con corazón univentricular en estadio pos-bypass total del ventrículo derecho (N = 30)

Característica	Pacientes, n (%) ^a
Sexo masculino	18 (60)
Edad (años)	12 (8,75-14)
Talla (cm)	145 (129-156)
Estado nutricional	
Desnutrido	2 (6,7)
Eutrofia	18 (60)
Sobrepeso	9 (30)
Obesidad	1 (3,3)
Diagnóstico cardiológico	
Ventrículo único derecho	17 (56,7)
Ventrículo único izquierdo	9 (30)
Biventricular	4 (13,3)
Nº de cirugías	
≤ 3 cirugías con CEC	21 (70)
> 3 cirugía con CEC	9 (30)
Edad al momento del BPTV (meses)	36,5 (33-41)
Distancia caminada (m)	551,3 (502,3-603,8)

^a Datos presentados como n (%) o como mediana (rango intercuartil)

BPTVD: *bypass* total del ventrículo derecho.

CEC: circulación extracorpórea.

TABLA 2. Parámetros fisiológicos, disnea y fatiga según la escala de Borg modificada pre- y postest de marcha en 6 minutos en pacientes con corazón univentricular en estadio pos-bypass total del ventrículo derecho (N = 30)^a

Variable	Pre-TM6M	Pos-TM6M	Valor de p
FC, lpm	81 (58-92)	118,5 (103-125)	< 0,001
Saturación de oxígeno, %	95 (92-96)	92 (88-94)	< 0,001
PAS, mmHg	109 (104-119)	113,5 (108-127)	0,002
PAD, mmHg	61 (55-66)	68 (62-73)	< 0,001
Disnea	0 (0-1)	4 (3-5)	< 0,001
Fatiga	0 (0-0)	0 (0-4)	< 0,001

^a Datos entregados como mediana con rango intercuartil.

FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; TM6M: test de marcha en 6 minutos.

TABLA 3. Modelo de regresión lineal múltiple ajustado para la distancia recorrida en el test de marcha en 6 minutos en pacientes reclutados con corazón univentricular en estadio pos-bypass total del ventrículo derecho (N = 30)

Variable	β	Valor de p
Edad (años)	0,022	0,93
Peso (kg)	-0,191	0,51
Talla (m)	0,47	0,001*
IMC (kg/m ²)	-0,93	0,53
PAS pre-TM6M	0,29	0,043*
PAD pre-TM6M	-0,065	0,65
PAM pre-TM6M	0,017	0,94
FC pre-TM6M	-0,065	0,64
SaO ₂ pre-TM6M	0,384	0,006*

R: 0,76; R²: 0,58.

* Significativo.

IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; TM6M: test de marcha en 6 minutos; FC: frecuencia cardíaca; SaO₂: saturación arterial de oxígeno.

Respecto a los parámetros fisiológicos pre- y postest, se observó una respuesta cronotrópica y presora fisiológica con el ejercicio, acorde a lo previamente descrito.¹⁴ Es importante mencionar que la disminución en la SatO₂ postest observada en algunos pacientes podría ser explicada por la presencia de fenestración permeable, conexiones venovenosas o fístulas arteriovenosas.^{14,15} El modelo de regresión lineal múltiple determinó una ecuación en la que la talla, la PA sistólica y la SatO₂ pretest predecían, en un 58 %, la distancia caminada en nuestra muestra de pacientes.

Si bien la prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP) es la más objetiva en la medición de la CF,¹⁴ el TM6M tiene dos ventajas descritas sobre el primero: su simplicidad y bajo costo, y que, al ser un test de ejercicio submáximo, puede ser realizado por aquellos que no toleran el ejercicio máximo.⁷ Además, su similitud con actividades de la vida diaria posicionan el TM6M como una prueba que logra determinar la CF de estos pacientes, con una buena correlación entre la distancia caminada y el consumo de oxígeno medido por la PECP.⁴

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra el tamaño muestral pequeño y no estratificado, además de una muestra no aleatoria con selección por conveniencia. Se necesitan más estudios que consideren una muestra estratificada por grupo etario y sexo para lograr mayor representatividad de esta población de pacientes que nos permitan obtener valores de referencia para realizar estudios comparativos y, así, poder sentar las bases para el desarrollo de programas de rehabilitación cardíaca pediátrica. ■

REFERENCIAS

- Rychik J, Atz A, Celermajer D, Deal B, et al. Evaluation and management of the child and adult with fontan circulation. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 140:e234-84.
- Ohuchi H, Negishi J, Noritake K, Hayama Y, et al. Prognostic value of exercise variables in 335 patients after the Fontan operation: a 23-year single-center experience of cardiopulmonary exercise testing. *Congenit Heart Dis*. 2015; 10(2):105-16.
- Geiger R, Strasak A, Trembl B, Gasser K, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2007; 150(4):395-9.e1-2.
- Moalla W, Gauthier R, Maingourd Y, Ahmaidi S. Six-minute walking test to assess exercise tolerance and cardiorespiratory responses during training program in children with congenital heart disease. *Int J Sports Med*. 2005; 26(9):756-62.
- Daley M, d'Udekem Y. In patients undergoing Fontan completion, does a younger age at operation result in better long-term exercise capacity and prognosis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019; 28(2):301-5.
- Jacobs JP, Mavroudis C, Quintessenza JA, Chai PJ, et al. Reoperations for pediatric and congenital heart disease: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons (STS) congenital heart surgery database. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2014; 17(1):2-8.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(1):111-7.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982; 14(5):377-81.
- World Health Organization. WHO reference 2007. Growth reference data for 5-19 years. [Acceso: 14 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/growthref/en/>.
- Feltez G, Coronel CC, Pellanda LC, Lukrafka JL. Exercise capacity in children and adolescents with corrected congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2015; 36(5):1075-82.
- Schaan CW, Feltez G, Schaan BD, Pellanda LC. Functional capacity in children and adolescents with congenital heart disease. *Rev Paul Pediatr*. 2019; 37(1):65-72.

12. Kamata M, Stiver C, Naguib A, Tumin D, et al. A retrospective analysis of the influence of ventricular morphology on the perioperative outcomes after fontan surger. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 31(1):128-33.
13. Makni E, Elloumi A, Ben Brahim M, Moalla W, et al. Six-minute walk distance equation in children and adolescents with obesity. *Acta Paediatr*. 2020 [En prensa].
14. Rhodes J. Fontan circulation. In Rhodes J, Alexander M, Opatowsky A (eds.). *Exercise Physiology for the Pediatric and Congenital Cardiologist*. Switzerland: Springer; 2019. Págs.97-115.
15. Sen S, Bandyopadhyay B, Eriksson P, Chattopadhyay A. Functional capacity following univentricular repair--midterm outcome. *Congenit Heart Dis*. 2012; 7(5):423-32.

Artículos seleccionados

Los siguientes resúmenes y comentarios de trabajos seleccionados se encuentran disponibles en la versión electrónica de este número.

ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL ED, 2020; 0:F1–F9.

Escurrecimiento del cordón umbilical en niños prematuros: revisión sistemática y meta-análisis (*Balasubramanian H, et al. Umbilical cord milking in preterm infants: a systematic review and meta-analysis*).

Comentario: Dr. José María Ceriani Cernadas. Editor *Archivos Argentinos de Pediatría*.

PEDIATRICS. 2020 Apr;145(4):e20200204.

Recursos recomendados para la atención de los pacientes pediátricos en los hospitales (*Ernst KD. Resources recommended for the care of pediatric patients in hospitals*).

Comentario: Dra. Paula Otero. Hospital Italiano de Buenos Aires.

ARCH DIS CHILD. 2020;archdischild-2020-319833. [published online ahead of print, 2020 Jun 18].

Impacto de la pandemia por COVID-19 en las consultas al departamento de emergencias pediátricas en Argentina (*Ferrero F, et al. Impact of the COVID-19 pandemic in the paediatric emergency department attendances in Argentina*).

Comentario: Dra. M. Susana Rodríguez. Hospital de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan. Ciudad de Buenos Aires.

PEDIATRICS. 2020 Jul;146(1):e20193518.

Uso de celulares inteligentes y tablets en niños pequeños (*Radesky JS, et al. Young children's use of smartphones and tablets*).

Comentario: Dr. Fernando Lamas. Subcomisión Tecnologías de Información y Comunicación SAP.

PEDIATRICS. 2020 Jun;145(6):e20193621.

Leyes sobre manejo con distracción y accidentes fatales de vehículos automotores (*Flaherty MR, et al. Distracted driving laws and motor vehicle crash fatalities*).

Comentario: Dr. Lucas David Navarro. Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia. Santa Fe.

PEDIATRICS. 2020;145(6):e20193728.

Biomarcadores y gravedad de la enfermedad en niños con neumonía adquirida en la comunidad (*Florin TA, et al. Biomarkers and disease severity in children with community-acquired pneumonia*).

Comentario: Dres. Gabriela Sanaluis Fenelli y Fernando Torres. Comité de Docencia e Investigación. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad de Buenos Aires.

Assessment of functional capacity among students with univentricular heart

Camila Ampuero, M.D.^a, Richard Silva, B.S.^b, Paulo Valderrama, M.D.^c, Emilio Covarrubias, B.S.^b, Patricio Astudillo, M.D.^a, Pamela Zelada, M.D.^{c,d} and Cristian Clavería, M.D.^c

ABSTRACT

A cross-sectional study was done in students with univentricular heart after undergoing total cavopulmonary connection (Fontan procedure) to establish their baseline functional capacity based on the six-minute walk test and identify potential determining factors. Thirty patients were included; their median age was 12 years old. Eighteen patients were males. The median distance walked was 551.3 meters, 84 % of the theoretical distance for a healthy pediatric population. Height, pre-test systolic blood pressure, and resting arterial oxygen saturation showed a significant association with the distance walked in the multiple linear regression model. No significant association was observed in the meters walked in terms of the following outcome measures: sex, nutritional status, baseline cardiological diagnosis, number of prior surgeries, and age at the time of Fontan procedure.

Key words: six-minute walk test, cardiac rehabilitation, Fontan procedure, child, exercise tolerance.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.343>

To cite: Ampuero C, Silva R, Valderrama P P, Covarrubias E, et al. Assessment of functional capacity among students with univentricular heart. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):343-347.

INTRODUCTION

Fontan procedure is a palliative surgical procedure performed in patients with univentricular (UV) heart that has allowed for an increased survival in this population. The advantages of this new procedure include the normalization of arterial blood oxygen saturation (SaO₂) and the elimination of chronic volume overload at the expense of increasing systemic venous pressure and reducing cardiac output at rest and during exercise.¹

Functional capacity (FC) is an independent predictor of morbidity and mortality in patients with congenital heart disease (CHD), including those with UV heart. Their assessment is important to collect information about cardiopulmonary system health and the factors that may compromise it.²

The six-minute walk test (6MWT) is a safe, simple, and low-cost method to measure FC in healthy children with standard values that allow to make comparative studies.³ Its use in children with CHD has been useful and reliable in the assessment and follow-up in rehabilitation programs.⁴

This study sought to determine FC using the 6MWT in patients with UV heart who are currently in the period after Fontan procedure and identify potential determining factors.

POPULATION AND METHOD

Patients

This was a cross-sectional study in patients aged 6-16 years diagnosed with UV heart after undergoing Fontan procedure at Hospital Clínico UC-CHRISTUS between 2000 and 2013. Participants were selected by convenience sampling based on the review of the hospital's database. Patients who received oxygen, used beta-blockers, had a pacemaker or were diagnosed with arrhythmia were excluded. Subjects with orthopedic or neurological conditions that restricted test performance were also excluded. Patients under cardiological follow-up living in the Metropolitan Region of Chile were contacted by telephone. Demographic data and medical history of each patient were

- a. Department of Pediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- b. Department of Kinesiology, Hospital Clínico Red de Salud UC-CHRISTUS.
- c. Department of Pediatric Cardiology and Respiratory Diseases, Department of Pediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- d. Unit of Pediatric Cardiology. Department of Pediatrics. Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.

E-mail address: Cristian Clavería, M.D.: claveria@med.puc.cl

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-24-2019

Accepted: 5-14-2020

documented by means of a survey administered to parents and/or legal guardians or a review of electronic medical records.

Baseline cardiological diagnosis was classified into three groups based on ventricular morphology: right UV, left UV, and biventricular and/or indeterminate morphology. Age at the time of Fontan procedure was described in months, and patients were divided into those undergoing early surgery (at 36 months old or younger) versus those undergoing late surgery (older than 36 months).⁵ Based on the number of surgeries, patients were classified into two groups: a) 3 or less; b) more than 3 cardiac surgeries with cardiopulmonary bypass (CBP), and both groups were compared in terms of the meters walked during the test.

In general, two or three stages are required to complete the Fontan procedure.¹ A higher number of surgeries with ECC implies the presence of residual defects and/or complications with a negative effect on cardiopulmonary function.⁶

The 6MWT was administered by two kinesiologists in accordance with the American Thoracic Society guidelines,⁷ in a closed setting, on a 30-meter long flat surface with one cone placed at each end of the course. The total distance walked in meters was measured and compared to the reference values for the healthy pediatric population.³ The following outcome measures were recorded at the beginning and end of the 6MWT: heart rate (HR) and SaO₂ as measured with a pulse oximeter (Nonin Onyx Vantage 9590, Minnesota, USA), blood pressure (BP) as measured with a digital sphygmomanometer (GE Critikon Dinamap XL Vital Signs Monitor, USA), and subjective perception of fatigue and dyspnea as per the Modified Borg Scale.⁸ The nutritional assessment was based on the body mass index for age (BMI/A) rate according to the World Health Organization (WHO) standards.⁹

Statistical analysis

The SPSS V25.0 software (NY, USA) was used for statistical analysis. Numerical outcome measures were described as median and interquartile range (IQR). Independent samples were analyzed using the Mann-Whitney U test and dependent samples, with the Wilcoxon signed-rank test. The Kruskal-Wallis test and Dunn's post-test were done to assess the distance walked in the 6MWT with the baseline cardiological diagnosis or number of surgeries.

A multiple linear regression adjusted for age, weight, height, BMI, systolic BP, diastolic BP,

mean BP, HR, and SaO₂ was done for the distance walked in the 6MWT. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

Ethics

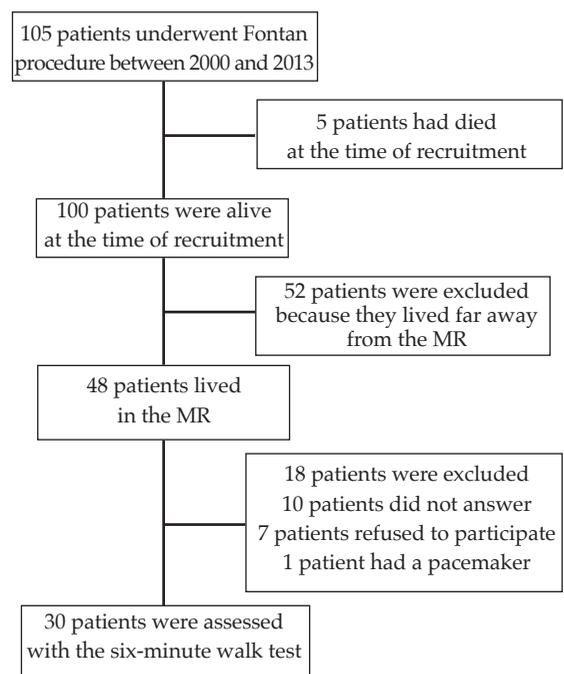
The study was approved by the Research Ethics Committee of the School of Medicine of Pontificia Universidad Católica de Chile (ID code: 161205006). Parents and/or legal guardians signed an informed consent, and patients older than 7 years gave their informed assent.

RESULTS

Clinical and demographic characteristics

A total of 105 patients with UVH underwent Fontan procedure between 2000 and 2013; of them, 30 patients were enrolled for the 6MWT as described in the flow chart shown in *Figure 1*. All patients included in the study underwent Fontan procedure with an extracardiac conduit; of these, 26 underwent a fenestrated procedure. The demographic and clinical characteristics of enrolled patients are summarized in *Table 1*.

FIGURE 1. Flow chart of patients with univentricular heart after total right ventricular bypass who underwent Fontan procedure between 2000 and 2013 at Hospital Clínico Red Salud UC-CHRISTUS



MR: Metropolitan Region of Chile.

Six-minute walk test results

All patients completed the 6MWT without interruptions. No complications were observed during or after the test. Pre- and post-test physiological parameters are shown in *Table 2*. When the Borg Modified Scale was administered after completing the test, 27 patients reported some extent of dyspnea and 21, some extent of muscle fatigue. The median distance walked at the end of the test was 551.3 meters, which corresponded to 84 % of the average theoretical distance for the healthy pediatric population, which accounted for a statistically significant difference ($p < 0.001$). The analysis of factors that may have affected the distance walked showed that there was no association with sex ($p = 0.85$), nutritional status ($p = 0.52$), early age at the time of Fontan procedure ($p = 0.1$), baseline cardiological diagnosis ($p = 0.57$) or more than 3 cardiac surgeries with CPB ($p = 0.37$). A multiple linear regression model was done to predict the distance walked in the 6MWT with the demographic and physiological outcome measures prior to the test. Height, pre-test systolic BP, and resting SaO₂ were significant ($p < 0.05$; R²: 0.58) (*Table 3*).

DISCUSSION

Patients with UVH assessed with the 6MWT walked a shorter distance than healthy subjects of the same age as studied by Geiger et al.³ Such difference in the meters walked has been associated with the underlying disease or differences in height between both populations.^{4,10,11} In relation to potential determining factors for the distance walked, no significant relation was observed in terms of sex, ventricular morphology, number of prior surgeries, nutritional status, and age at the time of Fontan

procedure. In other series, these factors have shown to affect aerobic capacity.^{4,6,12,13} This may be because of our small, heterogeneous sample size. In relation to pre- and post-test physiological parameters, a physiological pressor and chronotropic response to exercise was observed, consistent with what has been previously described.¹⁴ It is worth mentioning that the post-test reduced SaO₂ observed in certain patients may be explained by the presence of patent fenestration, veno-venous connections or arteriovenous fistulas.^{14,15} The multiple linear

TABLE 1. Demographic and clinical characteristics of recruited patients who had univentricular heart after Fontan procedure (N = 30)

Characteristic	Patients, n (%) ^a
Male sex	18 (60)
Age (years)	12 (8.75-14)
Height (cm)	145 (129-156)
Nutritional status	
Malnourished	2 (6.7)
Normal weight	18 (60)
Overweight	9 (30)
Obese	1 (3.3)
Cardiological diagnosis	
Right univentricular heart	17 (56.7)
Left univentricular heart	9 (30)
Biventricular	4 (13.3)
No. of surgeries	
≤3 cardiac surgeries with CPB	21 (70)
>3 cardiac surgeries with CPB	9 (30)
Age at the time of Fontan procedure (months)	36.5 (33-41)
Distance walked (m)	551.3 (502.3-603.8)

^a Data are described as n (%) or median (interquartile range) CBP: cardiopulmonary bypass.

TABLE 2. Physiological parameters, dyspnea, and fatigue based on the Borg Modified Scale before and after the six-minute walk test in patients with univentricular heart after Fontan procedure (N = 30)^a

Outcome measure	Pre-6MWT	Post-6MWT	p value
HR, bpm	81 (58-92)	118.5 (103-125)	<0.001
SaO ₂ , %	95 (92-96)	92 (88-94)	<0.001
SBP, mmHg	109 (104-119)	113.5 (108-127)	0.002
DBP, mmHg	61 (55-66)	68 (62-73)	<0.001
Dyspnea	0 (0-1)	4 (3-5)	<0.001
Fatigue	0 (0-0)	0 (0-4)	<0.001

^a Data were described as median and interquartile range.

HR: heart rate; bpm: beats per minute; SaO₂: arterial blood oxygen saturation; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; 6MWT: six-minute walk test.

TABLE 3. Multiple linear regression model adjusted for the distance walked in the six-minute walk test by recruited patients who had univentricular heart after Fontan procedure (N = 30)

Outcome measure	β	p value
Age (years)	0.022	0.93
Weight (kg)	-0.191	0.51
Height (m)	0.47	0.001*
BMI (kg/m ²)	-0.93	0.53
Pre-6MWT SBP	0.29	0.043*
Pre-6MWT DBP	-0.065	0.65
Pre-6MWT MBP	0.017	0.94
Pre-6MWT HR	-0.065	0.64
Pre-6MWT SaO ₂	0.384	0.006

* R: 0.76; R²: 0.58.

* Significant.

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MBP: mean blood pressure; 6MWT: six-minute walk test; HR: heart rate; SaO₂: arterial blood oxygen saturation.

regression model determined an equation where height, systolic BP and pre-test SaO₂ predicted, by 58 %, the distance walked in our sample of patients.

Although the cardiopulmonary exercise testing (CPET) is the most objective test to measure FC,¹⁴ the 6MWT offers two advantages over the CPET: it is simple and low cost and, being a submaximal exercise test, it may be performed by subjects who cannot tolerate maximal exercise.⁷ In addition, its similarity with daily life activities allow the 6MWT to determine FC in these patients, with an adequate correlation between the distance walked and oxygen consumption as measured by the CPET.⁴

Some of the limitations of this study are its small sample size and lack of stratification, in addition to a non-randomized sample selected by convenience. Future studies are required that consider age and sex stratification to achieve a greater representation of this patient population so as to obtain reference values for comparative studies and thus lay the foundation for the development of pediatric cardiac rehabilitation programs. ■

REFERENCES

- Rychik J, Atz A, Celermajer D, Deal B, et al. Evaluation and management of the child and adult with Fontan circulation. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 140:e234-84.
- Ohuchi H, Negishi J, Noritake K, Hayama Y, et al. Prognostic value of exercise variables in 335 patients after the Fontan operation: a 23-year single-center experience of cardiopulmonary exercise testing. *Congenit Heart Dis*. 2015; 10(2):105-16.
- Geiger R, Strasak A, Trembl B, Gasser K, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2007; 150(4):395-9.e1-2.
- Moalla W, Gauthier R, Maingourd Y, Ahmaidi S. Six-minute walking test to assess exercise tolerance and cardiorespiratory responses during training program in children with congenital heart disease. *Int J Sports Med*. 2005; 26(9):756-62.
- Daley M, d'Udekem Y. In patients undergoing Fontan completion, does a younger age at operation result in better long-term exercise capacity and prognosis? *Interact Cardiovasc Thoracic Surg*. 2019; 28(2):301-5.
- Jacobs JP, Mavroudis C, Quintessenza JA, Chai PJ, et al. Reoperations for pediatric and congenital heart disease: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons (STS) congenital heart surgery database. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2014; 17(1):2-8.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(1):111-7.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982; 14(5):377-81.
- World Health Organization. WHO reference 2007. Growth reference data for 5-19 years. [Accessed on: May 14th, 2020]. Available at: <https://www.who.int/growthref/en/>.
- Feltez G, Coronel CC, Pellanda LC, Lukrafka JL. Exercise capacity in children and adolescents with corrected congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2015; 36(5):1075-82.
- Schaan CW, Feltez G, Schaan BD, Pellanda LC. Functional capacity in children and adolescents with congenital heart disease. *Rev Paul Pediatr*. 2019; 37(1):65-72.
- Kamata M, Stiver C, Naguib A, Tumin D, et al. A retrospective analysis of the influence of ventricular morphology on the perioperative outcomes after Fontan surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 31(1):128-33.
- Makni E, Elloumi A, Ben Brahim M, Moalla W, et al. Six-minute walk distance equation in children and adolescents with obesity. *Acta Paediatr*. 2020 [In press].

14. Rhodes J. Fontan circulation. In Rhodes J, Alexander M, Opatowsky A (eds.). *Exercise Physiology for the Pediatric and Congenital Cardiologist*. Switzerland: Springer; 2019. Pages 97-115.
15. Sen S, Bandyopadhyay B, Eriksson P, Chattopadhyay A. Functional capacity following univentricular repair--midterm outcome. *Congenit Heart Dis*. 2012; 7(5):423-32.

René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826). Doscientos años del uso del estetoscopio. Una breve reseña

René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826). Two hundred years of the stethoscope. A brief overview

Dr. Alejandro Donoso F.^a y Dra. Daniela Arriagada S.^a

RESUMEN

Se han cumplido doscientos años desde la publicación en la que se dio a conocer la aplicación clínica del estetoscopio. Esta fue realizada en 1819 por René Théophile Hyacinthe Laënnec. El Dr. Laënnec vivió su infancia en la efervescencia social de la Revolución francesa y estudió Medicina en París, donde se graduó en 1804. Su experiencia clínica en el Hospital Necker culminó con la invención del estetoscopio en 1816. Tres años después, la publicación de su obra maestra *De l'auscultation médiante* enfatizó un enfoque clínico-patológico más racional, en especial, para el entendimiento de las enfermedades cardiorrespiratorias. Sin duda, el Dr. Laënnec revolucionó la medicina al perfeccionar el arte de la semiología torácica, que permitió al médico transformar los sonidos que escuchaba en una imagen, la cual podía visualizar. Con ocasión del bicentenario de este trascendental hito de la medicina moderna, se recuerda su historia.

Palabras clave: René Théophile Hyacinthe Laënnec, estetoscopios, auscultación, historia de la medicina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e444>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e444>

Cómo citar: Donoso F A, Arriagada S D. René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826). Doscientos años del uso del estetoscopio. Una breve reseña. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):e444-e448.

a. Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Dra. Eloísa Díaz I., La Florida, Santiago, Chile.

Correspondencia:
Dr. Alejandro Donoso F.:
adonosofuentes@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 28-11-2019
Aceptado: 27-1-2020

INTRODUCCIÓN

Transcurría el año 1816 y, probablemente, la incómoda situación de enfrentarse a una mujer obesa afectada por una dolencia cardíaca impulsó al novel médico René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826) a buscar una solución que le permitiera un adecuado examen del tórax. Ante este escenario, las otras modalidades diagnósticas empleadas en aquella época, tales como percusión, palpación y auscultación

directa, eran inútiles. Así, decidió enrollar firmemente unas hojas de papel en forma de cilindro para oír los sonidos del corazón; aplicó uno de los extremos sobre el tórax de la paciente y logró "percibir la acción del corazón de una manera mucho más clara y distinta de lo que había sido capaz de hacerlo mediante la aplicación directa del oído".¹ Esto daba origen a la creación del estetoscopio.²

En la actualidad, aún con sus limitaciones y la creciente demanda de complejas técnicas de imágenes, su uso como primera herramienta para el diagnóstico clínico no ha sido superado ni abandonado. Es un elemento esencial de nuestro equipamiento y, más que ningún otro, representa un símbolo de la profesión médica ante la sociedad.²

RENÉ THÉOPHILE HYACINTHE LAËNNEC (1781-1826)

Primeros años: Quimper y Nantes

René Laënnec (*Figura 1*) nació el 17 de febrero de 1781 en la Bretaña francesa, en la hermosa localidad de Quimper, con su característica arquitectura de fachadas con entramado de madera y laberinto de calles estrechas, bañada por los ríos Odet y Steir (de hecho, *Quimper* en bretón es *Kemper*, que significa la 'confluencia').

Era el mayor de tres hermanos. Perdió a su madre a los cinco años, al momento del parto de su cuarto hijo, quien también falleció prontamente. Su padre, un abogado con reputación de derrochador, fue incapaz de cuidarlos de manera adecuada, por lo que decidió enviar a sus dos

hijos (René y Michaud) con su tío Guillaume François Laënnec (1744-1822), que era el decano de la Facultad de Medicina en la Universidad de Nantes. De esta manera, Laënnec, a la edad de 7 años, llegó a dicha ciudad en plena Revolución. Aquí aprendió latín, griego e inglés, al mismo tiempo que escribía poesía, tocaba la flauta y tallaba en madera.

Durante su infancia, la admiración por su tío se acrecentaba día a día, lo que, indudablemente, influyó en que escogiese la Medicina como su carrera. A los 14 años, ayudaba en el cuidado de enfermos y heridos en el destacado Hospital Hôtel Dieu de Nantes y, a la edad de 18 años, servía como cirujano de tercera clase (efectuaba flebotomías, vendaje de heridas y cirugía menor) en el Hospital Militar de la ciudad.³ El Dr. Laënnec, a pesar de crecer en tiempos muy turbulentos, deseaba fervorosamente continuar sus estudios en París, petición que recibió escaso apoyo de su padre (quien había contraído matrimonio de nuevo); sin embargo, su tío Guillaume lo ayudó en forma irrestricta. Así, a los veinte años, decidió partir de Nantes.

Estudios en París y retorno a Bretaña

Laënnec se instaló, junto con su hermano, en el barrio latino e inició sus estudios en la Escuela de Medicina de París, centro principal

de la investigación clínica europea, en aquella época. Fue discípulo de famosos profesores, como Guillaume Dupuytren (1777-1835), Xavier Bichat (1771-1802), Jean-Nicolas Corvisart-Desmarets (1755-1821, quien era médico de Napoleón) y Gaspard-Laurent Bayle (1774-1816). Con este último, fueron grandes amigos en los años venideros. Finalmente, a los 23 años, se tituló como médico con la tesis *Propositions sur la doctrine d'Hippocrate relativement à la médecine-pratique*.

En los años siguientes, Laënnec compatibilizó su actividad clínica con la docencia, escritura de documentos y edición de libros y revistas médicas. De este modo, su reputación fue creciendo de manera progresiva en París. Lamentablemente, existía un aspecto que interfería su exitosa vida laboral, que era su precaria salud, pues, desde la infancia, sufría de episodios catalogados como "asmáticos".² Además, la tisis (no fue hasta 1839 que la enfermedad se llamó tuberculosis por el naturalista y médico Johann Lukas Schönlein [1793-1864]). estuvo siempre presente en su vida, ya que su madre la padeció y su hermano Michaud (fallecido en 1810), su tío, el profesor Bichat y su entrañable amigo Bayle murieron por esta misma enfermedad.

Al momento de su titulación, estaba en estado de consunción (había estado expuesto a un gran número de pacientes tísicos y a sus necropsias). Asimismo, su complexión enjuta y menuda (su talla era de 1,6 m) exacerbaba un aspecto de "evidentemente enfermo". De este modo, hacia 1814, su salud se encontraba muy quebrantada, por lo que fue necesario su retorno a Bretaña, a su finca de Kerlouarnec, en búsqueda de tiempo para reposo y tranquilidad.

INVENCION DEL ESTETOSCOPIO

El Hospital Necker, en París, fue el lugar donde Laënnec hizo sus contribuciones más importantes a la medicina. Este había sido fundado, en 1778, por Madame Necker mediante la remodelación de un antiguo monasterio.^{3,4}

En 1816, luego de la muerte de Bayle, quien era jefe de servicio, Laënnec lo sucedió en el puesto y quedó a cargo de cien camas, lo que le sirvió como una inagotable fuente de material clínico para sus investigaciones en enfermedades torácicas. Concretamente, correlacionó los signos físicos encontrados con el estetoscopio con los hallazgos anatomopatológicos específicos de las necropsias que él mismo efectuaba. De esta manera, describió la tisis pulmonar, neumonía,

FIGURA 1. René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826)



Retrato de René Théophile Hyacinthe Laënnec
Paul Dubois, 1854 (póstumo).
Museo de la Historia de la Medicina, París.

bronquiectasia, enfisema y neumotórax, entre otras enfermedades, y acuñó diversos términos semiológicos pulmonares (*vide infra*).³

En esa época, el examen clínico del corazón y de los pulmones se basaba en la “auscultación directa o inmediata” (el oído sobre el tórax). Esta modalidad, existente desde la época de Hipócrates (c. 460-c. 370 a. C.), era poco practicada y era más útil en la auscultación del sistema respiratorio, pero no para el examen cardíaco, pues no era apta para localizar el sonido proveniente de una zona precordial pequeña. El otro modo empleado era la percusión, que fue introducido por el médico austriaco Leopold Auenbrugger en 1761 en su publicación *Inventum Novum*.^{2,3,5} No obstante, esta había pasado relativamente inadvertida hasta que fue traducida al francés por J. Corvisart en 1808, e influyó, así, en los médicos, quienes buscaban métodos para mejorar sus técnicas diagnósticas.

La opinión de Laënnec sobre la “auscultación directa” se puede recoger de sus mismas palabras: “L’auscultation directe était aussi inconfortable pour le docteur comme pour le patient, dégoût ce qui le rend impraticable dans les hôpitaux. Il était à peine approprié où la plupart des femmes étaient concerné et, avec certains, la taille même de leurs seins était un obstacle physique à la emploi de cette méthode”.³

Un día, Laënnec fue llamado para evaluar a una joven señorita quien presentaba sintomatología cardíaca y en cuyo caso la aplicación de la percusión y la palpación eran de nula utilidad dada la magnitud de su sobrepeso. Además, en su opinión, la auscultación directa era “inadmisibles por la edad y sexo de la paciente”. Entonces, recordó un fenómeno acústico que consistía en el aumento del sonido cuando este era transmitido a través de ciertos cuerpos sólidos (“cuando se escucha el rasguño de un alfiler en un extremo de una viga de madera al apoyar el oído en el extremo opuesto de la misma”). Así, decidió enrollar firmemente unas hojas de papel, a modo de cilindro, y aplicar un extremo en el tórax de la paciente y el otro en su oído. Para su sorpresa y placer, percibió, de una manera mucho más nítida, los latidos cardíacos.^{2,3}

En ese momento, Laënnec vislumbró lo que podría proporcionar esta técnica, ya que permitiría “establecer, de mejor manera, el carácter de cualquier sonido producido por el movimiento de las vísceras torácicas”. Esto motivó el comienzo de una serie de observaciones en el Hospital Necker, y descubrió una variopinta cantidad de signos de enfermedades, lo que

le permitió mejorar, significativamente, su capacidad diagnóstica para patologías pleuropulmonares y cardíacas.⁶

Continuando su investigación, Laënnec se enfocó en el diseño de diversos prototipos de instrumentos (se recuerda que el tallado era uno de sus pasatiempos) para, por último, construir un simple cilindro de madera (25 x 2,5 cm), perforado longitudinalmente en su centro y que se podía separar en dos partes, con lo que logró ser más portátil. A este instrumento lo designó como “el cilindro” o “estetoscopio”; esta última palabra, derivada de dos palabras griegas: *stêthos* `tórax` y *skopeîn* `examinar, inspeccionar`. Además, la palabra *auscultación* acuñada por Laënnec es derivada del latín *auscultāre* y significa `escuchar cuidadosamente`⁷ (Figura 2).

Empero, la inspiración de Laënnec para la invención de este instrumento, mientras paseaba una mañana por los Jardines de las Tullerías, al observar el juego de dos muchachos “que mientras uno de ellos rasguñaba con un alfiler el final de una larga viga de madera, el otro escuchaba el sonido en el final opuesto”,² podría ser apócrifa.³

Publicación de *De l’auscultation médiate*, su obra maestra

Por medio de su nuevo instrumento, como también de su incansable trabajo y dedicación (cerca de 3000 pacientes), Laënnec

FIGURA 2. Estetoscopio o cilindro de Laënnec



Circa 1820. Museo de Ciencias de Londres

logró correlacionar los hallazgos físicos del pulmón y del corazón enfermo con los de la necropsia, lo que le permitió clasificar los desórdenes cardiorrespiratorios según pautas anatomoclínicas. Finalmente, luego de tres años de ardua investigación, plasmó los resultados en su obra *De l'auscultation médiate, ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Coeur*, el que se publicó en agosto de 1819,^{2,3} en dos volúmenes y con una tirada inicial de 3500 ejemplares (Figura 3). Su precio era de 13 francos y estaba acompañado por un estetoscopio de madera, por un pago extra de 2,5 francos³.

La recepción, en la comunidad médica francesa, fue inicialmente pobre, con escasas ventas y, a pesar de que sus enseñanzas fueron aceptadas, el estetoscopio era aún mirado, por muchos, como un artículo de broma o burla. Sin embargo, pronto París se convirtió en un foco de atracción y peregrinaje para los estudiantes y médicos europeos, entre los cuales se destacó un joven llamado Thomas Hodgkin (1798-1866), quien, luego de aprender sobre esta herramienta diagnóstica, la llevó consigo de vuelta a Londres y demostró su uso en una conferencia en el Hospital Guy's en 1822. En esta, los médicos mayores no se impresionaron con este cilindro de aspecto peculiar y usaron el estetoscopio como una maceta. No obstante, los estudiantes quitaron las

flores y comenzaron a examinarse con el nuevo instrumento.⁸

Su traducción al inglés fue efectuada por el médico escocés John Forbes (1787-1861) en 1821 y, a partir de la publicación de la segunda edición (1826), el escepticismo en relación con el estetoscopio se revirtió de manera progresiva, y su uso se transformó en una práctica estándar y universalmente aceptada. En 1851, el médico irlandés Arthur Leared (1822-1879) inventó el estetoscopio binaural, y el estetoscopio tal como se conoce ahora fue perfeccionado para su producción comercial, en 1852, por el médico neoyorquino George Cammann (1804-1863).⁷

Clasificación semiológica de la auscultación pulmonar según Laënnec y otras de sus contribuciones a la medicina

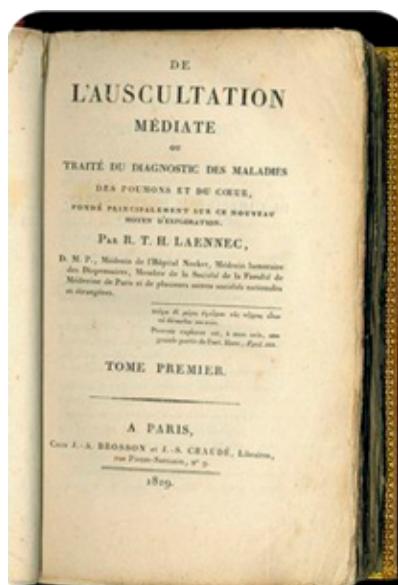
Las pautas anatomoclínicas desarrolladas por Laënnec dieron origen a casi toda la nomenclatura auscultatoria, y muchos términos aún son usados. Básicamente, describió los sonidos normales (pulmonar o vesicular y bronquial) y los sonidos adventicios o *bruits étrangers*, tales como crepitantes (descritos como “el sonido del crujido de sal cuando se tuesta en un plato de evaporación”), gorgoteo, ronquidos, silbido o sibilante y crujidos. Detalló la pectoriloquia, “pecho que habla”, que, según su correlación anatómica, correspondía a un signo de cavitación pulmonar, además de la egofonía y el frote pleural, entre otros hallazgos.

Inicialmente, Laënnec usó el término francés *râle* (‘estertor’), pero, luego, decidió cambiarlo, ya que podía generar angustia a sus pacientes, al momento de discutir sus hallazgos, por el parecido con la frase “le râle de la mort” o “el estertor de la muerte”. Así, en el prefacio de la segunda edición de su tratado, señala por qué optó por usar el equivalente en latín *roncus*.³

En contraparte a su detallada semiología pulmonar, la clasificación de los sonidos cardíacos no fue tan completa, pues, en aquella época, el conocimiento de la fisiología cardiovascular era escaso. Laënnec logró describir el primer y segundo sonido cardíaco (erróneamente, atribuyó el primero a la sístole ventricular y el segundo sonido a la sístole auricular); distinguió entre hipertrofia y dilatación de cavidades; reconoció latidos ectópicos y soplos resultantes de enfermedades valvulares. Sin embargo, no detalló el frote pericárdico.⁹

Además, describió las metástasis pulmonares del melanoma¹⁰ y dio origen al nombre de este.¹¹

FIGURA 3. Cubierta de *De l'auscultation médiate, ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Coeur* (Sobre auscultación mediata o tratado sobre el diagnóstico de enfermedades de los pulmones y el corazón). Publicado en París, en 1819



Finalmente, motivó términos para enfermedades tan diversas como cirrosis, esputo producido por asmáticos, trombo intracavitario prenatal, neumomediastino espontáneo, entre otros.^{1,2}

Sus últimos años

En 1823, Laënnec fue elegido como miembro de la Academia Real de Medicina, el mismo año en que se retiró del Hospital Necker y se trasladó al Hospital Charité y ocupó el cargo de profesor de Medicina Clínica. Al año siguiente, recibió la orden de Caballero de la Legión de Honor. Asimismo, se desempeñó como editor del *Journal de Médecine, Chirurgie, et Pharmacie*.³

Poniendo fin a su soltería, se casó en 1824 con Madame Jaqueline Argou, quien era su amiga y se desempeñaba como ama de llaves. No tuvieron niños. Laënnec continuó trabajando a pesar de su grave y larga lucha contra la tisis, la cual negó por mucho tiempo, y por la que abandonó París para regresar a Kerlouarnec. Allí, le pidió a su sobrino Mériadec que le auscultara el tórax y describiera lo que escuchaba. Los hallazgos auscultatorios fueron categóricos: paradójicamente, estaba muriendo de cavitación tuberculosa.

Poco antes de fallecer, Laënnec confió sus publicaciones científicas, sus pertenencias más preciadas y lo mejor de su legado, su estetoscopio, a Mériadec.¹² Ya en su lecho de muerte, decidió sacarse por sí mismo sus anillos; los colocó en su mesa de noche y señaló lo siguiente: “Alguien tendrá que hacerlo pronto y deseo evitarle esta dolorosa tarea”. Falleció el 13 de agosto de 1826 a la edad de 45 años. Se encuentra sepultado en un acantilado, cerca del pueblo costero de Ploaré, en su querida Bretaña.

DISCUSIÓN

Con ocasión del bicentenario de la publicación de *De l'auscultation médiate*, es necesario realizar un reconocimiento a quien es el padre de la auscultación clínica y, sin duda, uno de los maestros de la medicina.³ Su fama no solo se debe a la invención del estetoscopio y el desarrollo de la auscultación mediata para el examen físico del tórax, sino también a su genialidad para correlacionar las anomalías encontradas con los correspondientes hallazgos necrópsicos. De esta manera, la medicina iniciaba un cambio de paradigmas, desde el predominante enfoque de la patología humoral (hipótesis del desbalance de humores) hacia uno que asociaba la enfermedad con un órgano en particular.¹³ La investigación de Laënnec se basó en la observación clínica,

su nueva técnica diagnóstica y en la anatomía post mórtem. Todo esto, inmerso en una época de grandes reformas médicas en el París posrevolucionario.¹⁴

Aunque se han desarrollado importantes modificaciones y avances técnicos en la evolución del estetoscopio⁷ y existen cuestionamientos de su real utilidad en nuestros tiempos,¹⁵⁻¹⁷ este ha resistido el paso del tiempo y permanece como piedra angular del diagnóstico en medicina. Han transcurrido dos siglos desde que Laënnec enrolló un trozo de papel en forma de cilindro para escuchar el tórax; sin embargo, cada vez que el médico ausculta a un paciente con su estetoscopio, seguirá perpetuando esta hermosa historia. ■

REFERENCIAS

1. Aguilar Fleitas B. Bicentenario de un símbolo: el estetoscopio. Nacimiento y agonía del examen físico. *Rev Urug Cardiol*. 2016; 31(3):375-80.
2. Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826): The Man Behind the Stethoscope. *Clin Med Res*. 2006; 4(3):230-5.
3. Sakula A. R T H Laënnec 1781-1826 his life and work: a bicentenary appreciation. *Thorax*. 1981;36(2):81-90.
4. Saraví F. Laënnec, el método anatomoclínico y la invención del estetoscopio. Parte 1: de Bretaña a París, hasta la gran invención. *Rev Médica Univ*. 2012; 8(2):1-33.
5. Davies MK, Hollman A. Joseph Leopold Auenbrugger (1722-1809). *Heart*. 1997; 78(2):102.
6. Kligfield P. Laënnec and the discovery of mediate auscultation. *Am J Med*. 1981; 70(2):275-8.
7. Montinari MR, Minelli S. The first 200 years of cardiac auscultation and future perspectives. *J Multidiscip Healthc*. 2019; 12:183-9.
8. Stone MJ. Thomas Hodgkin: medical immortal and uncompromising idealist. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005; 18(4):368-75.
9. Fayssoil A. René Laënnec (1781-1826) and the invention of the stethoscope. *Am J Cardiol*. 2009; 104(5):743-4.
10. Karamanou M, Stratigos AJ, Saridaki Z, Tsoucalas G, et al. René-Théophile-Hyacinthe Laënnec (1781-1826) and the description of metastatic pulmonary melanoma. *J BUON*. 2015; 20(1):354-6.
11. Denkler K, Johnson J. A lost piece of melanoma history. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 104(7):2149-53.
12. Tomos I, Karakatsani A, Manali ED, Papis SA. Celebrating Two Centuries since the Invention of the Stethoscope. René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826). *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(10):1667-70.
13. Kuhn T. The structure of scientific revolutions. 3rd ed. Chicago: University of Chicago Press; 1996.
14. Ackerknecht E. Medicine at the Paris Hospital 1794-1848. Baltimore: The John Hopkins Press; 1967.
15. Hubmayr RD. The times are a-changin': should we hang up the stethoscope? *Anesthesiology*. 2004; 100(1):1-2.
16. Wilkins RL. Is the stethoscope on the verge of becoming obsolete? *Respir Care*. 2004; 49(12):1488-9.
17. Marini JJ, Vincent JL, Wischmeyer P, Singer M, et al. Our favorite unproven ideas for future critical care. *Crit Care*. 2013; 17(Suppl 1): S9.

René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826). Two hundred years of the stethoscope. A brief overview

Alejandro Donoso F., M.D.^a and Daniela Arriagada S., M.D.^a

ABSTRACT

Two hundred years have passed since the publication that revealed the clinical use of the stethoscope. René Théophile Hyacinthe Laënnec published it in 1819. Laënnec spent his childhood in the social effervescence of the French Revolution and studied medicine in Paris, where he graduated in 1804. His clinical experience at Necker Hospital peaked with the invention of the stethoscope in 1816. Three years later, he published his masterpiece *De L'Auscultation Médiate*, which underlined a more rational clinical-pathological approach, especially in the understanding of cardiopulmonary diseases. Undoubtedly, Laënnec revolutionized medicine by perfecting the art of thoracic semiology, which allowed him to translate the sounds he heard into an image that could be visualized.

In the bicentennial of the invention of such fundamental milestone in modern medicine, the purpose of this article is to go over its history.

Key words: René Théophile Hyacinthe Laënnec, stethoscopes, auscultation, history of medicine.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e444>

To cite: Donoso F A, Arriagada S D. René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826). Two hundred years of the stethoscope. A brief overview. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):e444-e448.

INTRODUCTION

It was 1816 and, most likely, the uneasy situation of having to assess an obese woman with cardiac disease drove newly graduated physician René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826) to look for a solution that would allow him to perform an adequate chest exam. In this context, the other diagnostic modalities used in those days, such as percussion, palpation, and direct auscultation, were of no avail. Thus, he decided to firmly roll a quire of paper into a sort of cylinder to hear her heartbeat; he applied one end of it to the patient's chest and managed to "perceive the

action of the heart in a manner much more clear and distinct than I had ever been able to do by the immediate application of the ear."¹ Thus the stethoscope was invented.²

At present, even with its limitations and the growing demand for complex imaging techniques, its use as the main instrument in clinical diagnosis has not been surpassed or abandoned. A stethoscope is a critical piece of our equipment and, more than anything else, it accounts for a symbol of the medical profession in the eyes of society.²

RENÉ THÉOPHILE HYACINTHE LAËNNEC (1781-1826)

Early years: Quimper and Nantes

René Laënnec (*Figure 1*) was born on February 17th, 1781 in Brittany (France), in the beautiful town of Quimper, with its typical architecture full of facades with timber frameworks and a labyrinth of narrow streets, lapped by the waters of the Odet and Steir rivers (actually, the Breton word for Quimper is *kemper*, meaning "confluence").

He was the elder of three siblings. At 5 years old, his mother died while giving birth to her fourth child, who also died soon after birth. His father, a lawyer known for squandering, was not able to properly look after his children, so he decided to send two of them (René and Michaud) to live with their uncle Guillaume François Laënnec (1744-1822), the Dean of the School of Medicine of the University of Nantes. In this way, Laënnec arrived in Nantes at 7 years old, in the midst of the French Revolution. There he learned Latin, Greek, and English, while also writing poetry, playing the flute, and carving wood.

a. Unit of Pediatric Critical Patients, Hospital Dra. Eloísa Díaz I., La Florida, Santiago, Chile.

E-mail address:
Alejandro Donoso F., M.D.:
adonosofuentes@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-28-2019
Accepted: 1-27-2020

During his childhood, his admiration for his uncle grew every day, which undoubtedly influenced him to choose medicine as his professional career. At 14 years old, he was helping to take care of ill and wounded people at the renowned Hôtel-Dieu de Nantes Hospital and, by 18 years old, he was appointed a third-class surgeon (performing phlebotomies, wound dressing, and minor surgeries) at the city's military hospital.³ In spite of growing up in times of turmoil, Laënnec was eager to continue his studies in Paris, but his plans were scarcely supported by his father (who had remarried); however, his uncle Guillaume fully backed him. Thus, at 20 years old, he decided to leave Nantes.

Studies in Paris and return to Brittany

Laënnec and his brother moved to the Latin neighborhood, and he started studying at the School of Medicine of Paris, Europe's leading clinical research center back then. He was the disciple of famous professors, including Guillaume Dupuytren (1777-1835), Xavier Bichat (1771-1802), Jean-Nicolas Corvisart-Desmarets (1755-1821, Napoleon's physician), and Gaspard-Laurent Bayle (1774-1816). Bayle and Laënnec became close friends in the following years.

Finally, at 23 years old, he graduated as a doctor of medicine with a dissertation titled *Propositions sur la Doctrine d'Hippocrate, relativement à la médecine pratique*.

In the following years, Laënnec combined his clinical practice with teaching, writing documents, and editing medical journals and books. In this way, his reputation increased progressively across Paris. Unfortunately, something interfered with his successful work life: his poor health. From a young age, he had suffered events classified as "asthma attacks".² In addition, phthisis (which was named tuberculosis only in 1839 by naturalist and physician Johann Lukas Schönlein [1793-1864]) was always part of his life given that his mother, his brother Michaud (who died in 1810), his uncle, his professor Bichat, and his close friend Bayle died from this condition.

By the time he graduated, he was already very frail because he had been exposed to a large number of phthisic patients and their necropsies. In addition, his scrawny and small build (he was 1.6 m tall) aggravated his "notoriously ill" appearance. Thus, towards 1814, he was in very poor health, so he had to return to Brittany, to his manor of Kerlouanec, looking for peace and rest.

STETHOSCOPE INVENTION

Necker Hospital, in Paris, was the home to Laënnec's most important contributions to medicine. The hospital had been founded in 1778 by Madame Necker after remodeling an old monastery.^{3,4}

Bayle was *chef de service* but, after his death in 1816, Laënnec succeeded him and became responsible for 100 hospital beds, which was an inexhaustible source of clinical material for his research on chest diseases. Specifically, he correlated the physical signs observed with the stethoscope with the particular anatomopathological findings found in the necropsies he performed himself. In this way, he described pulmonary consumption, pneumonia, bronchiectasis, emphysema, and pneumothorax, among other diseases, and coined several semiological terms related to the lungs (see below).³

In those days, the heart and lungs assessment was based on "direct or immediate auscultation" (placing the ear on the patient's chest). This modality, existing since Hippocrates' times (c. 460 BC - c. 370 BC), was not commonly practiced but was more useful in the auscultation of the respiratory system than in the cardiac

FIGURE 1. René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826)



Portrait of René Théophile Hyacinthe Laënnec.
Paul Dubois, 1854 (posthumous).
Museum of the History of Medicine, Paris.

examination, because it did not help to find the sound from a small precordial area. The other modality used was percussion, introduced by Austrian physician Leopold Auenbrugger, in 1761, in his book *Inventum Novum*.^{2,3,5} However, it had gone relatively unnoticed until his work was translated into French by Corvisart in 1808, thus influencing physicians looking for methods to improve their diagnostic techniques.

Laënnec expressed his opinion on “direct auscultation”: “Direct auscultation was as uncomfortable for the doctor as it was for the patient, disgust in itself making it impracticable in hospitals. It was not suitable for most women, and for some, their own breast size was a physical obstacle to using this method”.³

One day, Laënnec was summoned to examine a young woman with cardiac symptoms but given her great degree of fatness, percussion and palpation were of no avail. In addition, according to him, direct auscultation was “inadmissible by the age and sex of the patient”. Therefore, he recalled an acoustic phenomenon that indicated an augmented impression of sound when conveyed through certain solid bodies (“as when we hear the scratch of a pin at one end of a piece of wood on applying the ear on the opposite end”). So, he decided to firmly roll a quire of paper into a sort of cylinder and applied one end to the patient’s chest and the other to his ear. To his surprise and delight, he perceived the heartbeat in a much clearer manner.^{2,3}

From that moment, Laënnec imagined what this technique may furnish because it would allow to “better ascertain the character of any sound produced by the motion of all the thoracic viscera”. This commenced a series of observations at Necker Hospital, which led him to discover a set of new signs of diseases, allowing him to significantly improve his diagnostic ability of diseases of the lungs, heart, and pleura.⁶

Continuing with his research, Laënnec focused on designing different prototypes (remember carving was one of his hobbies) and finally built a cylinder of wood (25 cm x 2.5 cm), perforated in its center longitudinally that could be separated into two parts, for the benefit of being more easily carried. He designated this instrument “the cylinder” or “stethoscope.” The latter derived from two Greek words: *stêthos* “chest” and *skopeîn* “to look at.” Besides, the term *auscultation*, also coined by Laënnec, came from the Latin *auscultāre* and means “to listen carefully”⁷ (Figure 2).

However, the idea that Laënnec’s inspiration

for inventing this instrument came while he was walking one morning around the Tuilerie Gardens and he saw two boys “playing at either end of a long beam of wood. One of them would scratch the end of the log with a pin and the other could hear the sound at the other end”² may be fake.³

Publication of *De l’Auscultation Médiante*, his masterpiece

Using his new instrument, and thanks to his tireless work and commitment (seeing approximately 3000 patients), Laënnec managed to correlate the physical findings of a sick lung and heart with those observed in necropsies, thus allowing him to classify cardiopulmonary disorders based on pathological and clinical guidelines. Finally, after three years of thorough research, he described his outcomes in his work *De l’Auscultation Médiante, ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Coeur*, published in August 1819,^{2,3} in two volumes, with an initial run of 3500 copies (Figure 3). Its price was 13 francs and it was accompanied by a wood stethoscope for an additional 2.5 francs.³

Acceptance among the French medical community was initially poor, with few copies sold and, although his teachings were embraced, the stethoscope was still considered by many a topic of joke or mockery. Notwithstanding this,

FIGURE 2. Laënnec’s stethoscope or cylinder

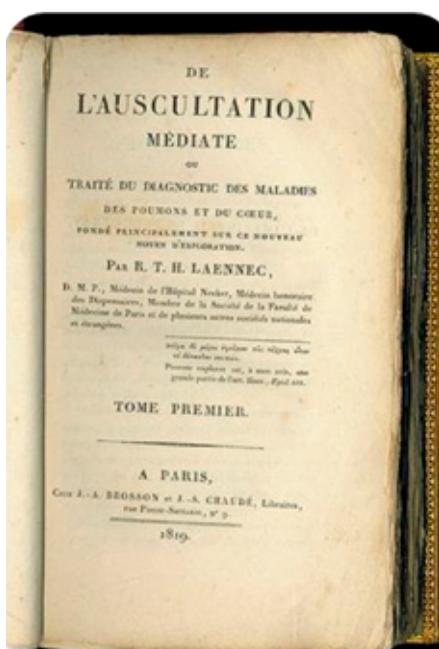


About 1820. Science Museum, London.

Paris soon became a center of attraction and pilgrimage for European students and physicians, including, in particular, a young man called Thomas Hodgkin (1798-1866), who learned how to use this new diagnostic instrument and took it back to London, where he demonstrated its use in a conference held at Guy's Hospital in 1822. During the conference, the most experienced physicians were unimpressed by this peculiar cylinder and used the stethoscope as a flowerpot. However, students removed the flowers and started using the new instrument to examine one another.⁸

Laënnec's work was translated into English by Scottish physician John Forbes (1787-1861) in 1821 and, after the publication of the second edition (1826), skepticism about the stethoscope reversed progressively and it became a standard, universally accepted practice. In 1851, Irish physician Arthur Leared (1822-1879) invented the binaural stethoscope; and the stethoscope just as we know it today was perfected for commercial production in 1852 by New Yorker George Cammann (1804-1863).⁷

FIGURE 3. Cover of *De L'Auscultation Médiante, ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Cœur* (On Mediate Auscultation, or Treatise on the Diagnosis of the Diseases of the Lungs and Heart). Published in Paris, in 1819



Semiological classification of pulmonary auscultation as per Laënnec and other contributions to medicine

The pathological and clinical guidelines developed by Laënnec were the basis for almost all the nomenclature for auscultation; many terms are still used nowadays. He basically described normal sounds (lung or vesicular and bronchial) and adventitious sounds or *bruits étrangers*, such as crepitant (described as “the sound of salt crackling when roasted in an evaporation dish”), gurgling, snoring, whistling or hissing, and crackling. He detailed pectoriloquism, meaning “speech from the chest,” which according to its anatomical correlation corresponded to a sign of lung cavitation, in addition to egophony and pleural friction, among other findings.

Initially, Laënnec used the French term *râles* (rattles), but later decided to change it because he was concerned that it might frighten his patients when discussing his findings due to its resemblance to “*le râle de la mort*” or “death rattle”. Thus, in the preface of the second edition of his treatise, he pointed out that he chose to use the Latin equivalent *rhonchus*.³

Contrary to his detailed semiology of the lungs, his classification of heart sounds was not as complete because, in those times, there was little knowledge of the cardiovascular physiology. Laënnec described the first and second heart sounds (although mistakenly because he attributed the first sound to the ventricular systole and the second one, to the atrial systole), and was also able to tell hypertrophy from cavity dilation and recognized ectopic heartbeats and murmurs resulting from heart valve diseases. However, he did not describe pericardial rub in detail.⁹

He also explained pulmonary metastases in melanoma patients¹⁰ and coined the name for this condition.¹¹ Finally, he proposed terms for diseases as varied as cirrhosis, phlegm produced in asthma patients, prenatal intracavitary thrombus, spontaneous pneumomediastinum, among others.¹²

His later years

In 1823, Laënnec was selected to become a member of the Royal Academy of Medicine, the same year he retired from Necker Hospital and moved to La Charité Hospital, where he was Professor of Clinical Medicine. The following year, he was made a Knight of the Legion of Honor. He was also the editor of the *Journal de Médecine, Chirurgie, et Pharmacie*.³

Putting an end to his bachelorhood, in 1824 he married Madame Jacqueline Argou, his friend and housekeeper. They did not have children. Laënnec continued working in spite of his long and severe fight against phthisis, which he attempted to deny for too long and made him leave Paris back to Kerlouanec. Once there, he asked his nephew Mériadec to listen to his heart with a stethoscope and describe what he heard. The auscultation findings were categorical: paradoxically, he was dying of cavitating pulmonary tuberculosis.

Short before dying, Laënnec bequeathed his scientific publications, his most cherished possessions, and his best legacy, the stethoscope, to Mériadec.¹² As he lay on his deathbed, he removed his rings and laid them on the table by his bed, pointing out that "Someone would soon have to render me this service; I wish to spare them this painful task". He died on August 13th, 1826, aged 45 years. Laënnec was buried in the cemetery on the cliffs near Ploaré, in his beloved Brittany.

DISCUSSION

In connection with the bicentennial of the publication of *De l'Auscultation Médiante*, it is imperative to recognize the father of clinical auscultation and, undoubtedly, one of the masters of medicine.³ Laënnec's fame is not only due to the invention of the stethoscope and the development of mediate auscultation for the physical examination of the chest, but also to his brilliance when correlating abnormalities observed with their corresponding necropsy findings. In this manner, a paradigm shift started in medicine, from the prevailing approach of humoral pathology (the hypothesis of the imbalance of humors) towards an approach that associated disease with a specific organ.¹³ Laënnec's research was based on clinical observation, his new diagnostic technique, and post-mortem anatomy. All this occurred in the setting of great medical reforms in the post-revolutionary Paris.¹⁴

Although major changes and technical advances have been made in relation to the

development of the stethoscope,⁷ and its actual usefulness in current times has been questioned,¹⁵⁻¹⁷ it has stood the test of time and remains as the cornerstone of medical diagnosis. Two centuries have passed since Laënnec rolled a quire of paper into a cylinder to hear the chest; however, every time a physician auscultates a patient with a stethoscope, they will continue perpetuating such beautiful story. ■

REFERENCES

1. Aguilar Fleitas B. Bicentenario de un símbolo: el estetoscopio. Nacimiento y agonía del examen físico. *Rev Urug Cardiol*. 2016; 31(3):375-80.
2. Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826): The Man Behind the Stethoscope. *Clin Med Res*. 2006; 4(3):230-5.
3. Sakula A. R T H Laënnec 1781-1826 his life and work: a bicentenary appreciation. *Thorax*. 1981; 36(2):81-90.
4. Saraví F. Laënnec, el método anatómico-clínico y la invención del estetoscopio. Parte 1: de Bretaña a París, hasta la gran invención. *Rev Médica Univ*. 2012; 8(2):1-33.
5. Davies MK, Hollman A. Joseph Leopold Auenbrugger (1722-1809). *Heart*. 1997; 78(2):102.
6. Kligfield P. Laënnec and the discovery of mediate auscultation. *Am J Med*. 1981; 70(2):275-8.
7. Montinari MR, Minelli S. The first 200 years of cardiac auscultation and future perspectives. *J Multidiscip Healthc*. 2019; 12:183-9.
8. Stone MJ. Thomas Hodgkin: medical immortal and uncompromising idealist. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005; 18(4):368-75.
9. Faysoil A. René Laënnec (1781-1826) and the invention of the stethoscope. *Am J Cardiol*. 2009; 104(5):743-4.
10. Karamanou M, Stratigos AJ, Saridakis Z, Tsoucalas G, et al. René-Théophile-Hyacinthe Laënnec (1781-1826) and the description of metastatic pulmonary melanoma. *J BUON*. 2015; 20(1):354-6.
11. Denkler K, Johnson J. A lost piece of melanoma history. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 104(7):2149-53.
12. Tomos I, Karakatsani A, Manali ED, Papiris SA. Celebrating Two Centuries since the Invention of the Stethoscope. René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826). *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(10):1667-70.
13. Kuhn T. The structure of scientific revolutions. 3rd ed. Chicago: University of Chicago Press; 1996.
14. Ackerknecht E. Medicine at the Paris Hospital 1794-1848. Baltimore: The John Hopkins Press; 1967.
15. Hubmayr RD. The times are a-changin': should we hang up the stethoscope? *Anesthesiology*. 2004; 100(1):1-2.
16. Wilkins RL. Is the stethoscope on the verge of becoming obsolete? *Respir Care*. 2004; 49(12):1488-9.
17. Marini JJ, Vincent JL, Wischmeyer P, Singer M, et al. Our favorite unproven ideas for future critical care. *Crit Care*. 2013; 17(Suppl 1): S9.

Medicina biosemiótica: de una medicina de efectos a una medicina de procesos

Biosemiotic medicine: From an effect-based medicine to a process-based medicine

Dr. Carlos G. Musso^{a,b}

RESUMEN

La medicina contemporánea se caracteriza por una creciente subespecialización, así como por la adquisición de un mayor conocimiento respecto de la interacción entre las distintas estructuras del organismo (biosemiótica) tanto en estado de salud como de enfermedad. Se propone, en este artículo, una nueva conceptualización del organismo basada en la perspectiva de considerarlo conformado por un espacio biológico (células, tejidos y órganos) y un espacio biosemiótico (intercambio de señales entre ellos). Su desarrollo daría lugar a una nueva subespecialidad dedicada al estudio e interferencia de la biosemiótica de la enfermedad (medicina biosemiótica), lo que propiciaría el desarrollo de una medicina de procesos, tendiente al diagnóstico y tratamiento temprano de las enfermedades.

Palabras clave: medicina, biosemiótica, diagnóstico, terapia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e449>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e449>

Cómo citar: Musso CG. Medicina biosemiótica: de una medicina de efectos a una medicina de procesos. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):e449-e453.

- a. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- b. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.

Correspondencia:
Dr. Carlos G. Musso:
carlos.musso@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 26-3-2020
Aceptado: 20-5-2020

INTRODUCCIÓN

La medicina contemporánea se caracteriza por asistir a un aumento vertiginoso del conocimiento científico, fenómeno que ha generado, inexorablemente, dos hechos de gran significancia: por un lado, la creciente tendencia a la subespecialización, consecuencia directa de la incapacidad humana de abarcar individualmente la totalidad del enorme conocimiento científico generado en la actualidad, en un tiempo y forma tal que permita su aplicación efectiva a la práctica asistencial. Por el otro, la progresiva adquisición de un creciente conocimiento con respecto a la estrecha interacción dialógica

(semiosis) existente entre los distintos órganos, tejidos y células que conforman el organismo, tanto en estado de salud (fisiología-*salugénesis*) como de enfermedad (fisiopatología-patogénesis).

Dicho conocimiento pone de manifiesto la existencia de una extensa y compleja red de interconexión entre las distintas estructuras del organismo, la cual representa una suerte de “canal comunicacional” entre los distintos elementos que lo conforman, un verdadero “espacio dialógico o semiótico”, abstracto desde lo conceptual, pero real desde lo vivencial, a través del cual circulan los diálogos (intercambios de señales) tanto intraparenquimatosos como interparenquimatosos, normales y patológicos, los cuales determinan el funcionamiento armonioso de los sistemas de órganos o el inicio e instalación de las enfermedades, respectivamente. La exploración y el análisis de este fenómeno es realizada por una disciplina relativamente reciente: la biosemiótica, la cual se ocupa del estudio del lenguaje del mundo natural.¹

El presente artículo propone una nueva forma de conceptualizar la conformación de los seres vivos en general, y del ser humano en particular, basada en los principios de la biosemiótica, además de presentar los beneficios potenciales que esta nueva perspectiva podría brindar a la medicina asistencial.

Biosemiótica: el discurso de la naturaleza

A principios del siglo XX, el biólogo Jakob von Uexküll fue pionero en postular que todo organismo entabla un vital intercambio de

información con su entorno (*umwelt*), lo que da lugar a un proceso de semiosis externa o semiosis de información, que este científico denominó *exosemiosis*.^{1,2} Posteriormente, su hijo, el médico Thure von Uexküll, junto con sus colegas Werner Geigges y Jörg Herrmann, hicieron extensivo este concepto al interior del organismo (semiosis de sintomatización), en el que el intercambio de información (signos) se realiza dentro y entre cada uno de los distintos planos de complejidad biológica del organismo: células, tejidos, órganos y sistemas de órganos.

Este proceso, al que Thure von Uexküll y cols., denominaron *endosemiosis*, es de proporciones semióticas inmensas, si se tiene en cuenta que tan solo el cuerpo humano está constituido por unos 25 trillones de células, lo cual equivaldría a más de 2000 veces la población mundial. Por supuesto que ambos procesos semióticos (exosemiosis y endosemiosis) se encuentran finamente articulados, lo que da lugar a un flujo de información bidireccional entre el organismo y su ambiente que Jakob von Uexküll denominó *retroalimentación circular*. Finalmente, Thure von Uexküll, junto con el lingüista Thomas Sebeok y el médico Giorgi Prodi, unificaron y expandieron todos estos conceptos, lo que dio origen a una interdisciplina: la *biosemiótica*.^{1,3,4}

La semiótica se define como el estudio de los signos, entendiendo por signo todo aquello que está en lugar de otra cosa, y, dado que el signo se encuentra siempre ligado a un sentido, la semiótica incluye también el estudio de los significados. Asimismo, la unión del signo con su significado requiere la presencia de una tercera entidad que los vincule a través de un conjunto de reglas convencionales o código, el cual es también materia de estudio por parte de la semiótica. Finalmente, todo sistema semiótico requiere, además de la tríada signo-significado-código, de un cuarto factor representado por el agente decodificador.^{5,6}

Sobre la base de lo antes expuesto, la biosemiótica se define como el estudio de los signos, sus significados y códigos de interconexión en los sistemas vivos. En el plano más fundamental de la vida, como es la célula, los signos están representados por el genotipo; los significados, por el fenotipo; el código, por la correspondencia entre los nucleótidos de los ácidos desoxirribonucleico (ADN) y ribonucleico (ARN), y el decodificador, por el ribotipo, es decir, el sistema ribosomal a cargo de la transcripción y traducción del ADN.

La biosemiótica sostiene que, a semejanza de la matemática y el lenguaje humano, las reglas que rigen la semiosis del mundo biológico son universales y predeterminadas, por lo que deben ser descubiertas en forma exploratoria por el agente decodificador. Trifonov y otros autores; sostienen que, más allá del clásico código genético, existe, al menos, una veintena de códigos orgánicos que asientan superpuestos en el genoma. Incluso autores como Peirce y Taborsky; han llegado a postular el concepto de *pansemiosis*, desde el cual se sostiene que el proceso de semiosis es inherente al funcionamiento del universo en general, que rige, incluso, sobre el plano inorgánico. En suma, la biosemiótica se basa en la idea de que todo ser vivo es un sistema semiótico en sí, y la semiosis es crucial para el fenómeno de la vida, dado que su unidad fundamental no es la molécula en sí misma, sino su función como signo (Hoffmeyer).^{5,7}

Biosemiótica: planos de complejidad

La biosemiótica estudia el lenguaje del mundo natural, explorándolo en sus diversos planos de complejidad: desde la semiótica celular (citosemiótica), en la que los procesos de señalización son químicos, eléctricos, mecánicos y térmicos, la semiótica de mundo vegetal (fitosemiótica), animal (zoosemiótica) y, finalmente, humano (antroposemiótica), plano este último donde los procesos de señales llegan, por medio de la palabra, hasta la representación de lo ausente o incluso de lo inexistente (fantasía).^{7,8} En este sentido, la biosemiótica se divide, desde el punto de vista evolutivo, en tres grandes etapas: una etapa inicial (primordial), cuando, con el comienzo de la vida, se instala una semiosis biológica rudimentaria; una segunda etapa (hermenéutica), cuando, con la aparición de seres poseedores de sistema nervioso, se instala una semiosis de mayor complejidad con cierto grado de interpretación; y, finalmente, una etapa avanzada (simbólica) de la semiótica biológica, cuando, con la aparición del ser humano, nace un lenguaje basado en códigos culturales.⁵

Resulta, entonces, que, en el universo de la biosemiótica, cada nivel de complejidad emplea su sistema particular de señales, de modo que no necesariamente el sistema empleado por la biosemiótica de un plano (ejemplo: tisular) es el mismo que aquel empleado por el plano subyacente (ejemplo: celular) ni por el plano suprayacente (ejemplo: orgánico).^{1,4} No obstante, debe tenerse presente que, como la actividad

semiótica realizada en cada plano de complejidad biológico hace posible la actividad semiótica de los planos restantes, se deduce, entonces, que debe existir necesariamente un sistema de conversión entre los sistemas de señales de los diversos planos que permita el diálogo entre ellos. El descubrimiento de lo que sería el equivalente a la piedra de Rosetta de la biosemiótica, es decir, la piedra escrita en tres idiomas que permitió a Champollion, por comparación, descifrar los jeroglíficos egipcios, es uno de los grandes desafíos de esta disciplina, dado que permitiría descifrar la equivalencia (traducción) entre los diversos sistemas de señales (idiomas) que emplean los distintos niveles de complejidad biológica del organismo.^{1,9}

Cabe señalar que, cuando una molécula (ejemplo: citoquina) cumple función de signo dentro de un proceso biosemiótico, en analogía con la estructura diádica del signo lingüístico (palabra) propuesta por Ferdinand de Saussure, se considera esta molécula-signo conformada, por un lado, por un equivalente de lo que sería el significante lingüístico (sonido), que, en este caso, sería la estructura química de la molécula-signo (ejemplo: péptido), y, por otro lado, por un equivalente de lo que sería el significado de un signo lingüístico (concepto) y que, en este caso, sería la acción potencial de la molécula-signo (ejemplo: proinflamatoria). Finalmente, el objeto del mundo real representado por el signo lingüístico (referente) sería, en este caso, el efecto concreto del accionar de la molécula-signo (ejemplo: inflamación).^{1,10}

La biosemiótica de la *salugénesis* y patogénesis difiere fundamentalmente de la fisiología y fisiopatología clásicas en que, mientras estas últimas se basan en una perspectiva estructuralista, que cree en la existencia de un organismo como una suerte de máquina conformada por piezas (órganos) que funcionan en armonía (salud) o disonancia (enfermedad) con el resto de la economía, y que considera dicha estructura como la generadora de los procesos, la biosemiótica se basa en una perspectiva dialógica intermolecular, en la que células, tejidos, órganos y organismo son producto de dichos diálogos y que considera que dichas estructuras son generadas por los procesos semióticos. Desde esta visión, la realidad última estaría conformada por múltiples procesos semióticos intermoleculares que, a su vez, engendran diálogos de complejidad creciente (celulares, tisulares, etc.), diálogos de diálogos (metadiálogos) que generan oraciones

biológicas que incluyen otras oraciones biológicas subordinadas, lo que da origen a un flujo de textos e hipertextos biológicos.

Desde la biosemiótica prima, entonces, una perspectiva semiótica (procesos) y no una perspectiva estructuralista (efectos). En esta, las estructuras son una ilusión producto de la falta de sutileza de la percepción humana, la cual no llega, en una primera aproximación, a percibir la verdad última de las estructuras, que es su fugacidad, o, en términos de Heráclito, ningún médico puede auscultar dos veces el mismo corazón, porque tanto su fisiología como anatomía son dos velocidades, rápida y lenta, respectivamente, de un mismo proceso: el proceso cardíaco.^{5,6,11}

El concepto de espacio biosemiótico

En el plano orgánico, los diálogos dentro (intra-) y entre (inter-) los distintos planos de complejidad, o circuitos de conexión biosemiótica, se expresan por medio de una constelación de mediadores que son de diversa naturaleza, tales como hormonas, neurotransmisores, segundos mensajeros, citoquinas, etc., verdaderas "palabras" de la biosemiótica y cuyo tipo y cantidad varían según la naturaleza de los diálogos establecidos. De hecho, ya la cantidad de información actualmente existente con respecto a los diálogos (normales y patológicos) entablados entre los distintos órganos o *crossstalks*, como entre el riñón y el pulmón o entre el riñón y el hígado, y que son realizados a través del sistema nervioso, endócrino e inmunitario, es suficiente como para crear una nueva disciplina que profundice el estudio de estos canales de interrelación o *espacios biosemióticos*, a partir de la interrelación de sus respectivas disciplinas, por ejemplo, en este caso, entre la nefrología y la neumonología o entre la nefrología y la hepatología, respectivamente.^{1,12,13}

Resulta, entonces, que, así como Claude Bernard, en el siglo XIX, conceptualizó el organismo desde una nueva perspectiva, al describirlo como la suma de dos compartimientos: el intracelular y el extracelular,⁹ hoy se podría volver a conceptualizar desde una nueva perspectiva, considerándolo como constituido por *un espacio biológico y un espacio biosemiótico*. Desde esta concepción, el *espacio biológico* poseería varios estratos o niveles de complejidad: intracelular, celular, tisular, orgánico y sistémico. En este sentido, el nivel de complejidad correspondiente a los órganos y sistema de órganos sería aquel que, en la actualidad, desarrollan científicamente y aplican de modo asistencial las distintas

especialidades médicas, tales como la nefrología, la neumonología, la hepatología, etc.

El *espacio biosemiótico* sería aquel en el que tienen lugar los diálogos *salugénicos* y *patogénicos* entre los componentes de un mismo nivel de complejidad biológica (intrabiológicos), por ejemplo, entre las células de un mismo órgano, y/o entre los componentes de distinto nivel de complejidad biológica (interbiológicos), por ejemplo, entre los distintos órganos de la economía, cuyo estudio y desarrollo daría lugar a una nueva subespecialidad dedicada a los flujos de información existentes entre los distintos órganos, disciplina a la que se podría denominar *medicina biosemiótica*.

Además, el desarrollo de estas subespecialidades de interface, que, en su conjunto, contribuirían a conformar la *medicina biosemiótica*, lejos de propiciar una mayor atomización del conocimiento médico, promovería su reunificación, al dedicarse precisamente a reconectar campos de conocimiento pertenecientes a distintos órganos, al poner su foco de atención en el espacio biosemiótico que los conecta y no en los órganos que son el producto de dichos diálogos.

Medicina biosemiótica: hacia una medicina de procesos

A partir de sus famosos experimentos sobre la fisiología de la visión, Maturana y colaboradores demostraron que era la estructura del órgano visual, y no el objeto del *mundo exterior*, la que determinaba las características de la percepción. El objeto constituye el estímulo necesario para gatillar el fenómeno perceptivo, y la realidad de su existencia hace que su visualización sea una percepción y no una alucinación (percepción sin objeto). Sin embargo, la percepción constituye, en realidad, una representación ilusoria del objeto, un argumento explicativo elaborado por el observador como consecuencia de un determinismo estructural. Resulta, entonces, que la percepción no puede distinguirse de la ilusión, desde el momento en que la percepción depende más de las características estructurales y correlaciones internas del sistema nervioso del observador que de las características propias del objeto.¹⁴

A raíz de lo antes expuesto es que la epistemología contemporánea sostiene que la realidad última la constituyen el flujo (diálogo) continuo de los elementos de la tabla periódica de Mendeléyev, los cuales se agregan y desagregan

en un eterno devenir, y que es la mente humana la que reduce artificiosamente dicha caótica complejidad a un conjunto inteligible de formas (símbolos) y categorías lingüísticas (signos). Esto demuestra que no existe una realidad de formas e ideas (platonismo), sino que son constructos de la mente humana (fenómenos) elaborados desde su determinismo estructural a partir del magma primordial conformado por la danza de los elementos (platonismo inverso).

Sobre la base de lo antedicho, debe tenerse en cuenta que, entre las formas simbólicas y categorías lingüísticas delineadas por la mente humana, y que le permiten obtener una representación (mapa) de lo real, queda siempre un espacio ciego (intersticio neblinoso), carente de representación y, por ende, de interpretación.^{15,16} Este fenómeno, extrapolado al campo de la medicina, muestra que el modelo de enfermedad, basado en la perspectiva anatómico-fisiológica (estructural), no contempla el aspecto biosemiótico de la patogénesis, pues, en realidad, la enfermedad es consecuencia (efecto) de un diálogo patológico (espacio biosemiótico) tempranamente establecido entre los órganos de la economía (espacio biológico), es decir, un diálogo patológico anterior a la instalación del daño estructural. De este modo, la afección del espacio biosemiótico antecede a la afectación del espacio biológico, ya que, en realidad, el espacio biológico es consecuencia del espacio biosemiótico, o, dicho de otra manera, el proceso biosemiótico da lugar a otro de menor velocidad y mayor densidad, que es el proceso biológico.

Esto significa que una *medicina biosemiótica*, es decir, basada no en los órganos enfermos (espacio biológico), sino en los diálogos patológicos que los preceden (espacio biosemiótico), permitiría pasar de un modelo actual de medicina de efectos (medicina de órganos enfermos) a un modelo de medicina de procesos (medicina biosemiótica). Esta última, como medicina de procesos, podría detectar tempranamente (adelantándose al daño estructural) la presencia de una biosemiótica patológica (patogénesis) y procurar luego recomponerla y reencauzarla hacia una biosemiótica normal (*salugénesis*). Para arribar a un futuro modelo médico de este tipo (medicina biosemiótica), serán fundamentales el desarrollo de las espacialidades de interface, así como los nuevos aportes de la biosemiótica y, sobre todo, de la endosemiótica.

Resulta, entonces, que, así como el modelo anatómico de los compartimientos corporales de

Claude Bernard (siglo XIX) permitió una mejor interpretación y tratamiento de los trastornos hidroelectrolíticos, cosa que no lo permitía el modelo anatómico clásico de Vesalio (siglo XVI), el modelo de la medicina biosemiótica sería un *modelo del espacio biosemiótico*, en el que se pondría el foco de atención en la semiosis establecida dentro y entre los distintos planos de la economía.^{8,17} Desde este nuevo modelo, se propiciaría el desarrollo de una más profunda comprensión del funcionamiento de los circuitos *salugénicos* y *patogénicos*, y daría lugar a una medicina que propiciaría el diagnóstico y tratamiento temprano de los procesos de enfermedad (medicina biosemiótica) y procuraría neutralizar dichos procesos operando en el espacio biosemiótico, antes de que estos llegasen a manifestarse en el espacio biológico (enfermedad convencional).

CONCLUSIÓN

El desarrollo de subespecialidades dedicadas al estudio de los espacios biosemióticos multiplanares del organismo podría dar origen a una medicina de procesos o medicina biosemiótica, con la consiguiente ventaja del diagnóstico y tratamiento temprano de las enfermedades. ■

Agradecimiento

Agradezco al magíster Henry González-Torres por su valiosa colaboración en la revisión que realizó del presente artículo.

REFERENCIAS

1. Barbieri M. Introduction to biosemiotics: The new biological synthesis. Dordrecht: Springer; 2007.
2. Brentari C. Jakob von Uexküll: The discovery of the Umwelt between biosemiotics and theoretical biology. Dordrecht: Springer; 2015.
3. Favareau D. Essential readings in biosemiotics. Dordrecht: Springer; 2010.
4. Romanini V, Fernández E (eds.). *Peirce and biosemiotics: A guess at the riddle of life*. Dordrecht: Springer; 2014.
5. Barbieri M. Biosemiotics: a new understanding of life. *Naturwissenschaften*. 2008; 95(7):577-99.
6. Adiguzel Y. Biophysical and biological perspective in biosemiotics. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016; 121(3):245-54.
7. Brier S. Can biosemiotics be a "science" if its purpose is to be a bridge between the natural, social and human sciences? *Prog Biophys Mol Biol*. 2015; 119(3):576-87.
8. Sharov AA. Evolutionary biosemiotics and multilevel construction networks. *Biosemiotics*. 2016; 9(3):399-416.
9. Lambert T. Diccionario de los dioses y mitos del Antiguo Egipto. Barcelona: Océano; 2003.
10. Saussure F. Curso de lingüística general. Buenos Aires: Losada; 2009.
11. Kull K. Semiosis stems from logical incompatibility in organic nature: Why biophysics does not see meaning, while biosemiotics does. *Prog Biophys Mol Biol*. 2015; 119(3):616-21.
12. Domenech P, Perez T, Saldarini A, Uad P, et al. Kidney-lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49(7):1211-5.
13. Capalbo O, Giuliani S, Ferrero-Fernández A, Casciato P, et al. Kidney-liver pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51(12):2203-7.
14. Maturana-Romesin H, Varela GF. El árbol del conocimiento: Las bases biológicas del entendimiento humano. Santiago de Chile: Lumen; 2003.
15. Garagalza Arrizabalaga L. El sentido de la hermenéutica: La articulación simbólica del mundo. Barcelona: Anthropos; 2014.
16. Musso CG. Epistemología de la introspección: la clave de la investigación científica. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(6):357-9.
17. Kosoy M, Kosoy R. Complexity and biosemiotics in evolutionary ecology of zoonotic infectious agents. *Evol Appl*. 2017; 11(4):394-403.

Biosemiotic medicine: From an effect-based medicine to a process-based medicine

Carlos G. Musso, M.D., Ph.D.^{a,b}

ABSTRACT

Contemporary medicine is characterized by an increasing subspecialization and the acquisition of a greater knowledge about the interaction among the different body structures (biosemiotics), both in health and disease. This article proposes a new conceptualization of the body based on considering it as a biological space (cells, tissues, and organs) and a biosemiotic space (exchange of signs among them). Its development would lead to a new subspecialty focused on the study and interference of disease biosemiotics (biosemiotic medicine), which would trigger a process-based medicine centered on early diagnosis and management of disease.

Key words: *medicine, biosemiotics, diagnosis, therapy.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e449>

To cite: Musso CG. Biosemiotic medicine: From an effect-based medicine to a process-based medicine. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):e449-e453.

INTRODUCTION

Contemporary medicine is characterized by a steep rise in scientific knowledge, a phenomenon that has inexorably incited two highly significant situations. On the one side, an increasing trend towards subspecialization, which is a direct result of human inability to individually encompass the entirety of the vast scientific knowledge produced at present in a timely manner that would allow for its effective implementation in health care practice. On the other side, the progressive acquisition of an increasing knowledge about the close dialogic interaction (semiosis) that takes place among the different body cells, tissues, and organs, both in health (physiology-*salutogenesis*) and disease (pathophysiology-pathogenesis).

Such knowledge evidences the existence of a large and intricate interconnected network among the different body structures, which accounts for a sort of “communication channel” among its elements, a true “dialogic or semiotic space” that is conceptually abstract but experientially real, through which normal and pathological intra- and inter-parenchymal dialogs (sign exchange) occur. Such dialogs determine a balanced functioning of organ systems or the onset and establishment of disease, respectively. The investigation and analysis of such phenomenon is the subject of a relative new discipline: biosemiotics, which deals with the study of the natural world’s language.¹

The objective of this article is to propose a new form of conceptualization of how live beings in general, and human beings in particular, are formed based on biosemiotics’ principles and also to describe the potential benefits that this new perspective may bring to health care.

Biosemiotics: Nature’s discourse

In the early 20th century, biologist Jakob von Uexküll became the first person to propose that every organism establishes a vital information exchange with its environment (*umwelt*), which leads to an external semiosis or information semiosis process that von Uexküll called *exosemiosis*.^{1,2} Later, his son, medical doctor Thure von Uexküll, together with medical doctors Werner Geigges and Jörg Herrmann, extended this concept to the inner body (symptomization semiosis), where information (sign) exchange takes place inside and among each of the different biological complexity levels

a. Instituto
Universitario del
Hospital Italiano
de Buenos Aires,
Argentina.

b. School of
Health Sciences,
Universidad
Simón Bolívar,
Barranquilla,
Colombia.

E-mail address:
Carlos G. Musso, M.D.:
carlos.musso@
hospitalitaliano.org.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-26-2020
Accepted: 5-20-2020

of the body: cells, tissues, organs, and organ systems.

This process, which Thure von Uexküll et al. called *endosemiosis*, has vast semiotic proportions if we consider that the human body alone is made up of approximately 25 trillion cells, which is equivalent to more than 2000 times the world population. Of course, both semiotic processes (exosemiosis and endosemiosis) are delicately coordinated, thus leading to a bidirectional information flow between the body and its environment that Jakob von Uexküll called *feedback loop*. Finally, Thure von Uexküll, together with linguist Thomas Sebeok and medical doctor Giorgi Prodi, standardized and extended these concepts and gave rise to a new interdisciplinary: *biosemiotics*.^{1,3,4}

Semiotics is defined as the study of signs; and a sign is anything that is used in place of something else and, since a sign is always tied to a meaning, semiotics also includes the study of meanings. Likewise, the association between a sign and its meaning requires the presence of a third entity that establishes a relation between them through a set of conventions or codes, which is also a subject of study in semiotics. Finally, any semiotic system requires, in addition to the sign-meaning-code triad, a fourth factor that is the decoder.^{5,6}

Based on the preceding, biosemiotics is defined as the study of signs, their meaning and interconnecting codes in living systems. At the most essential level of life, such as cells, signs are represented by the genotype; meanings, by the phenotype; codes, by the correspondence between deoxyribonucleic acid (DNA) and ribonucleic acid (RNA) nucleotides; and decoders, by the ribotype, i.e., the ribosome system responsible for DNA transcription and translation.

According to biosemiotics, as in the case of human language and mathematics, the rules governing semiosis in the biological world are universal and predetermined, so they should be discovered by decoders in an exploratory manner. Trifonov and other authors have stated that, in addition to the typical genetic code, there are at least twenty organic codes overlapping in the genome. Other authors, like Peirce and Taborsky, have even proposed the concept *pansemiosis*, which states that the semiosis process is inherent to the universe functioning in general, thus governing even the inorganic level. In brief, biosemiotics is based on the idea that all live beings constitute a semiotic system themselves, and semiosis is critical for the phenomenon of life because its essential

unit is not a molecule in itself but its function as a sign (Hoffmeyer).^{5,7}

Biosemiotics: Levels of complexity

Biosemiotics studies the natural world's language by exploring its varying levels of complexity: from cellular semiotics (cytosemiotics), where sign processes are chemical, electrical, mechanical, and thermal, to vegetative semiotics (phytosemiotics), animal semiotics (zoosemiotics), and finally, human semiotics (anthroposemiotics), at which level sign processes can even reach, through words, the representation of what is absent or even inexistent (fantasy).^{7,8} In this regard, from an evolutionary perspective, biosemiotics is divided into three major phases: an initial phase (primordial), where a rudimentary biological semiosis is established with the emergence of life; a second phase (hermeneutic), where beings with a nervous system emerge and a more complex semiosis with certain level of interpretation is established; and finally, an advanced phase (symbolic) of biological semiotics, where human beings appear and a language based on cultural codes is born.⁵

Therefore, in the biosemiotics universe, each complexity level uses its own particular sign system; so, the system used by biosemiotics at one level (e.g., tissues) is not necessarily the same used in the underlying level (e.g., cells) or in the overlying level (e.g., organs).¹⁻⁴ However, it is worth noting that, since the semiotic activity that takes place in each level of biological complexity allows the semiotic activity to occur at the remaining levels, it is therefore inferred that there is necessarily a conversion system in place among the sign systems of the different levels that enables their dialog. The discovery of what would be the Rosetta Stone of biosemiotics, i.e., the stone inscribed in three languages that allowed Champollion to decipher, by comparison, Egyptian hieroglyphs, is one of the greatest challenges of this discipline because it would allow to decipher the equivalence (translation) between the different sign systems (languages) used at the different levels of the body's biological complexity.^{1,9}

It is worth pointing out that, when a molecule (e.g., a cytokine) plays a sign role in a biosemiotic process, analogous to the dyadic model of the linguistic sign (word) proposed by Ferdinand de Saussure, such molecule-sign is considered to be made up of an equivalent of what would be the linguistic signifier (sound), which, in this case,

would be the molecule-sign chemical structure (e.g., peptide) and, on the other side, an equivalent of what would be the meaning of a linguistic sign (concept), which, in this case, would be the potential action of the molecule-sign (e.g., proinflammatory action). Finally, the object of the real world represented by the linguistic sign (referent) would be, in this case, the actual effect of the molecule-sign's action (e.g., inflammation).^{1,10}

The main difference between the biosemiotics of *salutogenesis* and pathogenesis and that of classical physiology and pathophysiology is that, whereas the latter are based on a structuralist perspective that believes in the existence of an organism as a sort of machine made up of parts (organs) that work in a harmonious manner (health) or in a dissonant manner (disease) in relation to the rest of the body, and that considers such structure as the one that develops processes, biosemiotics is based on an intermolecular dialogic perspective where cells, tissues, organs, and body are the product of such dialogs and that considers such structures as the result of semiotic processes. From this viewpoint, the ultimate reality would be made up of multiple intermolecular semiotic processes that, in turn, lead to growing complexity dialogs (among cells, tissues, etc.) and dialogs about the dialogs (metadialogs) that lead to biological sentences, including other subordinate biological sentences, thus leading to a flow of biological texts and hypertexts.

Therefore, in biosemiotics, a semiotic perspective (processes) takes precedence rather than a structuralist perspective (effects). In the latter, structures are illusions resulting from the lack of subtlety in human perception, which is not able to perceive, at first glance, the ultimate true structure, which is its brevity or, as in the words of Heraclitus, no physician ever examines the same heart twice because both its physiology and anatomy account for two rates, fast and slow, respectively, of the same process: the cardiac process.^{5,6,11}

The concept of the biosemiotic space

At the organic level, dialogs within (intra-) and among (inter-) the different complexity levels, or biosemiotic connecting circuits, are expressed through a group of mediators of varying nature, such as hormones, neurotransmitters, second messengers, cytokines, etc., the true "words" of biosemiotics and whose type and amount vary depending on the nature of the dialogs established. Actually, the amount of information

currently available about the dialogs (both normal and pathological) or crosstalks established between the different organs, e.g., between the liver and the lung or the kidney and the liver, which take place through the nervous, endocrine, and immune systems, is enough to develop a new discipline that furthers the study of these interrelation channels or *biosemiotic spaces* based on the interrelation of the respective disciplines, such as, in this case, between nephrology and pulmonology or between nephrology and hepatology, respectively.^{1,12,13}

Therefore, as in the 19th century Claude Bernard established a new idea of organism based on a novel perspective by describing it as the sum of two compartments: intracellular and extracellular spaces;⁹ nowadays, a new concept may be established from a novel perspective which considers that the organism is made up of a *biological space* and a *biosemiotic space*. From this point of view, the *biological space* would have several complexity levels or strata: intracellular, cellular, tissue, organic, and systemic. In this regard, the complexity level corresponding to organs and organ systems would be the one scientifically developed at present and implemented in the health care setting by the different medical specialties, such as nephrology, pulmonology, hepatology, etc.

The *biosemiotic space* would be that where the *salutogenic* and pathogenic dialogs among the components of the same biological complexity level (intrabiological) take place, such as among cells from a single organ, and/or among the components of different biological complexity levels (interbiological), e.g., the different body organs, whose study and development would lead to a new subspecialty focused on information flows between the different organs, a discipline that may be called *biosemiotic medicine*.

In addition, the development of these interface subspecialties, which together would contribute to shape *biosemiotic medicine*, far from promoting a greater fragmentation of medical knowledge, would encourage its reunification precisely by reconnecting the knowledge fields corresponding to the different organs by focusing on the biosemiotic space connecting them instead of on the organs resulting from such dialogs.

Biosemiotic medicine: Towards a process-based medicine

Based on the famous experiments about the physiology of vision, Maturana et al.

demonstrated that the characteristics of perception were determined by the eye structure, not by the *outside world* object. The object becomes the stimulus necessary to trigger the perceptual phenomenon, and the reality of its existence makes visualization become a perception, not a hallucination (perception without object). However, perception is actually a false representation of the object, an explanatory argument developed by the observer as a result of structural determinism. Therefore, perception cannot be distinguished from illusion, because perception depends on the structural characteristics and internal correlations of the observer's nervous system rather than on the object's own characteristics.¹⁴

Based on the preceding, contemporary epistemology states that the ultimate reality is made up of a continuous flow (dialog) of Mendeléyev's periodic table elements, which become aggregated and disaggregated in an eternal evolution; and the human mind skillfully reduces such chaotic complexity to a comprehensible set of forms (symbols) and linguistic categories (signs). This demonstrates that there is no reality made up of forms and ideas (Platonism), but rather that it corresponds to human mind constructs (phenomena) developed based on its structural determinism grounded on the primordial magma of dancing elements (reversal of Platonism).

Based on the preceding, it should be noted that, between the symbolic forms and linguistic categories outlined by the human mind, which allow it to establish a representation (map) of reality, there is always a blind spot (foggy interstice) where there is no representation and, therefore, no interpretation.^{15,16} Such phenomenon, extrapolated to the field of medicine, demonstrates that the disease model, based on the anatomical-physiological (structural) perspective, does not take the biosemiotic aspect of pathogenesis into consideration, because, actually, disease is the result (effect) of a pathological dialog (biosemiotic space) established among body organs (biological space) in an early manner, i.e., a pathological dialog prior to the onset of structural damage. In this way, the involvement of the biosemiotic space precedes the involvement of the biological space because, actually, the latter is the result of the former; in other words, the biosemiotic process leads to a different process with a lower rate and a greater density that is the biological process.

This means that *biosemiotic medicine*, i.e., not based on diseased organs (biological space) but on the preceding pathological dialogs (biosemiotic space), would allow to go from the current effect-based model (diseased organ-based medicine) to a process-based model (biosemiotic medicine). The latter, which is based on processes, may be able to detect the presence of pathological biosemiotics (pathogenesis) in an early manner (before the onset of structural damage) and ensure its recomposition and redirection towards normal biosemiotics (*salutogenesis*). In order to establish such medicine model (biosemiotic medicine) in the future, it is critical to develop interface specialties as well as new contributions from biosemiotics and, above all, endosemiotics.

Therefore, just like the anatomical model of body compartments defined by Claude Bernard (19th century) allowed for a better interpretation and treatment of electrolyte imbalances, which was not possible with the classical anatomical model developed by Vesalius (16th century), the biosemiotic medicine model would be the *biosemiotic space model*, and would focus on the semiosis established within and among the different body levels.^{8,17} Such new model would encourage the development of a deeper understanding of how *salutogenic* and pathogenic circuits function, and would give rise to a medicine that would promote the early diagnosis and management of disease processes (biosemiotic medicine) and would attempt to neutralize such processes by working at the biosemiotic space level before they become patent in the biological space (conventional disease).

CONCLUSION

The development of subspecialties focused on the study of the biosemiotic spaces that exist at the multiple body levels may give rise to a new process-based medicine or biosemiotic medicine, with the subsequent advantage of an early disease diagnosis and management. ■

Acknowledgments

I would like to thank Henry González-Torres, MSc, for his valuable collaboration reviewing this article.

REFERENCES

1. Barbieri M. Introduction to biosemiotics: The new biological synthesis. Dordrecht: Springer; 2007.
2. Brentari C. Jakob von Uexküll: The discovery of the Umwelt between biosemiotics and theoretical biology. Dordrecht: Springer; 2015.

3. Favareau D. Essential readings in biosemiotics. Dordrecht: Springer; 2010.
4. Romanini V, Fernández E (eds.). *Peirce and biosemiotics: A guess at the riddle of life*. Dordrecht: Springer; 2014.
5. Barbieri M. Biosemiotics: a new understanding of life. *Naturwissenschaften*. 2008; 95(7):577-99.
6. Adiguzel Y. Biophysical and biological perspective in biosemiotics. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016; 121(3):245-54.
7. Brier S. Can biosemiotics be a "science" if its purpose is to be a bridge between the natural, social and human sciences? *Prog Biophys Mol Biol*. 2015; 119(3):576-87.
8. Sharov AA. Evolutionary biosemiotics and multilevel construction networks. *Biosemiotics*. 2016; 9(3):399-416.
9. Lambert T. *Diccionario de los dioses y mitos del Antiguo Egipto*. Barcelona: Océano; 2003.
10. Saussure F. *Curso de lingüística general*. Buenos Aires: Losada; 2009.
11. Kull K. Semiosis stems from logical incompatibility in organic nature: Why biophysics does not see meaning, while biosemiotics does. *Prog Biophys Mol Biol*. 2015; 119(3):616-21.
12. Domenech P, Perez T, Saldarini A, Uad P, et al. Kidney-lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49(7):1211-5.
13. Capalbo O, Giuliani S, Ferrero-Fernández A, Casciato P, et al. Kidney-liver pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *Int Urol Nephrol*. 2019; 51(12):2203-7.
14. Maturana-Romesin H, Varela GF. *El árbol del conocimiento: Las bases biológicas del entendimiento humano*. Santiago de Chile: Lumen; 2003.
15. Garagalza Arrizabalaga L. *El sentido de la hermenéutica: La articulación simbólica del mundo*. Barcelona: Anthropos; 2014.
16. Musso CG. Epistemología de la introspección: la clave de la investigación científica. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(6):357-9.
17. Kosoy M, Kosoy R. Complexity and biosemiotics in evolutionary ecology of zoonotic infectious agents. *Evol Appl*. 2017; 11(4):394-403.

El paciente pediátrico crítico con COVID-19. Puesta al día

Critically-ill pediatric patients with COVID-19. An update

Dr. Pedro Taffarel^a y Dr. Facundo Jorro Barón^a

RESUMEN

La pandemia por COVID-19 ha acaparado la atención mundial. Los distintos países se esfuerzan en optimizar recursos y brindar tratamientos efectivos en la medida que estos son avalados por la evidencia, con un ritmo de producción acorde a la urgencia. En el ámbito pediátrico, el COVID-19 acarrea una baja tasa de gravedad, en comparación con la población adulta. Un 6 % de los casos presentan una evolución grave, que se observa en los pacientes menores de 1 año de edad y/o con patologías subyacentes.

Los enfoques terapéuticos en los pacientes pediátricos con COVID-19 no están claros. La escasa casuística en pediatría dificulta realizar recomendaciones en el paciente crítico que estén sustentadas en la evidencia. Esta revisión tiene como objetivo resumir las distintas publicaciones existentes sobre el curso de esta enfermedad y su tratamiento en los pacientes pediátricos críticamente enfermos.

Palabras clave: COVID-19, enfermedad crítica, pediatría, SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo grave.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e454>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e454>

Cómo citar: Taffarel P, Jorro Barón F. El paciente pediátrico crítico con COVID-19. Puesta al día. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):e454-e462.

a. Servicio de Terapia Intensiva del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde (HGNPE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Pedro Taffarel:
pedrotaffarel@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-5-2020
Aceptado: 10-6-2020

INTRODUCCIÓN

Como en toda pandemia, la población pediátrica es pasible de ser infectada por coronavirus tipo 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés); sin embargo, su gravedad impresionaría ser menor en comparación con la de la población adulta.¹ La incidencia oscila entre el 1,3 % y el 12 %, de acuerdo con el país o región analizada, y la gravedad, definida por la dificultad respiratoria e hipoxemia, fue del 5,2 % en la mayor

serie publicada (N = 2143), en la que el 0,6 % evolucionó a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla múltiple de órganos.²

La mortalidad en las distintas series pediátricas reportadas al momento de la redacción de este manuscrito es de entre el 0,1 % y el 5,9 % de los casos que requieren hospitalización.³⁻⁹ En la Argentina, se han presentado el 75 % de los casos con síntomas leves, y el 22,1 %, moderados (que incluyen síntomas como taquipnea, tiraje, neumonía, malestar general, dolor torácico, disnea, rechazo del alimento). Solo tres pacientes reportaron síntomas considerados graves; ninguno requirió ventilación mecánica (VM) y no se registraron muertes.¹⁰ También se han observado coinfecciones virales en hasta dos tercios de los casos.¹¹

La escasa casuística en pediatría dificulta realizar recomendaciones en el paciente crítico que estén sustentadas en evidencia robusta; por lo tanto, estas resultan de la conjunción de distintas fuentes bibliográficas, derivadas, en su mayoría, de pacientes adultos, o bien guías/protocolos institucionales. Como ejemplo, se mencionan las recomendaciones *Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference - Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference* (PALICC-PEMVECC).^{12,13} La inmediata necesidad de dar respuesta a la actual situación pandémica requiere conductas que tengan en cuenta la disponibilidad de recursos, el advenimiento de la epidemiología estacionaria, el riesgo del personal a la exposición, terapéuticas adecuadas, etc.

Presentación clínica y estratificación de gravedad

Se desconoce el porqué de la menor susceptibilidad de los niños a la enfermedad por COVID-19 en relación con los adultos. Una explicación sería la menor expresión del gen de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) en el epitelio nasal, que actúa como receptor y puerta de entrada del SARS-CoV-2.¹⁴ Se sugiere también una respuesta policlonal temprana de células B con la producción de cantidades sustanciales de plasmablastos, principalmente, de isotipo IgM. Esta respuesta no se observa en los adultos con enfermedad grave (que tienen un agotamiento del compartimento de células B). Por lo tanto, la respuesta inmune del niño podría tener la doble función de ejercer protección y reducir el daño tisular mediado por el sistema inmune, en particular, en el parénquima pulmonar.¹⁵

Dong et al.,⁴ definen la gravedad de la afección por COVID-19 en función de las características clínicas, las pruebas de laboratorio y la radiografía de tórax, y sus criterios de diagnósticos son los siguientes:

- 1. Asintomática:** sin síntoma ni signo clínico y radiografía de tórax normal.
- 2. Leve:** síntomas de infección aguda del tracto respiratorio superior, que incluyen fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal y estornudos, asociados o no a síntomas gastrointestinales. El examen físico muestra congestión faríngea.
- 3. Moderada:** con neumonía, fiebre y tos frecuente (seca, seguida de tos productiva), algunos pueden tener sibilancias, pero no

hipoxemia franca (saturación de oxígeno periférica $-SpO_2- > 92 \%$), y anomalías auscultatorias. Algunos casos pueden ser asintomáticos, pero la tomografía computada (TC) de tórax es patológica.

- 4. Grave:** los síntomas respiratorios tempranos (fiebre y tos) pueden ir acompañados de síntomas gastrointestinales (diarrea). La enfermedad progresa alrededor de 1 semana con disnea y cianosis central. La SpO_2 es inferior al 92 %.
- 5. Crítica:** progresión rápida al SDRA y los pacientes también pueden presentar *shock*, encefalopatía, lesión miocárdica o insuficiencia cardíaca, trastorno de la coagulación y lesión renal aguda.

En las últimas semanas, han surgido casos en pacientes pediátricos de presentación similar a un síndrome de *shock* tóxico o enfermedad de Kawasaki, con serologías que evidencian una posible infección por SARS-CoV-2 previa. Se observa la elevación de glóbulos blancos, plaquetas, proteína c reactiva y enzimas hepáticas, sin alteración de la ferritina, troponina y dímero-D.^{16,17} La evolución tórpida se presenta esporádicamente y con una baja letalidad; así lo reflejan las distintas series pediátricas analizadas (Tabla 1).

Cuando se consideran solo los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), la tasa de mortalidad asciende al 5,5 %, como se desprende de los registros en línea administrados por Virtual PICU Systems, de los cuales cerca de un 30 % tienen más de 18 años.¹⁸ Existen dos publicaciones que

Tabla 1. Pacientes graves con COVID-19. Series pediátricas

Autor	Número de pacientes	Grave/crítico % (N)	Soporte ventilatorio			Muerte % (N)
			CAFO	VNI	ARMi	
Parri et al. ³	67 (hospitalizados de 100 totales)	4,7 (3)	3	1	1	1,5 (1)
Dong et al. ⁴	731 (confirmados de 2143 sospechosos)	2,8 (21)	NE	NE	NE	0,1 (1)
Lu et al. ⁵	171	1,7 (3)	NE	NE	3	0,6 (1)
Castagnoli et al. ⁶	1065 (en 18 trabajos)	0,2 (2)	NE	NE	1	0,1 (1)
CDC COVID-19 Response Team ⁷	147 (hospitalizados de 2572 totales)	10 (15)	NE	NE	NE	0,1 (3)
Shekerdemian et al. ⁸	48 (en 46 UCIP de EE. UU.)	100 (48)	11	4	18	4,2 (2)
González- Dambrauskas et al. ⁹	17 (10 UCIP de Chile, Colombia, Italia, España y EE. UU.)	100 (17)	7	4	8	5,9 (1)
Total	2246					0,45 (10)

NE: no específica; CAFO: cánula de alto flujo; VNI: ventilación no invasiva; ARMi: asistencia respiratoria mecánica invasiva; UCIP: unidades de cuidados intensivos pediátricos.

involucran a pacientes pediátricos ingresados en UCIP. La serie de Shekerdeman (N = 48) presenta una alta incidencia de comorbilidades preexistentes (el 83 %), con una mortalidad del 4,2 %. En relación con el tratamiento instaurado, el 38 % de los pacientes requirieron VM invasiva y oxigenación por membrana extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation; ECMO*, por sus siglas en inglés) en 1 caso; el 61 % recibió terapias dirigidas, solas o combinadas, entre ellas, hidroxycloquinina (sola o asociada con azitromicina), remdesivir, tocilizumab y plasma de convaleciente.⁸ La otra serie pertenece a González-Dambrauska⁹ (N = 17), quien refleja comorbilidad en el 71 % de los casos, requerimiento de soporte ventilatorio en el 82 % y mortalidad del 5,9 %.

Indicaciones de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Los pacientes con infección respiratoria aguda baja (IRAB) grave o con manifestaciones extrapulmonares asociadas a cuadros graves y/o que presenten un deterioro progresivo (Tabla 2).

Consideraciones fisiopatológicas y soporte ventilatorio

La afección respiratoria del COVID-19 en la población adulta se caracteriza por hipoxemia marcada, con una mecánica respiratoria relativamente buena, en la que se pueden distinguir dos formas de presentación:

1. Fenotipo L: presentación que ocurre con un sistema respiratorio con buena *compliance*, en la que el volumen pulmonar es alto, la

TABLA 2. Cuadros clínicos del paciente pediátrico crítico con COVID-19

Neumonía grave	<p>Tos o dificultad para respirar, más, al menos, uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cianosis central o $\text{SatO}_2 < 92\%$. • Dificultad respiratoria grave: quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción torácica grave o disociación toracoabdominal. • Incapacidad o dificultad para la alimentación. • Alteración del estado mental, letargo o pérdida de conocimiento o convulsiones. • Taquipnea grave (en respiraciones/min) < 2 meses: ≥ 60; 2-11 meses: ≥ 50; 1-5 años: ≥ 40. • Gasometría arterial: $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg. <p>El diagnóstico es clínico; las imágenes de radiografía de tórax pueden excluir complicaciones (atelectasias, infiltrados, derrame).</p>
Otras manifestaciones asociadas a cuadros graves	Trastornos de la coagulación, daño miocárdico, disfunción gastrointestinal, elevación de enzimas hepáticas y rabdomiólisis.
SDRA¹²	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de inicio: nuevo o empeoramiento del cuadro en los 10 días previos. • Radiografía de tórax, TC o ecografía: nuevo(s) infiltrado(s) uni-/bilaterales compatibles con afectación aguda del parénquima pulmonar. • Edema pulmonar: insuficiencia respiratoria en ausencia de otra etiología, como falla cardíaca (descartada por ecocardiografía) o sobrecarga de volumen. • Oxigenación (<i>OI</i>: índice de oxigenación; <i>OSI</i>: índice de oxigenación usando SpO_2): VNI bilevel o <i>CPAP</i> ≥ 5 cmH₂O a través de una máscara facial completa: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg o $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$. - SDRA leve (ventilación invasiva): $4 \leq \text{OI} < 8$; $5 \leq \text{OSI} < 7,5$. - SDRA moderado (ventilación invasiva): $8 \leq \text{OI} < 16$; $7,5 \leq \text{OSI} < 12,3$. - SDRA grave (ventilación invasiva): $\text{OI} \geq 16$, $\text{OSI} \geq 12,3$.
Sepsis⁴⁸	<p>Infección sospechada o comprobada y ≥ 2 criterios de SIRS, de los cuales uno debe ser temperatura anormal o recuento leucocitario anormal (los otros 2 criterios son taquipnea y taquicardia o bradicardia en < 1 año). Es grave si presenta disfunción cardiovascular, SDRA o ≥ 2 disfunciones del resto de órganos.</p>
Shock séptico⁴⁸	<p>Cualquier hipotensión ($\text{PAS} < \text{percentil } 5 \text{ o } > 2 \text{ DE}$ por debajo de lo normal para la edad) o 2-3 de los siguientes: estado mental alterado; taquicardia o bradicardia ($\text{FC} < 90$ lpm o > 160 lpm en lactantes y $\text{FC} < 70$ lpm o < 50 lpm en niños); relleno capilar lento (> 2 segundos) o vasodilatación caliente con pulsos conservados; taquipnea; piel moteada o erupción petequeal o purpúrica; lactato aumentado, oliguria, hipertermia o hipotermia.</p>

SatO₂: saturación de oxígeno; PaO₂: presión de oxígeno arterial; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; TC: tomografía computada; SpO₂: saturación de oxígeno periférica; VNI: soporte ventilatorio no invasivo; CPAP: presión positiva continua de la vía aérea; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; PAS: presión arterial sistólica; DE: desvío estándar; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto.

capacidad de reclutamiento es mínima y la hipoxemia es consecuencia de la pérdida del tono vasomotor y de la vasoconstricción refleja (vasoplejía) y consecuente alteración de la ventilación/perfusión (V/Q).

2. Fenotipo H: posiblemente, sea una progresión del anterior, en pacientes expuestos a daño inducido (esfuerzo respiratorio desmedido), que se comporta como un SDRA más típico, con baja *compliance*.^{19,20}

De esta interpretación surgen distintas recomendaciones sustentadas en la fisiopatología:

- Dado que la VM invasiva no constituye un tratamiento en sí mismo, no debe instaurarse solo por la hipoxemia, y el deterioro del sensorio es un parámetro por el cual guiarse.²¹
- Dado que, en la progresión de los fenotipos descritos, el soporte no invasivo prolongado con esfuerzo respiratorio desmedido puede ser una causa que induzca al daño pulmonar, se debe contar con un estricto criterio de falla a fin de no perpetuar el tratamiento e iniciar soporte invasivo.¹⁹
- Instaurado el soporte invasivo, se debe intentar diferenciar entre ambas formas de presentación midiendo o estimando la *compliance* pulmonar, lo cual orientará al tipo de soporte ventilatorio por elegir.^{19,10}

Si bien se desconoce si estos modelos fisiopatológicos se reproducen en pediatría, deben estar en el marco de la interpretación a fin de optimizar cómo y cuándo aplicar el soporte ventilatorio.

Soporte ventilatorio no invasivo

La cánula nasal de alto flujo de oxígeno (CAFO) y la ventilación no invasiva (VNI) demostraron beneficios en la población adulta,^{22,23} aunque aumentan el riesgo de transmisión y contagio como consecuencia de la alta aerosolización de partículas virales que pueden generar, así como el eventual retraso en la asistencia invasiva. Sin embargo, estos riesgos deben sopesarse con la morbilidad agregada por una terapéutica más agresiva.

La aerosolización generada en CAFO y presión positiva continua de la vía aérea (*continuous positive airway pressure*; CPAP, por sus siglas en inglés) será limitada siempre y cuando exista un buen ajuste de la interfaz. Sin embargo, puede ocurrir una fuga de aire exhalado lateralmente a más de 60 cm cuando se produce una desconexión de la CAFO entre la tubuladura y la interfaz.²⁴ En un estudio realizado en adultos sanos, no hubo

aerosolización de partículas entre 10 nm y 500 nm, cuando se utilizó cánula nasal, máscara sin dispositivo de reinhalación o CAFO calentada.²⁵

La evaluación de la respuesta al soporte no invasivo instaurado se basa en parámetros de oxigenación, SpO₂/fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) –SaFi– e índice de saturación de O₂ (*oxygen saturation index*; OSI, por sus siglas en inglés). Se recomienda la CPAP o VNI como método de primera línea en lugar de la CAFO, en los pacientes con SaFi > 221 y < 264.²⁶ La CAFO con una máscara quirúrgica arriba de la cara del paciente o con una caja de acrílico protectora u otro dispositivo que minimice la dispersión de aerosoles podría ser una práctica razonable que podría beneficiar a los pacientes con COVID-19 hipoxémicos y evitar la intubación.²⁷

Se sugiere aplicar VNI con interfase tipo máscara oronasal o *total face* para minimizar fugas. Si es posible, se utilizará un circuito de doble rama (si es de una sola rama, debe colocarse un filtro antes del sitio de fuga -válvula *whisper*-) y filtros *High Efficiency Particulate Air* (HEPA) en rama espiratoria (en ambas ramas si toma aire del ambiente). Siempre se debe humidificar el circuito de VNI, ya sea de forma pasiva (filtro HME por las siglas de *Heat and Moisture Exchanger*) o activa. Es deseable realizar la VNI en una habitación con presión negativa y, si no es posible, en aislamiento o, al menos, con considerable separación entre pacientes. Si no hay mejoría en la oxigenación en 30-60 minutos (saturación de oxígeno -SatO₂- 92-97 % con FiO₂ < 0,4) y una disminución del esfuerzo/frecuencia respiratoria, no se debe retrasar la escalada en el tratamiento de soporte ventilatorio.

Intubación y ventilación mecánica invasiva

La intubación endotraqueal debe realizarse tan pronto como sea posible para pacientes con tendencia al empeoramiento de la SaFi, progresión de la dificultad respiratoria, alta concentración (> 60 %) de oxígeno en CAFO/VNI, alteración del sensorio o disfunción múltiple de órganos. Se debe utilizar una lista de chequeo para la intubación²⁸ (Tabla 3).

Durante la intubación endotraqueal, se podría considerar el uso de una caja de acrílico como protección adicional al equipo de protección personal (EPP) estándar y abandonarla si la vía aérea resulta difícil.²⁹

La ventilación debe ser guiada por las recomendaciones PALICC¹² (véase el algoritmo, Figura 1). Se recomienda iniciar con presión positiva al final de la espiración (*positive end-*

expiratory pressure; PEEP, por sus siglas en inglés) alrededor de 10 cmH₂O. Puede ser necesario incrementar la PEEP ante la hipoxemia y se recomiendan las estrategias de alta PEEP para la FiO₂ titulada FiO₂ para mantener SpO₂ del 92-96 % (con enfermedad grave, del 88-92 %); e hipercapnia permisiva (pH > 7,20). Se debe considerar el uso precoz de decúbito prono (12-18 horas diarias)³¹ y agentes bloqueantes neuromusculares (ABN) en SDRA moderado-grave (presión de oxígeno arterial -PaO₂-/FiO₂ < 150; índice de oxigenación (IO) ≥ 12; OSI ≥ 10, por 24-48 horas. Se debe discontinuar la pronación cuando la PaO₂/FiO₂ sea ≥ 150.

Hipoxemia refractaria y tratamiento

Frente a un paciente que persiste con hipoxemia, se impone determinar la *compliance* pulmonar a fin de determinar la estrategia ventilatoria, según el tipo de presentación clínica propuesta por Gattinoni. Existen distintas maneras de observar frente a qué tipo de pulmón se está (reclutable o no). La TAC no es una opción fácil de realizar, dado el riesgo de traslado y transmisión. La radiografía de tórax hiperinsuflada y/o con bajo flujo pulmonar es un extremo de la variable. La ecografía pulmonar requiere de un equipo entrenado; la determinación de la *compliance*, de un *software* adaptado. Sin embargo, se puede contar con parámetros clínicos y de monitoreo al pie de la

cama; así, los aumentos del valor de la PEEP en un pulmón no reclutable suelen generar caídas de la tensión arterial media (TAM) y del gasto cardíaco observado por saturación venosa central de oxígeno (SvO₂), aumento del espacio muerto (VD/VT) y aumento de la presión de conducción. Otra opción de reciente difusión es la determinación del índice de reclutamiento³² (véase el algoritmo, Figura 1).

La ventilación de alta frecuencia oscilatoria frente a la hipoxemia refractaria y *compliance* baja puede ser considerada. Se debe agregar un sistema de filtro bacteriano/viral a la rama espiratoria del circuito para minimizar el riesgo de contaminación por aerosoles cuando se utilizan dispositivos con fuga libre (ventilador Sensor-Medics). Se debe considerar la ECMO si la hipoxemia refractaria persiste a pesar de todas las medidas utilizadas, pero hay que tener en cuenta que no es una terapia que deba indicarse en primera línea cuando todos los recursos se extiendan en una pandemia.³³

Frente a la hipoxemia refractaria, se debe considerar la existencia de embolia pulmonar observable mediante angiotomografía axial computada de tórax, consecuencia de un trastorno de hipercoagulabilidad, activación endotelial a expensas de un aumento en las citocinas proinflamatorias. Frente a esta presunción, se impone el dosaje de dímero-D e IL-6, así como evaluar la anticoagulación.^{34,35}

TABLA 3. Procedimiento de intubación endotraqueal

Lista de verificación para intubación
Planifique con anticipación
1) Asegúrese de haber practicado ponerse y quitarse el EPP, y tener un compañero que revise el procedimiento.
2) Asigne tareas: intubador (más experimentado con vías aéreas). Minimice el personal en la habitación (máximo de 3 personas).
3) Sala de presión negativa, si está disponible.
4) Establezca una estrategia clara para la comunicación.
Intubación
1) Colóquese el EPP.
2) Establezca el monitoreo, acceso intravenoso, equipo de intubación (considere videolaringoscopia, si está disponible), filtro HME entre mascarilla y bolsa.
3) Preoxigene de 3 a 5 minutos.
4) Plan para la inducción de SIR, minimice el uso de bolsa autoinflable para la ventilación.
5) Intube y confirme (evite el uso del estetoscopio; use EtCO ₂ y el examen del tórax).
6) Conecte al ventilador, con succión en línea.
7) Limpie las superficies relevantes.
8) El equipo desechable debe eliminarse siguiendo el protocolo hospitalario.
9) Se debe asegurar la retirada adecuada del EPP, monitoreada por un compañero.

EPP: equipo de protección personal; Filtros HME: intercambiadores de calor y humedad; EtCO₂: CO₂ al final de la espiración; SIR: secuencia rápida de intubación.

Modificado de *Paediatric Intensive Care Society UK: Paediatric Critical Care Coronavirus Disease 2019 Guidance*.²⁸

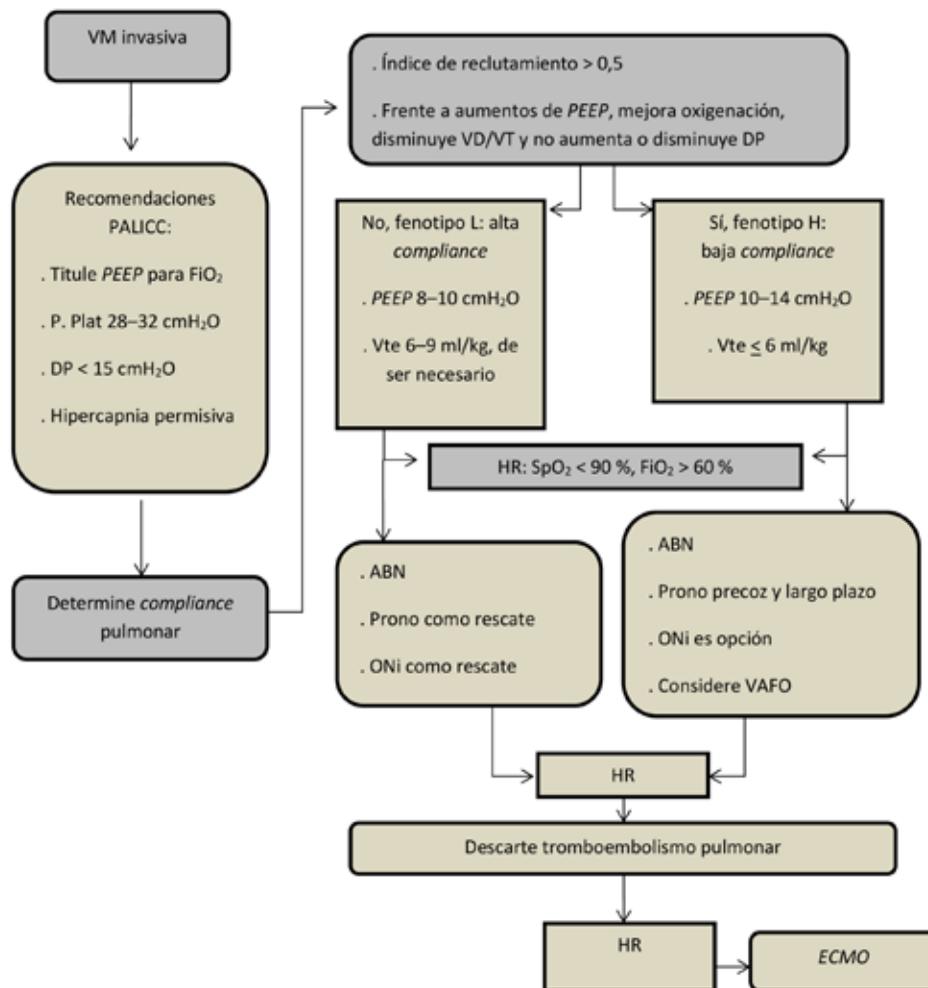
Precauciones con el paciente con ventilación mecánica

Todo el personal que ingrese a la habitación de un paciente que está confirmado o se sospecha que padece COVID-19 debe tener EPP adecuado. Paralelamente, se recomienda colocar un filtro entre la bolsa autoinflable y la máscara o la vía aérea artificial.³⁶ En aquellos pacientes con tubo endotraqueal (TET), es deseable mantener la presión del balón entre 25 y 30 cmH₂O (1 cmH₂O = 0,098 kPa). Se recomienda minimizar las desconexiones del TET y el uso de aspiración cerrada en línea, cuyo dispositivo debe ser cambiado 1 vez por semana. Se sugiere utilizar

los circuitos de alambre calentado de doble rama, que solo se cambiarán ante la presencia de suciedad visible.³⁶ La humidificación activa, con calentador y filtro bacteriano/viral en ambas salidas, puede correr el riesgo de contaminación por aerosoles, mientras que la humidificación pasiva, con un filtro HME en el extremo distal, requiere cambio cada 24 horas.²⁶ Cuando sea necesario desconectar al paciente del ventilador, se recomienda dejar que realice una espiración completa con el ventilador en *stand-by* y, si no se encuentra tratado con ABN, *clampear* el TET antes de la desconexión.

Para los pacientes que necesitan soporte

FIGURA 1. Algoritmo del soporte ventilatorio invasivo en pacientes pediátricos con COVID-19



VM: ventilación mecánica; PEEP: presión espiratoria al final de la espiración; P. Plat: presión meseta; DP: presión de conducción; VD/VT: espacio muerto; Vte: volumen *tidal* espirado; HR: hipoxemia refractaria; ONi: óxido nítrico inhalatorio; ABN: agentes bloqueantes neuromusculares; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria.

Fuente propia.

respiratorio durante el transporte, se debe colocar un filtro HME entre el ventilador y el paciente. Las secreciones resultantes de las aspiraciones deben ser recogidas en los vasos cerrados que se utilizan en los procedimientos quirúrgicos. Estos tienen mayor capacidad de almacenamiento y son descartables.

Para los pacientes que necesitan terapia con aerosoles, se recomienda el inhalador de dosis medida con espaciador para pacientes con respiración espontánea; mientras que el nebulizador de malla vibratoria se recomienda para pacientes ventilados. Será necesario colocar un filtro adicional en el puerto de ventilación espiratorio durante la nebulización. No se recomienda la kinesioterapia torácica de rutina ni los dispositivos para ayudar a la tos (*cough-assist*).³⁶

Desvinculación de la ventilación mecánica

La extubación debe realizarse si se considera que el paciente no va a requerir soporte no invasivo de rescate. Se recomienda realizar una prueba de respiración espontánea con CPAP y/o presión de soporte no superior a 5 cmH₂O, evitando la pieza en T. Cuando los pacientes traqueostomizados son destetados del ventilador, se deben usar filtros HME. La terapia innecesaria de higiene bronquial debe ser evitada.³⁶ Las precauciones para evitar la dispersión de aerosoles son esenciales durante la extubación, por lo que es una opción recurrir a dispositivos como cajas de acrílicos, láminas de plástico, etc. Si, después de la extubación, sobreviene el aumento del trabajo respiratorio, pueden considerarse soportes no invasivos.

Tratamiento farmacológico^{26,31,37-40}

Corticosteroides: No se recomienda su administración para el tratamiento de la neumonía viral fuera de los ensayos clínicos. No se han demostrado beneficios y, tal vez, existen posibles daños relacionados con su uso.

Tratamiento antiviral: No hay evidencia actual para recomendar un tratamiento anti-COVID-19 específico. Las opciones disponibles provienen de las experiencias de tratar el SARS, síndrome respiratorio de Oriente Medio (*Middle East respiratory syndrome*; MERS, por sus siglas en inglés) y otros virus influenza.

- **Oseltamivir:** Solo se contempla en caso de coinfección con virus influenza, ya que los inhibidores de la neuraminidasa no actúan sobre el COVID-19.

- **Fabiravir y ribavirina:** Existen reportes de tratamientos combinados de fabiravir y oseltamivir en gripe grave que aceleran la recuperación, y ribavirina e interferón- α en SARS, pero no ha sido aclarada en estudios su utilidad en COVID-19.⁴⁰
- **Lopinavir/ritonavir:** No fue efectivo para COVID-19 en un estudio aleatorizado en adultos que no contó con suficiente tamaño muestral.⁴⁰ Algunos protocolos sugieren el empleo de proteasas en niños con patología de base e inmunodeprimidos con cualquier gravedad y en niños graves en UCIP. De utilizarse, se instaura en forma temprana, con consentimiento informado como tratamiento compasivo y por 14 días.
- **Remdesivir:** Existen dos estudios de correcto diseño en relación con su uso. Wang⁴¹ no evidenció un beneficio clínico, aunque los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron un tiempo hasta la mejoría clínica más corto que los que recibieron placebo. El estudio se suspendió tempranamente debido a mayores eventos adversos en el grupo de casos. Beige y col.,⁴² mostraron que la administración de remdesivir (carga y mantenimiento por 10 días) se asoció con menor cantidad de días necesarios para la recuperación y menor incidencia de infección del tracto respiratorio inferior, en pacientes adultos, sin mostrar mayor número de eventos adversos.
- **Hidroxiclороquina-clороquina:** Ambas drogas actúan bloqueando la ECA 2 receptora de membrana del SARS-CoV-2. Su uso se plantea en casos graves que requieren tratamiento en UCIP o en pacientes inmunodeprimidos con neumonías intersticiales. En un estudio multicéntrico recientemente publicado, estas drogas, asociadas o no a un macrólido, tuvieron mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria que los pacientes control, con un elevado número de arritmias ventriculares de nueva aparición.⁴³

Inmunoglobulinas intravenosas: Se han empleado en casos graves, pero su indicación y eficacia debe ser evaluada. Actualmente, no hay suficiente evidencia para indicar su uso.⁴⁴

Plasma de pacientes convalecientes: Un estudio piloto sugiere que su administración es segura, reduce la carga viral y puede mejorar los resultados clínicos.⁴⁵ Sin embargo, su uso solo podría administrarse como parte de un tratamiento compasivo o en el marco de ensayos clínicos debidamente regulados.

Otros tratamientos de sostén por considerar para ser instaurados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Shock séptico: Las guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis (Surviving Sepsis Campaign, SSC) para COVID-19 recomiendan una estrategia conservadora de fluidos, evitar los coloides y usar bajas dosis de esteroides en el shock refractario a las catecolaminas. En los niños, la adrenalina es el primer vasoactivo de elección para shock séptico.⁴⁶

Coinfecciones: Las coinfecciones bacterianas secundarias son comunes, por lo cual, frente a pacientes graves, debe considerarse el tratamiento antibiótico de amplio espectro.

Miocarditis: Se reportó una serie de 20 pacientes pediátricos con shock cardiogénico y elevación de troponina. El tratamiento incluyó sostén vasoactivo, inmunomoduladores (metilprednisolona y gammaglobulina) y soporte ventilatorio, con sobrevida del 100 %.⁴⁷

COMENTARIO/REFLEXIÓN

La infección por SARS-CoV-2 conforma una pandemia emergente, cuyo riesgo atribuible y gravedad en niños es, actualmente, difícil de precisar. La escasa casuística en pediatría atenta contra las recomendaciones basadas en evidencias fuertes. Se aguardan los resultados de estudios colaborativos internacionales que puedan ayudar a una mejor tipificación de la presentación, evolución y tratamiento adecuado. ■

REFERENCIAS

- Ong JSM, Tosoni A, Kim Y, Kissoon N, et al. Coronavirus Disease 2019 in Critically Ill Children: A Narrative Review of the Literature. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Apr 7. [Acceso: 20 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32265372>.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13):1239-42.
- Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020 May 1. [Acceso: 5 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2007617>.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020. [Acceso: 5 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf>.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020; 382:1663-5.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 22. [Acceso: 5 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2765169>.
- Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(14):422-6.
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr*. 2020 May 11. [Acceso: 5 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2766037>.
- González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, et al. Pediatric critical care and COVID19. *Pediatrics*. 2020:e20201766.
- Argentina. Ministerio de Salud. COVID-19. Actualización de la situación epidemiológica en pediatría. [Acceso: 5 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/20200430-actualizacion-situacion-epidemiologica-covid-19-pediatria.pdf>.
- Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. *Pediatrics*. 2020; 145(6):e20200834.
- Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: Proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16(5 Suppl 1):S51-60.
- Kneyber MCJ, De Luca D, Calderini E, Jarreau PH, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med*. 2017; 43(12):1764-80.
- Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 2020 May 20. [Acceso: 5 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766524>.
- Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, Piano Mortari E, et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(6):414-6.
- PICSUK. *Urgent alert*. Rising no of cases presenting to #PedsICU with multi-system hyperinflammatory state, overlapping features of toxic shock syndrome & atypical Kawasaki disease, bloods consistent with severe #COVID19 - seen in both #SARSCoV2 PCR +ve AND -ve. Please share widely. Twitter. 2020 Apr 26. [Acceso: 8 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://twitter.com/PICSociety/status/1254508725227982848/photo/1>.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10239):1771-8.
- VPS. COVID-19. Dashboard [Internet]. [Acceso: 5 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://covid19.myvps.org/>.
- Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020; 24(1):154.
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 [Acceso: 20 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2020/04/684_author-proof.pdf.
- Tobin MJ. Basing Respiratory Management of Coronavirus on Physiological Principles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr 13. [Acceso: 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/>

- doi/full/10.1164/rccm.202004-1076ED?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&.
22. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1):33.
 23. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1):37.
 24. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J*. 2019; 53(4):1802339.
 25. Iwashyna TJ, Boehman A, Capelcelatro J, Cohn AM, et al. Variation in Aerosol Production Across Oxygen Delivery Devices in Spontaneously Breathing Human Subjects. *medRxiv*. 2020. [Acceso: 7 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20066688v1.full.pdf>.
 26. European Society of Paediatric Neonatal Intensive Care. Practice recommendations for managing children with proven or suspected COVID-19. *ESPNIC*. [Acceso: 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://espnice-online.org/News/Latest-News/Practice-recommendations-for-managing-children-with-proven-or-suspected-COVID-19>.
 27. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J*. 2020 Apr 16. [Acceso: 20 de abril de 2020]. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00892-2020>.
 28. UPDATED PICS guidance on covid-19. 14 Mar 2020. Paediatric Intensive Care Society. [Acceso: 21 de abril de 2020]. Disponible en: <https://picsociety.uk/news/updated-pics-guidance-on-covid-19/>.
 29. Canelli R, Connor CW, Gonzalez M, Nozari A, et al. Barrier Enclosure during Endotracheal Intubation. *N Engl J Med*. 2020; 382:1957-8.
 30. Khemani RG, Parvathaneni K, Yehya N, Bhalla AK, et al. Positive end-expiratory pressure lower than the ards network protocol is associated with higher pediatric acute respiratory distress syndrome mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(1):77-89.
 31. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Geneva: WHO; 2020. [Acceso: 6 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
 32. Chen L, Del Sorbo L, Grieco DL, Junhasavasdikul D, et al. Potential for lung recruitment estimated by the recruitment-to-inflation ratio in acute respiratory distress syndrome a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(2):178-87.
 33. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients with COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*. 2020; 323(13):1245-6.
 34. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis*. 2020 [Acceso: 5 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(20\)30367-4.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(20)30367-4.pdf).
 35. Endeman H, Van der Zee P, Van Genderen ME, Van den Akker JPC, et al. Progressive respiratory failure in COVID-19: a hypothesis. *Lancet Infect Dis*. 2020. [Acceso: 5 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30366-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30366-2/fulltext).
 36. Respiratory Care Committee of Chinese Thoracic Society. [Expert Consensus on Preventing Nosocomial Transmission During Respiratory Care for Critically Ill Patients Infected by 2019 Novel Coronavirus Pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43(4):288-96.
 37. Asociación Española de Pediatría (AEP), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Extracto del Documento de Manejo Clínico del Ministerio de Sanidad. 15 de abril de 2020. [Acceso: 20 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2020/04/15_4-AEP-SEIP-SECIP-SEUP.-DOCUMENTO-DE-MANEJO-CLINICO-DEL-PACIENTE-PEDIAI%CC%80TRICO-Extracto-del-documento-del-Ministerio-Propuestas.pdf.
 38. Sundaram M, Ravikumar N, Bansal A, Nallasamy K, et al. Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) Infection: Part II - Respiratory Support in the Pediatric Intensive Care Unit in Resource-limited Settings. *Indian Pediatr*. 2020; 57(4):335-42.
 39. Ravikumar N, Nallasamy K, Bansal A, Angurana SK, et al. Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) Infection: Part I - Preparedness and Management in the Pediatric Intensive Care Unit in Resource-limited Settings. *Indian Pediatr*. 2020; 57(4):324-34.
 40. Li L, Li R, Wu Z, Yang X, et al. Therapeutic strategies for critically ill patients with COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1):45.
 41. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020; 395(10236):1569-78.
 42. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta A, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med*. 2020 May. [Acceso: 20 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed.
 43. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020 May 22. [Acceso: 10 de junio de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31180-6.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31180-6.pdf).
 44. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7(3):ofaa102.
 45. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020; 323(16):1582-9.
 46. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020; 16(5):854-7.
 47. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1):69.
 48. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020; 46(Suppl 1):10-67.

Critically-ill pediatric patients with COVID-19. An update

Pedro Taffarel, M.D.^a and Facundo Jorro Barón, M.D.^a

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has grabbed worldwide attention. The different national governments are making an effort to optimize resources and provide effective treatments inasmuch as they are supported by the evidence, at a rate of production in line with the pressing needs. In the field of pediatrics, COVID-19 has a low severity rate compared to the adult population. Approximately 6 % of cases present with a severe course, accounting for patients younger than 1 year and/or with underlying conditions. The therapeutic approach to pediatric patients with COVID-19 is unclear. The small number of pediatric cases hinders the possibility of making evidence-based recommendations for critically-ill patients. The objective of this review is to summarize the different current publications about the clinical course of COVID-19 and its management in critically-ill pediatric patients. **Key words:** COVID-19, critical disease, pediatrics, SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e454>

To cite: Taffarel P, Jorro Barón F. Critically-ill pediatric patients with COVID-19. An update. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):e454-e462.

INTRODUCTION

As in the case of any pandemic, the pediatric population may become infected with coronavirus type 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2); however, in their case, the disease appears to be less severe compared to the adult population.¹ The incidence of SARS-CoV-2 ranges between 1.3 % and 12 %, depending on the analyzed country or region, and severity, defined based on respiratory distress and hypoxemia, was 5.2 % in the largest published series (N = 2143), where 0.6 % of patients developed acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure.²

Mortality in the different pediatric series that had been reported to the

date of this article was between 0.1 % and 5.9 % among hospitalized cases.³⁻⁹ In Argentina, symptoms were mild in 75 % of patients and moderate in 22.1 % (including tachypnea, intercostal retraction, pneumonia, malaise, chest pain, dyspnea, food refusal). Only 3 patients reported severe symptoms; none required mechanical ventilation (MV) and no deaths were registered.¹⁰ Viral co-infections were also observed in up to two-thirds of cases.¹¹

The scarce number of pediatric cases hinders the possibility of making solid, evidence-based recommendations for critically-ill patients; therefore, they are the result of a combination of different bibliographic sources corresponding mostly to adult patients or institutional guidelines/protocols. For example, the recommendations made by the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference – Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PALICC-PEMVECC).^{12,13} The immediate need to respond to the current pandemic calls for behaviors that take into consideration resource availability, the advent of seasonal epidemics, the risk of staff exposure, adequate treatments, etc.

Clinical presentation and classification of severity

It is unknown why children are less susceptible to COVID-19 compared to adults. An explanation would be the lower angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) gene expression in the nasal epithelium, which works as a receptor and entry door for SARS-CoV-2.¹⁴ It has also been suggested that there is an early polyclonal B cell response and a production of substantial amounts

a. Department of Intensive Care of Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" (HGNPE), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address: Pedro Taffarel, M.D.: pedrotaffarel@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-8-2020
Accepted: 6-10-2020

of plasmablasts, mostly of the IgM isotype. This response has not been observed in adults with a severe course (whose B-cell compartment is depleted). Therefore, a child's immune response may play a double role: to protect and to reduce immune-mediated tissue damage, particularly, in the lung parenchyma.¹⁵

Dong et al.⁴ defined COVID-19 severity based on clinical characteristics, lab tests, and chest X-ray, and established the following diagnostic criteria:

Asymptomatic disease: no symptom or clinical sign and normal chest X-ray.

Mild disease: symptoms of acute upper respiratory tract infection, including fever, fatigue, myalgia, cough, sore throat, runny nose, and sneezing, in association or not with gastrointestinal symptoms. The physical examination shows pharyngeal congestion.

Moderate disease: pneumonia, fever, and frequent cough (ineffective cough, followed by productive cough), sometimes wheezing, but no clear hypoxemia (peripheral oxygen saturation [SpO₂] > 92 %), and auscultatory abnormalities. Some cases may be asymptomatic, but the chest computed tomography (CT) is pathological.

Severe disease: early respiratory symptoms (fever and cough) may be accompanied by gastrointestinal symptoms (diarrhea). The disease progresses over approximately 1 week with dyspnea and central cyanosis. SpO₂ is below 92 %.

Critical disease: rapid progression to ARDS;

patients may also develop shock, encephalopathy, myocardial injury or heart failure, coagulation disorder, and acute kidney injury.

In the past weeks, pediatric patients have presented with a condition similar to toxic shock or Kawasaki disease and a serology that evidenced a potential prior SARS-CoV-2 infection. Tests have shown high white blood cells, platelets, C-reactive protein, and liver enzymes, with no alterations in ferritin, troponin, and D-dimer.^{16,17} A torpid clinical course occurs occasionally with a low fatality rate, as described by the different pediatric series analyzed (Table 1).

When considering only patients admitted to the pediatric intensive care unit (PICU), the mortality rate increases to 5.5 %, as observed in the online registers of Virtual PICU Systems, where approximately 30 % of cases are older than 18 years.¹⁸ Two publications described pediatric patients admitted to the PICU. The patients in the series described by Shekerdeman (N = 48) had a high incidence of preexisting comorbidities (83 %), with a 4.2 % mortality. In relation to the treatment provided, 38 % of patients required invasive MV, with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in 1 case; 61 % received targeted therapies, alone or in combination, including hydroxychloroquine (alone or with azithromycin), remdesivir, tocilizumab, and convalescent plasma.⁸ The other series, by González-Dambrauskas⁹ (N = 17), showed that 71 % of cases had a comorbidity, 82 % required ventilatory support, and mortality was 5.9 %.

TABLE 1. Seriously-ill patients with COVID-19. Pediatric series

Author	Number of patients	Serious/critical % (N)	Ventilatory support			Death % (N)
			HFNC	NIV	IMV	
Parri et al. ³	67 (hospitalized out of 100 in total)	4.7 (3)	3	1	1	1.5 (1)
Dong et al. ⁴	731 (confirmed out of 2143 suspected cases)	2.8 (21)	NS	NS	NS	0.1 (1)
Lu et al. ⁵	171	1.7 (3)	NS	NS	3	0.6 (1)
Castagnoli et al. ⁶	1065 (from 18 studies)	0.2 (2)	NS	NS	1	0.1 (1)
CDC COVID-19 Response Team ⁷	147 (hospitalized out of 2572 in total)	10 (15)	NS	NS	NS	0.1 (3)
Shekerdeman et al. ⁸	48 (across 46 PICUs from the USA)	100 (48)	11	4	18	4.2 (2)
González-Dambrauskas et al. ⁹	17 (across 10 PICUs from Chile, Colombia, Italy, Spain, and USA)	100 (17)	7	4	8	5.9 (1)
Total	2246					0.45 (10)

NS: not specified; HFNC: high-flow nasal cannula; NIV: non-invasive ventilation; IMV: invasive mechanical ventilation; PICUs: pediatric intensive care units.

Indications for admission to the pediatric intensive care unit

Patients with severe acute lower respiratory tract infection (ALRTI) or extrapulmonary manifestations associated with severe conditions and/or progressive worsening (Table 2).

Pathophysiological considerations and ventilatory support

The respiratory condition caused by COVID-19 in the adult population is characterized by marked hypoxemia and relatively adequate respiratory mechanics, with two clinical presentations:

L phenotype: in this presentation, the respiratory system shows a good pulmonary compliance, where lung volume is high,

recruitability is minimal, and hypoxemia is the result of the loss of vasomotor tone and reflex vasoconstriction (vasoplegia), with the subsequent alteration of the ventilation/perfusion ratio (V/Q).

H phenotype: it is possibly a progression of the L type in patients exposed to induced damage (excessive respiratory effort) and behaves more like typical ARDS and shows low pulmonary compliance.^{19,20}

According to this interpretation, different recommendations were made based on pathophysiology:

Since invasive MV is not a treatment itself, it should not be started due to hypoxemia alone; an impaired sensorium is the guiding parameter.²¹

TABLE 2. Clinical conditions of critically-ill pediatric patients with COVID-19

Severe pneumonia	<p>Cough or respiratory distress, plus at least 1 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Central cyanosis or $\text{SatO}_2 < 92\%$. • Severe respiratory distress: grunting, nasal flaring, suprasternal retractions, severe chest retraction or thoracoabdominal dissociation. • Inability or difficulty feeding. • Altered mental status, lethargy or loss of consciousness or seizures. • Severe tachypnea (breaths/min) < 2 months: ≥ 60; 2-11 months: ≥ 50; 1-5 years: ≥ 40. • Blood gases: $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg. <p>Diagnosis is made clinically; chest X-rays may rule out complications (atelectasis, infiltrates, effusion).</p>
Other manifestations associated with severe conditions	Coagulation disorders, myocardial damage, gastrointestinal dysfunction, high liver enzymes, and rhabdomyolysis.
ARDS¹²	<ul style="list-style-type: none"> • Onset time: new or worsening condition in the 10 previous days. • Chest X-ray, CT or ultrasound: new single/bilateral infiltrate(s) compatible with acute involvement of lung parenchyma. • Lung edema: respiratory insufficiency in the absence of other etiology, such as heart failure (ruled out by ultrasound) or volume overload. • Oxygenation (OI: oxygenation index; OSI: oxygenation index using SpO_2): Bilevel NIV or CPAP ≥ 5 cmH_2O through a full face mask: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg or $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$. - Mild ARDS (invasive ventilation): $4 \leq \text{OI} < 8$; $5 \leq \text{OSI} < 7.5$. - Moderate ARDS (invasive ventilation): $8 \leq \text{OI} < 16$; $7.5 \leq \text{OSI} < 12.3$. - Severe ARDS (invasive ventilation): $\text{OI} \geq 16$, $\text{OSI} \geq 12.3$.
Sepsis⁴⁸	Suspected or confirmed infection and ≥ 2 SIRS criteria, one of which should be abnormal temperature or abnormal leukocyte count (the other 2 criteria are tachypnea and tachycardia or bradycardia in patients < 1 year old). Sepsis is considered severe if it occurs with cardiovascular dysfunction, ARDS or organ dysfunction in ≥ 2 of the remaining organs.
Septic shock⁴⁸	Any type of hypotension ($\text{SBP} < 5$ th percentile or > 2 SD below the normal value for age) or 2-3 of the following criteria: altered mental status; tachycardia or bradycardia ($\text{HR} < 90$ bpm or > 160 bpm in infants and $\text{HR} < 70$ bpm or < 50 bpm in children); slow capillary refill (> 2 seconds) or warm vasodilation and preserved pulses; tachypnea; mottled skin or petechiae or purpura; increased lactate, oliguria, hyperthermia or hypothermia.

SatO_2 : oxygen saturation; PaO_2 : oxygen pressure in arterial blood; PaCO_2 : partial pressure of carbon dioxide in arterial blood; ARDS: acute respiratory distress syndrome; CT: computed tomography; SpO_2 : peripheral oxygen saturation; NIV: non-invasive ventilation; CPAP: continuous positive airway pressure; FiO_2 : fraction of inspired oxygen; SIRS: systemic inflammatory response syndrome; SBP: systolic blood pressure; SD: standard deviation; HR: heart rate; bpm: beats per minute.

Since, in the progression of the phenotypes described above, prolonged non-invasive ventilatory support with excessive respiratory effort may be a cause of pulmonary damage, a strict failure criterion should be implemented so that treatment is not extended and invasive support can be initiated.¹⁹

Once invasive support is started, an attempt should be made to establish the corresponding type of presentation by measuring or estimating pulmonary compliance, which will help to choose the type of ventilatory support.^{19,10}

Although it is unknown whether these pathophysiological models can be reproduced in pediatrics, they should be considered during the interpretation of the condition in order to improve how and when to provide ventilatory support.

Non-invasive ventilatory support

High-flow nasal cannulas (HFNC) and non-invasive ventilation (NIV) have demonstrated to be beneficial in the adult population,^{22,23} although they increase the risk for transmission and infection as a result of high viral particle aerosolization, and may lead to a delay in invasive ventilation. However, these risks should be weighed against the added morbidity resulting from a more aggressive therapy.

The aerosolization caused by HFNC and continuous positive airway pressure (CPAP) will always be limited as long as the patient interface is adequately adjusted. However, exhaled air may

leak laterally at more than 60 cm if the HFNC disengages at the point between the tubing and the patient interface.²⁴ In a study conducted in healthy adults, no particle aerosolization between 10 nm and 500 nm was observed when using a nasal cannula, a non-rebreather mask or a heated HFNC.²⁵

The assessment of response to non-invasive support is based on oxygenation parameters, SpO₂/fraction of inspired oxygen (FiO₂) (SF) and oxygen saturation index (OSI). The use of CPAP or NIV as first-line method is recommended instead of HFNC in patients with SF > 221 and < 264.²⁶ HFNC with a surgical mask over the patient's face or with a protective acrylic box or other device to minimize aerosol dispersion may be a reasonable practice that would benefit hypoxemic patients with COVID-19 and prevent intubation.²⁷

NIV with an oronasal or total face mask interface is recommended to minimize leakage. If possible, use a double-branch circuit (if single-branch, a filter should be placed before the leakage site -whisper swivel-) and high efficiency particulate air (HEPA) filters in expiratory tubing (both branches if using environmental air). Always humidify the NIV circuit, either actively or passively (heat and moisture exchanger [HME] filter). It is desirable to perform NIV in a negative pressure room; if not possible, in an isolated room or at least with a considerable spatial separation between patients. If oxygenation does

TABLE 3. Endotracheal intubation procedure

Intubation checklist
<p>Plan ahead</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Make sure you have practice donning and doffing PPE, and have a partner to check the procedure. 2. Allocate roles: intubator (more experienced in managing airways). Minimize staff inside the room (maximum: 3 people). 3. Negative pressure room, if possible. 4. Establish a clear communication strategy.
<p>Intubation</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Don PPE. 2. Determine monitoring, intravenous access, intubation equipment (consider videolaryngoscopy, if available), HME filter between the mask and the bag. 3. Preoxygenate for 3-5 minutes. 4. Plan for RSI induction, minimize self-inflating bag for ventilation. 5. Intubate and confirm (avoid using a stethoscope; use EtCO₂ and examination of the chest). 6. Connect to ventilator, with inline suction. 7. Wipe down relevant surfaces. 8. Disposable equipment should be discarded as per the hospital protocol. 9. Ensure proper PPE doffing, monitored by a partner.

PPE: personal protective equipment; HME: heat and moisture exchanger; EtCO₂: end-tidal CO₂; RSI: rapid sequence intubation. Modified from Paediatric Intensive Care Society UK: Paediatric Critical Care Coronavirus Disease 2019 Guidance.28

not improve in 30-60 minutes (oxygen saturation [SatO₂] 92-97 % with FiO₂ < 0.4) and respiratory rate/effort does not decrease, treatment escalation to ventilatory support should not be delayed.

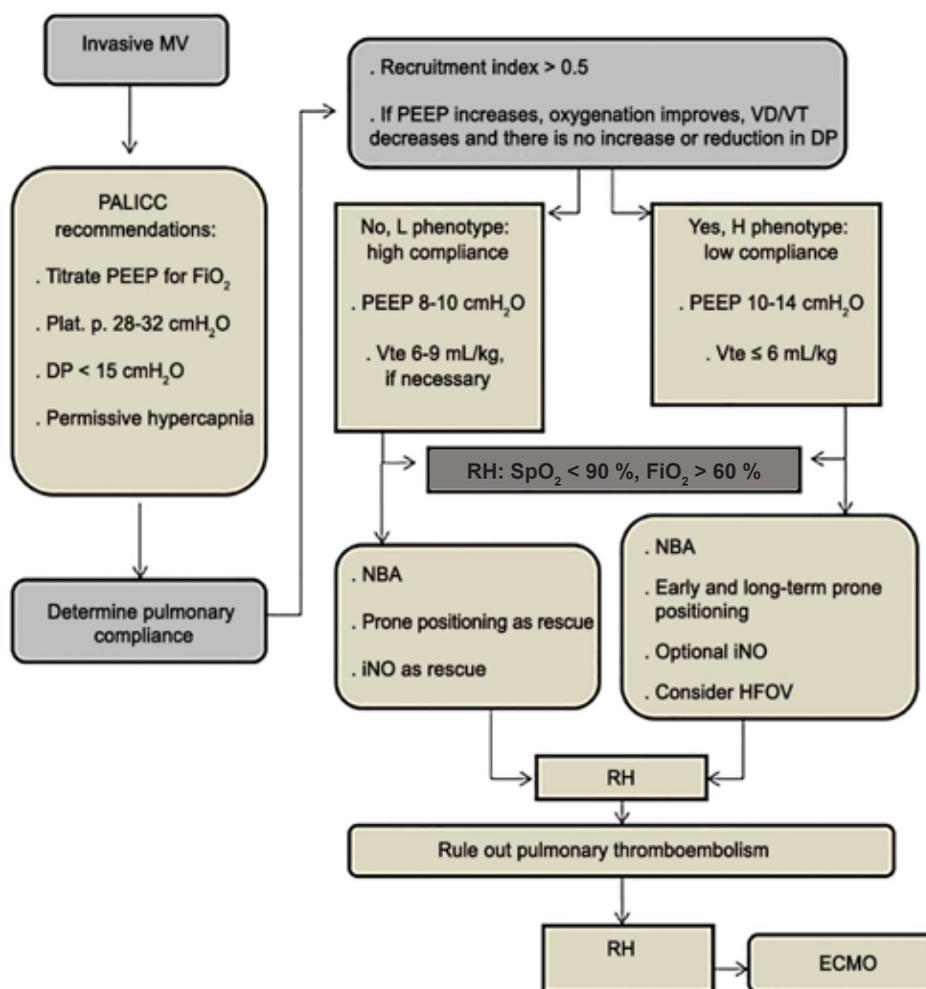
Intubation and invasive mechanical ventilation

Endotracheal intubation should be performed as soon as possible in patients who tend to a worsening SF, progressive respiratory distress, high oxygen levels (> 60 %) in HFNC/NIV, altered sensorium or multiple organ failure. An intubation checklist²⁸ should be used (Table 3).

During endotracheal intubation, an acrylic box may be used as an extra protection in addition to the standard personal protective equipment (PPE); the box may be dropped if airway management proves difficult.²⁹

Ventilation should be done in accordance with the PALICC recommendations¹² (see algorithm, Figure 1). It is suggested to start with a positive end-expiratory pressure (PEEP) of about 10 cmH₂O. PEEP may need to be increased in the case of hypoxemia; high-PEEP strategies are recommended for FiO₂; the latter should be titrated to maintain SpO₂ at 92-96 % (in the case of severe disease:

FIGURE 1. Invasive ventilatory support algorithm for pediatric patients with COVID-19



MV: mechanical ventilation; PEEP: positive end-expiratory pressure; Plat. p.: plateau pressure; DP: driving pressure; VD/VT: dead space; Vte: expiratory tidal volume; RH: refractory hypoxemia; iNO: inhaled nitric oxide; NBA: neuromuscular blocking agents; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; HFOV: high frequency oscillatory ventilation. Source: own creation.

88-92 %); and permissive hypercapnia ($\text{pH} > 7.20$) may also be necessary. An early prone positioning (12-18 hours per day)³¹ and neuromuscular blocking agents (NBA) should be considered for moderate-severe ARDS (oxygen pressure in arterial blood $[\text{PaO}_2]/\text{FiO}_2 < 150$); oxygenation index (OI) ≥ 12 ; OSI ≥ 10 , over 24-48 hours. Prone positioning should be discontinued when $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ is ≥ 150 .

Refractory hypoxemia and management

If the patient continues with hypoxemia, pulmonary compliance should be determined to establish the ventilation strategy based on the type of clinical presentation, as proposed by Gattinoni. The type of lung (recruitable or not) can be established in different manners. A CT is not an easy option due to the risk for infection and during transfer. A chest X-ray showing hyperinflated lungs and/or a low lung flow is an extreme factor of this outcome measure. A lung ultrasound requires trained staff; pulmonary compliance should be determined using adapted software. However, bedside monitoring and clinical parameters should be available; therefore, PEEP increases in a non-recruitable lung usually lead to a drop in mean blood pressure (MBP) and cardiac output as observed by central venous oxygen saturation (SvO_2), increased dead space (VD/VT), and increased driving pressure. Another recently disseminated option is the determination of the recruitment index³² (see *algorithm, Figure 1*).

High frequency oscillatory ventilation in the case of refractory hypoxemia and a low pulmonary compliance may also be considered. A bacterial/viral filter system should be added to the circuit's expiratory branch to minimize the risk for aerosol contamination when using leak-free devices (SensorMedics ventilator). ECMO should be considered if refractory hypoxemia persists in spite of the actions implemented, but it should be noted that ECMO is not a first-line therapy to be indicated when all resources become occupied during a pandemic.³³

In the case of refractory hypoxemia, the following should be considered: presence of pulmonary embolism as confirmed with a chest CT angiography, sequelae of hypercoagulability, endothelial activation at the expense of an increase in proinflammatory cytokines. If this is assumed, it is recommended to measure D-dimer and IL-6 levels and to assess anticoagulation.^{34,35}

Precautions for patients with mechanical ventilation

All staff entering the room of a patient with suspected or confirmed COVID-19 should wear adequate PPE. In parallel, it is recommended to place a filter between the self-inflating bag and the mask or artificial airway.³⁶ For patients with an endotracheal tube (ETT), balloon pressure should be maintained between 25 and 30 cmH_2O ($1 \text{ cm H}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$). It is recommended to minimize ETT disengagement and use closed in-line aspiration, and the device should be changed once a week. Also, it is suggested to use heated, double-branch wire circuits that are only changed in the presence of visible dirt.³⁶ Active humidification, with heater and bacterial/viral filters in both ends, may be at risk for aerosol contamination; whereas passive humidification with a HME filter in the distal end has to be changed every 24 hours.²⁶ If it is necessary to take the patient off the ventilator, it is recommended to perform a full expiration with the ventilator on stand-by and, if the patient is not receiving NBAs, the ETT should be clamped before disengagement.

In the case of patients who need respiratory support during transfer, the HME filter should be placed between the ventilator and the patient. The secretions resulting from suction should be collected in the same closed containers used during surgical procedures. They have a larger storage capacity and are disposable.

For patients who need aerosol therapy, the recommendation is to use a metered-dose inhaler with spacer if the patient is breathing spontaneously or a vibrating mesh nebulizer if the patient is ventilated. It will be necessary to use an additional filter in the expiratory flow port during nebulization. Routine chest physiotherapy and cough assist devices are not recommended.³⁶

Weaning from mechanical ventilation

The patient should be extubated if they will not require rescue non-invasive support. The recommendation is to perform a spontaneous breathing test with CPAP and/or support pressure not exceeding 5 cmH_2O , avoiding the use of a T-piece. When weaning patients who underwent a tracheostomy, HME filters should be used. An unnecessary bronchial hygiene therapy should be avoided.³⁶ Precautions to prevent aerosol dispersion are critical during extubation, so an option is to use devices like acrylic boxes, plastic shields, etc. If respiratory effort increases

following extubation, non-invasive supports may be considered.

Drug treatment^{26,31,37-40}

Corticosteroids: These are not recommended for the management of viral pneumonia outside clinical trials. No benefits have been demonstrated and there may be potential damage related to their use.

Antivirals: There is no current evidence supporting a specific anti-COVID-19 treatment. Available options are derived from the experience of SARS, Middle East respiratory syndrome (MERS), and other influenza virus treatments.

Oseltamivir: It is only considered in the case of influenza co-infection because neuraminidase inhibitors have no effect against COVID-19.

Fabiravir and ribavirin: It has been reported that a combination of fabiravir and oseltamivir for severe flu accelerates recovery, as well as ribavirin and interferon-alpha for SARS, but their benefit in COVID-19 has not been clarified.⁴⁰

Lopinavir/ritonavir: This combination was not effective for COVID-19 in a randomized study in adults with an insufficient sample size.⁴⁰ Some protocols suggested using proteases in children with underlying conditions and immunosuppression of any severity and in critically-ill children admitted to the PICU. If used, this combination is administered in an early manner upon obtaining an informed consent for its compassionate use for 14 days.

Remdesivir: Two adequately designed studies about its use are ongoing. Wang⁴¹ did not evidence a clinical benefit, although patients receiving remdesivir had a shorter period until clinical improvement than those receiving placebo. The study was discontinued early due to major adverse events in the remdesivir group. Beige et al.⁴² showed that the administration of remdesivir (loading and maintenance dose for 10 days) was associated with fewer days until recovery and a smaller incidence of lower respiratory tract infections in adult patients, without a higher number of adverse events.

Hydroxychloroquine-chloroquine: Both drugs block the membrane receptor ACE2 in SARS-CoV-2. Its use has been proposed for severe cases requiring management at the PICU or for immunocompromised patients with interstitial pneumonia. A recently published multicenter study with these drugs, in association or not with a macrolide, showed a higher rate of in-hospital mortality than in control patients, with a high

number of *de-novo* ventricular arrhythmias.⁴³

Intravenous immunoglobulins: These have been used in severe cases, but their indication and effectiveness still need to be assessed. There is currently not enough evidence for their indication.⁴⁴

Convalescent plasma: A pilot study suggested that convalescent plasma administration is safe, reduces viral load, and may improve clinical outcomes.⁴⁵ However, it may only be used as part of a compassionate treatment or in the context of duly regulated clinical trials.

Other support therapies to be considered at the pediatric intensive care unit

Septic shock: The Surviving Sepsis Campaign (SSC) guidelines for COVID-19 recommend to use a conservative fluid strategy, avoid colloid solutions, and use low-dose corticosteroids for refractory shock to catecholamines. In children, epinephrine is the first-choice vasoactive drug for septic shock.⁴⁶

Co-infections: Secondary bacterial co-infections are common; therefore, a broad-spectrum antibiotic therapy should be considered in severe cases.

Myocarditis: A report has been made of a series of 20 pediatric patients with cardiogenic shock and high troponin levels. Treatment included vasoactive support, immunomodulators (methylprednisolone and gamma globulin) and ventilatory support, with a 100 % survival.⁴⁷

COMMENTARY/CONSIDERATION

The SARS-CoV-2 infection is an emerging pandemic, whose attributable risk and severity among children is currently difficult to establish. The small number of pediatric cases attempts against the recommendations based on strong evidence. The results of international collaborative studies that may improve the classification of clinical presentation, course, and adequate management are now expected. ■

REFERENCES

1. Ong JSM, Tosoni A, Kim Y, Kissoon N, et al. Coronavirus Disease 2019 in Critically Ill Children: A Narrative Review of the Literature. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Apr 7. [Accessed on: April 20th, 2020]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32265372>.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13):1239-42.
3. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19

- in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020 May 1. [Accessed on: May 5th, 2020]. Available at: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2007617>.
4. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020. [Accessed on: May 5th, 2020]. Available at: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf>.
 5. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020; 382:1663-5.
 6. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 22. [Accessed on: May 5th, 2020]. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2765169>.
 7. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(14):422-6.
 8. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr*. 2020 May 11. [Accessed on: May 5th, 2020]. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2766037>.
 9. González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, et al. Pediatric critical care and COVID-19. *Pediatrics*. 2020:e20201766.
 10. Argentina. Ministerio de Salud. COVID-19. Actualización de la situación epidemiológica en pediatría. [Accessed on: May 5th, 2020]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/20200430-actualización-situación-epidemiológica-covid-19-pediatría.pdf>.
 11. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. *Pediatrics*. 2020; 145(6):e20200834.
 12. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: Proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16(5 Suppl 1):S51-60.
 13. Kneyber MCJ, De Luca D, Calderini E, Jarreau PH, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med*. 2017; 43(12):1764-80.
 14. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 2020 May 20. [Accessed on: May 5th, 2020]. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766524>.
 15. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, Piano Mortari E, et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(6):414-6.
 16. PICSUK. *Urgent alert*. Rising no of cases presenting to #PedsICU with multi-system hyperinflammatory state, overlapping features of toxic shock syndrome & atypical Kawasaki disease, bloods consistent with severe #COVID19 - seen in both #SARSCoV2 PCR +ve AND -ve. Please share widely. Twitter. 2020 Apr 26. [Accessed on: May 8th, 2020]. Available at: <https://twitter.com/PICSociety/status/1254508725227982848/photo/1>.
 17. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10239):1771-8.
 18. VPS. COVID-19. Dashboard [Internet]. [Accessed on: May 5th, 2020]. Available at: <https://covid19.myvps.org/>.
 19. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020; 24(1):154.
 20. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 [Accessed on: April 20th, 2020]. Available at: https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2020/04/684_author-proof.pdf.
 21. Tobin MJ. Basing Respiratory Management of Coronavirus on Physiological Principles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr 13. [Accessed on: April 20th, 2020]. Available at: https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.202004-1076ED?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&.
 22. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1):33.
 23. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1):37.
 24. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J*. 2019; 53(4):1802339.
 25. Iwashyna TJ, Boehman A, Capelcelatro J, Cohn AM, et al. Variation in Aerosol Production Across Oxygen Delivery Devices in Spontaneously Breathing Human Subjects. *medRxiv*. 2020. [Accessed on: May 7th, 2020]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20066688v1.full.pdf>.
 26. European Society of Paediatric Neonatal Intensive Care. Practice recommendations for managing children with proven or suspected COVID-19. *ESPNIC*. [Accessed on: April 20th, 2020]. Available at: <https://espnic-online.org/News/Latest-News/Practice-recommendations-for-managing-children-with-proven-or-suspected-COVID-19>.
 27. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J*. 2020 Apr 16. [Accessed on: April 20th, 2020]. Available at: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00892-2020>.
 28. UPDATED PICS guidance on covid-19. 14 Mar 2020. Paediatric Intensive Care Society. [Accessed on: April 21st, 2020]. Available at: <https://picsociety.uk/news/updated-pics-guidance-on-covid-19/>.
 29. Canelli R, Connor CW, Gonzalez M, Nozari A, et al. Barrier Enclosure during Endotracheal Intubation. *N Engl J Med*. 2020; 382:1957-8.
 30. Khemani RG, Parvathaneni K, Yehya N, Bhalla AK, et al. Positive end-expiratory pressure lower than the ards network protocol is associated with higher pediatric acute respiratory distress syndrome mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(1):77-89.
 31. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Geneva: WHO; 2020. [Accessed on: May 6th, 2020]. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
 32. Chen L, Del Sorbo L, Grieco DL, Junhasavasdikul D, et al. Potential for lung recruitment estimated by the recruitment-to-inflation ratio in acute respiratory distress syndrome a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(2):178-87.

33. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients with COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*. 2020; 323(13):1245-6.
34. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis*. 2020 [Accessed on: May 5th, 2020]. Available at: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(20\)30367-4.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(20)30367-4.pdf).
35. Endeman H, Van der Zee P, Van Genderen ME, Van den Akker JPC, et al. Progressive respiratory failure in COVID-19: a hypothesis. *Lancet Infect Dis*. 2020. [Accessed on: May 5th, 2020]. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30366-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30366-2/fulltext).
36. Respiratory Care Committee of Chinese Thoracic Society. [Expert Consensus on Preventing Nosocomial Transmission During Respiratory Care for Critically Ill Patients Infected by 2019 Novel Coronavirus Pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(4):288-96.
37. Asociación Española de Pediatría (AEP), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP). Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Extracto del Documento de Manejo Clínico del Ministerio de Sanidad. 15 de abril de 2020. [Accessed on: April 20th, 2020]. Available at: https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2020/04/15_4-AEP-SEIP-SECIP-SEUP.-DOCUMENTO-DE-MANEJO-CLINICO-DEL-PACIENTE-PEDIAI%CC%80TRICO-Extracto-del-documento-del-Ministerio-Propuestas.pdf.
38. Sundaram M, Ravikumar N, Bansal A, Nallasamy K, et al. Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) Infection: Part II - Respiratory Support in the Pediatric Intensive Care Unit in Resource-limited Settings. *Indian Pediatr*. 2020; 57(4):335-42.
39. Ravikumar N, Nallasamy K, Bansal A, Angurana SK, et al. Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) Infection: Part I - Preparedness and Management in the Pediatric Intensive Care Unit in Resource-limited Settings. *Indian Pediatr*. 2020; 57(4):324-34.
40. Li L, Li R, Wu Z, Yang X, et al. Therapeutic strategies for critically ill patients with COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1):45.
41. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020; 395(10236):1569-78.
42. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta A, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med*. 2020 May. [Accessed on: May 20th, 2020]. Available at: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.
43. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020 May 22. [Accessed on: June 10th, 2020]. Available at: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31180-6.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31180-6.pdf).
44. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7(3):ofaa102.
45. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020; 323(16):1582-9.
46. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020; 16(5):854-7.
47. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1):69.
48. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020; 46(Suppl 1):10-67.

Síndrome de piel indurada en un paciente pediátrico: un desafío terapéutico. Presentación de un caso

Stiff skin syndrome in a pediatric patient: a therapeutic challenge. Clinical case

Dra. Montserrat Colombarolli^a, Dr. Alejandro Olivera^a, Dra. Mariángeles Domínguez^a, Dra. Ana Cirio^a, Dra. Carla Castro^a y Dra. Corina Busso^a

RESUMEN

El síndrome de la piel indurada es un trastorno esclerosante crónico, infrecuente, que se presenta en la infancia, caracterizado por la induración progresiva de la piel. Esta afección puede provocar restricciones torácicas y dificultad respiratoria, limitaciones en la movilidad articular y trastornos en la marcha, con importante deterioro de la calidad de vida. Debido a que sus opciones terapéuticas son escasas y poco eficaces, es fundamental que el paciente inicie precozmente una terapia física para prevenir estas complicaciones y que se continúe estudiando esta enfermedad a fin de poder ofrecer a los pacientes más y mejores tratamientos. Se presenta el caso de una paciente de 9 años con síndrome de la piel indurada y su desafío terapéutico.

Palabras clave: enfermedades de la piel y del tejido conectivo, síndrome de la piel indurada, losartán.

ABSTRACT

Stiff skin syndrome is a chronic, rare sclerosing disorder that occurs in childhood, characterized by progressive induration of the skin that can cause thoracic restrictions and respiratory distress, limitations in joint mobility and gait difficulties, with significant deterioration of the quality of life. Because their therapeutic options are scarce and ineffective it is essential to start an early physical therapy to prevent these complications and to continue studying this condition to be able to offer patients more and better treatments. We present the case of a 9-year-old patient with indurated skin syndrome and its therapeutic challenge.

Key words: skin and connective tissue diseases, stiff skin syndrome, losartan.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e463>

Cómo citar: Colombarolli M, Olivera A, Domínguez M, Cirio A, et al. Síndrome de piel indurada en un paciente pediátrico: un desafío terapéutico. Presentación de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):e463-e467.

a. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Pilar, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Montserrat Colombarolli: mcolomba@cas.austral.edu.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-11-2019

Aceptado: 16-3-2020

INTRODUCCIÓN

El síndrome de la piel indurada es un desorden no inflamatorio del tejido conectivo, esclerodermiforme, que fue descrito en 1971 por Esterly y Mc Kusik.¹ Se trata de una patología infrecuente, con 58 casos publicados en la literatura mundial. Es poco lo que se conoce con respecto a la evolución de los pacientes, y las opciones terapéuticas descritas son desalentadoras.²⁻⁴

Se presenta a una paciente pediátrica con criterios clínicos e histopatológicos de síndrome de la piel indurada. Se realizó una revisión de la literatura, con especial énfasis en las opciones terapéuticas actuales.

CASO CLÍNICO

Una paciente de sexo femenino, de 9 años de edad, sin antecedentes familiares de importancia, fue traída a la consulta por presentar piel indurada en los miembros inferiores y la cintura pelviana, lo que dificultaba su movilidad para realizar las actividades habituales. Esta característica de la piel comenzó a manifestarse durante los primeros meses de vida y fue progresando a lo largo del tiempo.

A los 3 años de edad, fue evaluada en otro hospital, donde se le realizó una ecografía de partes blandas, que describió, a nivel del tercio proximal de ambos muslos, un engrosamiento del tejido celular subcutáneo, y una biopsia de piel, compatible con nevo de tejido conectivo. La paciente asistía a la escuela, tenía un desarrollo madurativo acorde con su edad y practicaba gimnasia deportiva desde muy pequeña con dificultad.

En el examen físico, se observó una piel de aspecto acartonado en ambos muslos, los glúteos, las piernas y el área lumbosacra. En el dorso de ambos muslos, se visualizaron aisladas y pequeñas máculas hiperpigmentadas e hipopigmentadas con límites difusos sobre la misma piel comprometida, así como un pequeño parche de hipertrichosis en la cara lateral del muslo

derecho y en el área lumbosacra (Figuras 1 y 2). La piel se palpaba indurada, con límites poco definidos y con dificultad para plegarse.

A nivel osteoarticular, se observó una marcada hiperlordosis y asimetría de los miembros inferiores, que ocasionaba una ligera escoliosis. Además, la paciente presentaba alteración en la movilidad articular de la cadera y las rodillas, que le ocasionaba dificultad para extender los miembros inferiores y deambular con normalidad (Figura 3).

Los estudios de laboratorio de rutina, que incluyeron anticuerpos antinucleares y complemento, fueron normales. La radiografía de columna, junto con la resonancia magnética nuclear de la pelvis y la columna, informó una leve rectificación de la lordosis fisiológica cervical y desviación dorsolumbar de convexidad izquierda.

La biopsia del muslo derecho mostró, en la dermis reticular profunda y tabiques hipodérmicos, esclerosis con engrosamiento de haces de colágeno, varios de ellos de disposición horizontal, atrapamiento focal de adipocitos

en la dermis reticular profunda, sin signos de inflamación. La técnica de Alcian Blue evidenció un leve incremento de mucopolisacáridos intersticiales focales. El estudio histopatológico de la piel sana contralateral fue normal (Figura 4).

A partir de los datos obtenidos del examen clínico y del estudio histopatológico, se arribó al diagnóstico de síndrome de piel indurada. Aún está pendiente el estudio de la mutación del gen fibrilina 1 (*FBN1*).

Se explicó a la paciente y a su familia que era una patología poco frecuente y, luego de una revisión bibliográfica, se plantearon como opciones terapéuticas drogas con actividad antifibrótica, como el losartán o el micofenolato mofetil. Debido a que ambas eran de uso *off label*, se firmó un consentimiento informado. Inicialmente, se indicó kinesioterapia y ejercicio físico, además de tratamiento oral con losartán, administrado una vez por día en una dosis inicial de 0,4 mg/kg, con controles de tensión arterial y frecuencia cardíaca, que fueron normales. A la semana, se aumentó a 0,7 mg/kg/d (25 mg diarios), con buena tolerancia.

FIGURA 1. Hipo- e hiperpigmentación en el tercio proximal de los muslos sobre la piel afectada. Parche de hipertrichosis en la cara lateral del tercio proximal del muslo derecho



FIGURA 2. Hipertrichosis e induración de la zona lumbosacra; trayecto fibroso hiperpigmentado en el lateral derecho



FIGURA 3. Asimetría en la cintura escapular y pelviana. Ligeras escoliosis. Dificultad para extender los miembros inferiores, con predominio derecho



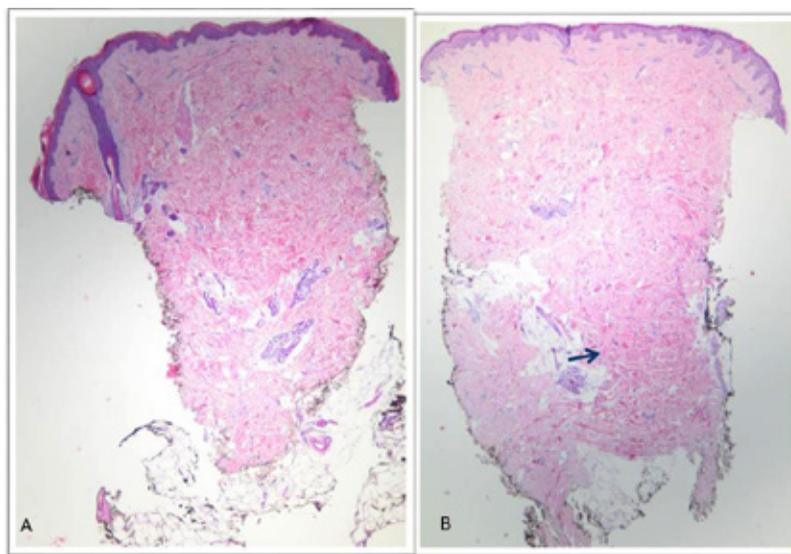
La respuesta terapéutica se evaluó con la escala *Physician's Global Assessment* (PGA): 0 = sin induración; 1 = induración leve, en la que la piel podía pellizcarse fácilmente; 2 = induración moderada, en la que la piel podía pellizcarse con presión; 3 = induración de moderada a grave, en la que la piel podía pellizcarse con mucha presión; 4 = induración grave, con la piel duro-pétreo imposible de pellizcar. La paciente discontinuó el tratamiento farmacológico a los dos meses por falta de respuesta, razón por la cual no se pudo evaluar su efectividad a largo plazo. Con una puntuación inicial de 3, no presentó ningún signo de mejoría.

Si bien el compromiso de su piel era significativo, la niña podía desarrollar sus actividades diarias sin mayores restricciones. Continuaba con kinesioterapia, magnetoterapia y reeducación postural global (RPG) 2 veces por semana, además de practicar yoga con ejercicios de elongación. Se decidió, en conjunto con sus padres, que retomara el tratamiento sistémico en caso de que la enfermedad progresara.

DISCUSIÓN

El síndrome de la piel indurada es un desorden genético asociado a una mutación del gen fibrilina 1, localizado en el cromosoma 15 (*FBN1/Cr15*), que, en condiciones normales, codifica la proteína fibrilina 1, la cual limita la

FIGURA 4. Histopatología (tinción con hematoxilina y eosina)



Evaluada por el doctor Javier Anaya, patólogo. A: Piel sana de la cara lateral del muslo izquierdo. B: Piel afectada de la cara lateral del muslo derecho, con fibras de colágeno engrosadas y atrapamiento de adipocitos maduros en la dermis reticular profunda.

activación y señalización del factor de crecimiento transformante beta (*transforming growth factor-beta*; *TGF-B*, por sus siglas en inglés), una citocina profibrótica. La alteración del gen fibrilina 1 genera una actividad profibrótica, con la consiguiente acumulación de colágeno VI.⁵ En un 20 % de los casos, se hereda de forma autosómica dominante.²

La mayoría de los casos documentados son pediátricos. Hay pocos casos descritos en adultos; todos ellos, jóvenes. Llama la atención el reporte de un paciente de 46 años, lo cual podría deberse a una remisión parcial o total del cuadro a lo largo de la vida o a un subdiagnóstico en virtud del desconocimiento de la entidad.^{6,7}

Clínicamente, el síndrome de piel indurada se manifiesta al nacer o en la infancia temprana, con la instalación progresiva de la induración de la piel. Su curso es lento y va comprometiendo las áreas donde abunda la fascia muscular, como los hombros y la cintura pelviana. Se describe con más frecuencia en los glúteos, los muslos y el área lumbar, tal como se manifiesta en este caso. La apariencia de la piel puede ser normal o asociarse a hipertrichosis y cambios en la pigmentación.³ El compromiso, generalmente, es simétrico, aunque, en 2016, Myers y col., describieron la variante clínica segmentaria, de inicio más tardío, menos grave.⁸

Las características extracutáneas incluyen contracturas articulares, escoliosis y dificultades en la deambulacion. Esta entidad no presenta compromiso muscular, óseo ni visceral.³

La histopatología, que no es confirmatoria, pero orienta el diagnóstico, se caracteriza por la presencia de haces de colágeno engrosados con orientación horizontal, ausencia de inflamación, depósito de mucina variable en la dermis y atrapamiento de adipocitos, con el eventual engrosamiento de la fascia.^{2,9} Los diagnósticos diferenciales incluyen la esclerodermia sistémica, la morfea, el nevo de tejido conectivo y otros cuadros esclerodermiformes.³

Debido a que es un síndrome muy poco frecuente, no hay guías de tratamiento, y las opciones terapéuticas reportadas, como inmunosupresores o antiinflamatorios, son de uso *off label* y arrojan resultados desalentadores: calcipotriol o corticoides tópicos y terapéuticas sistémicas con pulsos de metilprednisolona, metotrexato, terapia PUVA, penicilamina, ciclosporina, micofenolato mofetil y losartán.³ Kurtzman y otros reportaron a dos pacientes de 25 y 32 años, respectivamente, que recibieron de

1 a 1,5 g de micofenolato mofetil, 2 veces por día, durante 3-6 meses, con mejoría leve y recurrencia al finalizar el tratamiento.⁶ Mailliet-Lebel y otros refirieron una mejoría parcial en un paciente de 6 años, que realizó tratamiento con losartán a razón de 0,7 mg/kg/d (50 mg/d) durante 2 años.² Ambas drogas tendrían su efecto antifibrótico mediante la disminución de la señalización del *TGF-B*.⁴

La dosis máxima de losartán que recibió nuestra paciente fue de 25 mg/día con buena tolerancia, pero sin signos de mejoría. Otra terapéutica interesante, pero que aún se encuentra en la fase de investigación en ratones, son los moduladores de la integrina, que previenen la fibrosis en la piel, y los antagonistas del *TGF-B*, que la revierten.¹⁰

El pronóstico y la evolución son poco conocidos, debido a que se trata de pacientes pediátricos en la mayoría de los casos reportados. El síndrome de la piel indurada es una dermatosis crónica símil esclerodermia de inicio temprano en la niñez, que se acompaña de trastornos en la movilidad articular, hipertrichosis y cambios posturales. Se reportó el caso de una niña que presentaba el síndrome de la piel indurada, con clínica e histopatología clásicas, sin antecedentes familiares. Se planteó el desafío que representaba la terapéutica, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de estos pacientes y evitar comorbilidades. Es necesario conocer más y mejor esta entidad, a fin de poder brindar al paciente y a su familia más información sobre su pronóstico y mejores opciones terapéuticas. ■

REFERENCIAS

1. Esterly NB, McKusick VA. Stiff skin syndrome. *Pediatrics*. 1971; 4(2):360-9.
2. Mailliet-Lebel N, Kokta V, Coulombe J, Powell J. A case of segmental stiff skin syndrome treated with systemic losartan. *Pediatr Dermatol*. 2018; 35(1):e66-7.
3. Liu T, McCalmont TH, Frieden IJ, Williams ML, et al. The stiff skin syndrome: case series, differential diagnosis of the stiff skin phenotype and review of the literature. *Arch Dermatol*. 2008; 144(10):1351-9.
4. Deng F, Chen Z, Song H, Yan Y, et al. Four new cases of stiff skin syndrome with unusual presentations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30(1):163-5.
5. Jablonska S, Groniowski J, Krieg T, Nerlich A, et al. Congenital fascial dystrophy-a noninflammatory disease of fascia: the stiff skin syndrome. *Pediatr Dermatol*. 1984; 2(2):87-97.
6. Kurtzman DJB, Wright NA, Patel M, Vleugels RA. Segmental stiff skin syndrome: Two additional cases with a positive response to mycophenolate mofetil and physical therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75(6):e237-9.
7. Sari A, Cirakoglu D. Middle-aged female diagnosed with widespread stiff skin syndrome. *Arch Rheumatol*. 2018; 33(4):491-3.

8. Myers K, Mir A, Schaffer J, Meehan SA, et al. Segmental stiff skin syndrome: a distinct clinical entity. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75(1):163-8.
9. Bachour J, Ghandour F, Ammourey A. Stony hard skin during early infancy. *Am J Dermatopathol.* 2018; 40(8):614-6.
10. Gerber EE, Gallo EM, Fontana SC, Davis EC, et al. Integrin-modulating therapy prevents fibrosis and autoimmunity in mouse models of scleroderma. *Nature.* 2013; 503(7474):126-30.

Manifestaciones cutáneas de la enfermedad injerto versus huésped en una población pediátrica y de adultos jóvenes

Cutaneous manifestations of graft versus host disease in a population of pediatric and young adults patients

Dra. Cecilia Martino^a, Dra. Roberta Calvano^a, Dra. Paula Boggio^a, Dra. María F. Scacchi^a,
Dra. Magdalena Sojo^a, Dra. Ana Carbajosa^a, Dra. Mónica Makiya^b y Dra. Ana Giachetti^a

RESUMEN

El trasplante de médula ósea es una terapia potencialmente curativa para múltiples enfermedades; el alogénico es el más indicado en leucemias. La enfermedad injerto versus huésped (EIVH) constituye la principal complicación del trasplante de médula ósea alogénico. Tanto en la EIVH aguda como crónica, la piel es el órgano más frecuentemente comprometido.

El objetivo fue analizar las manifestaciones cutáneas de esta entidad. Trabajo retrospectivo y descriptivo, que incluyó a 59 pacientes trasplantados de edades entre 0 y 20 años. En 50 casos, se realizó trasplante de médula ósea alogénico. Veinticinco pacientes desarrollaron EIVH (17, la forma aguda, y 8, la forma crónica), y 24 tuvieron compromiso cutáneo. En concordancia con lo comunicado se encontró que las manifestaciones cutáneas fueron la manifestación clínica más común de EIVH. El hallazgo principal en EIVH aguda en nuestra serie fue el *rash* eritematoso maculopapular y, en EIVH crónica, las lesiones escleróticas símil morfea.

Palabras clave: enfermedad injerto contra huésped, manifestaciones cutáneas, trasplante alogénico, trasplante de médula ósea.

ABSTRACT

Bone marrow transplant is a potentially curative therapy for several diseases, and allogeneic bone marrow transplant is the most commonly indicated type for leukemias. Graft versus host disease (GVHD) is the main complication of allogeneic bone marrow transplant. In both acute and chronic GVHD, the skin is the most frequently involved organ. The objective of this study was to analyze cutaneous manifestations of this disease. Retrospective and descriptive study that included 59 transplanted patients aged 0 to 20 years. In 50 cases allogeneic bone marrow transplant was performed. Twenty-five patients developed GVHD (17 acute disease and 8 chronic disease) and 24 of them had cutaneous involvement. According to

the literature, skin compromise was the commonest clinical manifestation of GVHD. Main finding in acute GVHD in our series was the erythematous maculopapular rash, while in chronic GVHD they were sclerotic lesions resembling morphea. **Key words:** allogeneic transplantation, bone marrow transplantation, graft vs host disease, skin manifestations.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e468>

Cómo citar: Martino C, Calvano R, Boggio P, Scacchi MF, et al. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad injerto versus huésped en una población pediátrica y de adultos jóvenes. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):e468-e475.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas procedentes de médula ósea (TMO) se utiliza como terapia potencialmente curativa para enfermedades malignas y no malignas.¹ El TMO alogénico (TMOA), procedente de un familiar o donante no relacionado genéticamente compatibles, es el más utilizado en el tratamiento de las leucemias.¹

La enfermedad injerto versus huésped (EIVH) es un síndrome inmunológicamente mediado que resulta de una compleja interacción entre el donante y la inmunidad adaptativa del receptor, y constituye la principal complicación del TMOA.² Históricamente, se clasificó la EIVH en aguda cuando los síntomas y signos aparecían dentro de los primeros 100 días postrasplante y crónica cuando se presentaban luego de este período.¹ Actualmente, son las manifestaciones clínicas e histopatológicas, y no la relación temporal con el trasplante, las que determinan si esta es aguda o crónica.¹⁻⁴

La EIVH es la causa principal de morbimortalidad no relacionada con recaídas en pacientes sometidos a TMOA.¹ Tanto la EIVH aguda (EIVHA) como la crónica (EIVHC) pueden afectar a un único órgano o, más comúnmente, a varios, y, por ello, su manejo interdisciplinario es obligatorio.^{2,3} Ambas se clasifican en grados

a. Sección Dermatología Infantil.

b. Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica.

Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Paula Boggio: paula.boggio@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-11-2019

Aceptado: 1-6-2020

de gravedad, de gran importancia pronóstica y terapéutica (Tabla 1).^{2,5}

El compromiso cutáneo es la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad, con una presentación extremadamente heterogénea. De allí, la importancia del dermatólogo en su reconocimiento.^{1,2} En este estudio, se analizaron las manifestaciones cutáneas de EIVH en una población de pacientes pediátricos y adultos jóvenes que recibieron un TMO.

METODOLOGÍA

Trabajo retrospectivo descriptivo, en el que se incluyeron pacientes de 0 a 20 años de edad que recibieron un TMO en el Hospital Italiano de Buenos Aires, durante el período 2010-2016. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación de la Institución y todos los pacientes firmaron la autorización para publicar sus datos.

Las variables analizadas para la población total fueron sexo, edad en el momento del TMO,

enfermedad de base y tipo de TMO recibido. En el grupo de pacientes con EIVH, se analizó el régimen de acondicionamiento y profilaxis para EIVH, las manifestaciones cutáneas, el tratamiento y la causa de fallecimiento en los casos de óbito. El diagnóstico de EIVH cutánea se estableció sobre la base de las manifestaciones clínicas, y todos los casos que desarrollaron *rash* eritematoso maculopapular fueron biopsiados.

RESULTADOS

En el período considerado, 59 pacientes, 24 mujeres y 35 varones, recibieron un TMO en nuestro Hospital. La edad promedio en el momento del trasplante fue de 10,8 años (desvío estándar $-DE- \pm 4,7$).

Los diagnósticos por los que se trasplantaron fueron 43 leucemias, 5 aplasias medulares, 4 anemias de Fanconi, 4 síndromes mielodisplásicos, un síndrome de hiper inmunoglobulina M (IgM), un síndrome hemofagocítico y una monosomía del

Tabla 1. Grados de gravedad de la enfermedad injerto versus huésped

EIVH AGUDA			
ESTADIO CLÍNICO	PIEL	HIGADO	TRACTO GASTROINTESTINAL
1	Rash < 25 % SCT	Bilirrubina 2-3 mg/dl	Diarrea > 500 ml/día o náuseas persistentes
2	Rash 25-50 % SCT	Bilirrubina 3-6 mg/dl	Diarrea > 1000 ml/día
3	Rash ≥ 50 % SCT	Bilirrubina 6-15 mg/dl	Diarrea > 1500 ml/día
4	Eritrodermia con formación de ampollas	Bilirrubina ≥ 15 mg/dl	Dolor abdominal grave con/sin fleo
GRADO DE GRAVEDAD	PIEL	HIGADO	TRACTO GASTROINTESTINAL
I	Estadio 1-2	No	No
II	Estadio 3	Estadio 1	Estadio 1
III	Estadio 1-3	Estadio 2-3	Estadio 2-4
IV	Estadio 4	Estadio 4	-
EIVH CRÓNICA			
PUNTUACIÓN POR SISTEMAS			
Se puntúa el compromiso de cada órgano o sistema afectado individuales (escala del 0 al 3), para luego establecer los grados de gravedad. Su detalle excede el alcance de este trabajo.			
En relación con la piel, la puntuación surge de considerar el porcentaje de superficie corporal afectada y el tipo de lesión.			
GRADO DE GRAVEDAD			
LEVE	1 o 2 órganos afectados, con puntaje máximo de 1, más puntaje de pulmón 0.		
MODERADA	3 o más órganos afectados, con puntaje máximo de 1 o puntaje de pulmón 1.		
GRAVE	Al menos, 1 órgano con puntaje 3 o puntaje de pulmón 2 o 3.		

EIVH: enfermedad injerto versus huésped; SCT: superficie corporal total.

Modificado de Strong Rodrigues K, et al.² y de Jagasia MH, et al.⁵

cromosoma 7. El tipo de TMO fue alogénico en 50 pacientes (27 relacionados y 23 no relacionados) y haploidéntico en los 9 restantes.

Veinticinco pacientes desarrollaron EIVH: 8 de los 27 que recibieron un TMOA relacionado, 15 de los 23 que recibieron un TMOA no relacionado, y 2 de los 9 que recibieron TMO haploidéntico. Entre los 25 casos de EIVH, 17 desarrollaron EIVHA, y 8, EIVHC. Veinticuatro pacientes tuvieron EIVH cutánea (*Figura 1*), y un caso, compromiso hepático aislado.

Diez de los pacientes con EIVH fallecieron (6 con EIVHA y 4 con EIVHC). En un único caso, la muerte fue por compromiso dermatológico, un tórax restrictivo secundario a esclerosis cutánea extensa y profunda. Los datos generales de la población trasplantada con EIVH de esta serie se muestran en la *Tabla 2* y las manifestaciones cutáneas halladas se detallan en la *Tabla 3*.

FIGURA 1. **A.** Enfermedad injerto versus huésped aguda: rash macular palmar; **B.** Enfermedad injerto versus huésped aguda: rash maculopapular extendido, en el tronco y la extremidad superior; **C.** Enfermedad injerto versus huésped crónica: lesiones símil morfea extendidas en el tronco. **D.** Enfermedad injerto versus huésped crónica: lesiones vitiligoides en el rostro, piel esclerosa e hiperpigmentada y alopecia de cuero cabelludo



DISCUSIÓN

El TMO es una práctica médica cada día más frecuente y una herramienta terapéutica eficaz para múltiples patologías pediátricas. En la población estudiada, predominaron los

varones (relación hombres/mujeres de 1,4 : 1). La indicación de TMO más frecuente fueron las leucemias y, por ende, el tipo de TMO más comúnmente realizado fue el alogénico, a una edad promedio de 10,8 años.

TABLA 2. Datos generales de los 25 pacientes trasplantados que desarrollaron enfermedad injerto versus huésped

Caso	Sexo/ edad	Enfermedad de base	Tipo de TMO	Acondicionamiento	Profilaxis de EIVH	Categoría de EIVH	EIVH cutánea	Óbito/causa
1	M, 3 a.	Síndrome de hiper-IgM	Alogénico NO relacionado	Busulfán/CFM	FK	Crónico overlap	Sí	No
2	F, 9 a.	Aplasia medular	Alogénico NO relacionado	Timoglobulina/CFM/MESNA	CA/MTX	Crónico clásico	Sí	No
3	F, 2 a.	LLA recaída	Alogénico NO relacionado	Busulfán/CFM	FK	Agudo clásico	Sí	Sí Falla multiorgánica
4	M, 17 a.	Aplasia medular	Alogénico NO relacionado	Timoglobulina/CFM	FK	Agudo clásico (hiperagudo)	Sí	No
5	M, 18 a.	LLA recaída	Alogénico relacionado	Busulfán/CFM	FK	Agudo clásico	No	No
6	F, 12 a.	LMA recaída	Haploidéntico	Timoglobulina/rituximab/fludarabina/MMF	MMF	Agudo clásico	Sí	Sí Shock séptico
7	M, 17 a.	LLA recaída	Alogénico NO relacionado	Busulfán/CFM	FK	Agudo tardío	Sí	No
8	M, 9 a.	Síndrome mielodisplásico	Alogénico NO relacionado	Busulfán/CFM	FK	Agudo clásico	Sí	Sí Falla multiorgánica
9	F, 8 a.	Anemia de Fanconi	Alogénico NO relacionado	Timoglobulina/CFM/MESNA/fludarabina	FK	Agudo tardío	Sí	Sí Hemorragia cerebral
10	F, 9 a.	LLA PHI	Alogénico relacionado	ICT/etopósido	FK	Crónico overlap	Sí	Sí Insuficiencia respiratoria por tórax restrictivo
11	M, 6 a.	Anemia de Fanconi	Alogénico NO relacionado	Timoglobulina/CFM/MESNA/fludarabina	FK	Agudo clásico	Sí	No
12	M, 8 a.	Anemia de Fanconi	Alogénico NO relacionado	Timoglobulina/CFM/MESNA/fludarabina	FK	Agudo clásico	Sí	No
13	F, 13 a.	LLA recaída	Haploidéntico	ICT/etopósido	MMF	Agudo tardío	Sí	No
14	F, 7 a.	Aplasia medular	Alogénico NO relacionado	Timoglobulina/CFM	FK	Crónico overlap	Sí	No
15	M, 6 a.	LLA PHI	Alogénico relacionado	ICT/etopósido	FK	Agudo tardío	Sí	No
16	F, 6 a.	LLA alto riesgo	Alogénico relacionado	Busulfán/CFM	FK	Agudo clásico	Sí	No
17	M, 7 a.	LLA recaída	Alogénico relacionado	ICT/etopósido	FK	Agudo clásico	Sí	No
18	M, 2 a.	LLA recaída	Alogénico NO relacionado	Busulfán/CFM	FK	Agudo clásico	Sí	Sí Hipotensión arterial/PCR
19	M, 14 a.	Síndrome mielodisplásico	Alogénico NO relacionado	Busulfán/CFM	FK	Crónico overlap	Sí	No
20	M, 6 a.	LLA recaída	Alogénico relacionado	ICT/etopósido	FK	Agudo clásico	Sí	No
21	M, 18 a.	LLA recaída	Alogénico NO relacionado	ICT/etopósido	FK	Agudo clásico (hiperagudo)	Sí	Sí Falla multiorgánica
22	M, 10 a.	LLA recaída	Alogénico NO relacionado	ICT/etopósido	FK	Crónico overlap	Sí	Sí Hipotensión arterial/PCR
23	F, 20 a.	LMA recaída	Alogénico NO relacionado	Busulfán/CFM	FK	Crónico overlap	Sí	Sí Shock séptico
24	F, 12 a.	LLA recaída	Alogénico relacionado	ICT/etopósido	FK	Agudo clásico (hiperagudo)	Sí	Sí
25	F, 13 a.	LMA recaída	Alogénico relacionado	Busulfán/CFM	FK	Crónico overlap	Sí	No Hipotensión arterial/PCR

a.: años; CA: ciclosporina; CFM: ciclofosfamida; EIVH: enfermedad injerto versus huésped; F: femenino; FK: tacrolimus; ICT: irradiación corporal total; IgM: inmunoglobulina M.; LLA: leucemia linfóide aguda; LLA PHI: leucemia linfóide aguda con cromosoma Philadelphia positivo; LMA: leucemia mieloide aguda; M: masculino; MMF: mofetilmicofenolato; MTX: metotrexato; PCR: paro cardiorrespiratorio; TMO: trasplante de médula ósea.

Tabla 3. Manifestaciones dermatológicas de los 24 pacientes que desarrollaron enfermedad injerto versus huésped cutánea

Caso	Sexo/ edad	Categoría de EIVH	RASH MACULOPAUPULAR			MANIFESTACIONES CUTANEO-MUCOSAS DE EIVHC			Prurito	Tratamiento de EIVH
			Presente	Días de aparición pos-trasplante	Biopsia	Diagnósticas	Distintivas	Otras		
1	M, 3 a.	Crónico <i>overlap</i>	Sí	33	Sí	PIEL . Piquilodermia . Lesiones símil morfea MUCOSA ORAL . Lesiones símil líquen plano MUCOSA GENITAL . Fimosis	PELO . Alopecia no cicatrizal de cuero cabelludo MUCOSA ORAL . Mucositis . Queilitis . Microstomía MUCOSA ANAL . Fisuras	. Hiperpigmentación	No	. CI tópicos . CI sistémicos . MMF . Etanercept
2	F, 9 a.	Crónico clásico	No	N/C	No	PIEL . Lesiones símil líquen plano	UNAS . Pterigión en 3 uñas de la mano	Ictiosis	No	. Fototerapia (UVBab)
3	F, 2 a.	Agudo clásico	Sí	18	Sí	No	No	No	No	. CI tópicos . CI sistémicos
4	M, 17 a.	Agudo clásico (hiperagudo)	Sí	9	Sí	No	No	No	No	. CI tópicos . CI sistémicos
6	F, 12 a.	Agudo clásico	Sí	65	Sí	No	No	No	Sí	. CI tópicos . CI sistémicos
7	M, 17 a.	Agudo tardío	Sí	194	Sí	No	No	No	Sí	. CI tópicos . CI sistémicos
8	M, 9 a.	Agudo clásico	Sí	76	Sí	No	No	No	No	. CI tópicos . CI sistémicos
9	F, 8 a.	Agudo tardío	Sí	218	Sí	No	No	No	Sí	. CI tópicos . CI sistémicos
10	F, 9 a.	Crónico <i>overlap</i>	Sí	289	Sí	PIEL . Esclerosis cutánea y profunda	No	No	Sí	. CI tópicos . CI sistémicos . MMF . Etanercept
11	M, 6 a.	Agudo clásico	Sí	56	Sí	No	No	No	Sí	. CI tópicos . CI sistémicos
12	M, 8 a.	Agudo clásico	Sí	35	Sí	No	No	No	Sí	. CI tópicos . CI sistémicos
13	F, 13 a.	Agudo tardío	Sí	305	Sí	No	No	No	Sí	. CI tópicos . CI sistémicos
14	F, 7 a.	Crónico <i>overlap</i>	Sí	436	Sí	PIEL . Lesiones símil morfea . Lesiones símil líquen plano	No	Hiperpigmentación	No	. CI e IC tópicos . CI sistémicos . MMF . Etanercept . FFE

TABLA 3. (Continuación)

15	M, 6 a.	Agudo tardío	Sí		No	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos
16	F, 6 a.	Agudo clásico	Sí		No	No	No	Sí	No	.CT tópicos .CT sistémicos
17	M, 7 a.	Agudo clásico	Sí		No	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos
18	M, 2 a.	Agudo clásico	Sí		No	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos
19	M, 14 a.	Crónico overlap	Sí		PIEL . Lesiones símil morfea	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos Tacroliimus sistémico
20	M, 6 a.	Agudo clásico	Sí		No	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos
21	M, 18 a.	Agudo clásico (hiperagudo)	Sí		No	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos
22	M, 10 a.	Crónico overlap	Sí		PIEL . Lesiones símil morfea	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos MMF Elanerecept
23	F, 20 a.	Crónico overlap	Sí		PIEL . Lesiones símil morfea	No	No	No	Sí	.CT tópicos .CT sistémicos Elanerecept Fototerapia (PUVA) .FFE
24	F, 12 a.	Agudo clásico (hiperagudo)	Sí		No	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos
25	F, 13 a.	Crónico overlap	Sí		PIEL . Lesiones símil morfea . Lesiones símil liquen escleroso MUCOSA GENITAL . Lesiones símil liquen escleroso	No	No	No	No	.CT tópicos .CT sistémicos MMF

a.: años; CT: corticoides; EIVH: enfermedad injerto versus huésped; EIVHC: enfermedad injerto versus huésped crónica; F: femenino; FFE: fotoféresis extracorpórea; M: masculino; MMF: mofetilmicofenolato; N/C: no corresponde; UVBnb: radiación ultravioleta B de banda estrecha.

La EIVH se presenta en un 40-60 % de los pacientes trasplantados y es responsable por el 15 % de la mortalidad postrasplante. El principal determinante de su ocurrencia es la disparidad de antígenos leucocitarios humanos (*human leucocyte antigens*; HLA, por sus siglas en inglés) entre el donante y el receptor.² En coincidencia con la literatura, la prevalencia en nuestra población fue del 42 % y fue más frecuente en los pacientes que recibieron un TMOA de donante no relacionado.

La EIVHA afecta al 40 % de los receptores de TMOA.¹ En esta serie, se encontró un porcentaje de compromiso similar, del 32 %. Suele comenzar entre las semanas 2 y 4 postrasplante, y afecta la piel, el tracto digestivo y el hígado.³ Existen formas hiperagudas que comienzan en los primeros 15 días postrasplante, habitualmente, con compromiso cutáneo extenso y grave, mayor tasa de mortalidad y pobre respuesta a la terapia de primera línea.⁶ Tres de nuestros pacientes desarrollaron esta variante; todos tuvieron afectación cutánea extensa y uno falleció por *shock séptico*.

El compromiso cutáneo es el más frecuente y, por lo general, el primer signo de EIVHA. La totalidad de los pacientes con EIVH cutánea de esta serie presentó el *rash* maculopapular clásico, que fue confirmado con biopsia.^{2,3,6} Según las guías europeas, esta se debe hacer rutinariamente.⁷

La EIVHC se presenta en el 30-70 % de los pacientes con TMOA, en general, durante el primer año postrasplante.^{3,5} En esta serie, el 32 % de los pacientes que recibió TMOA desarrolló EIVHC, dentro de los 12 meses posteriores al trasplante.

El principal factor de riesgo para desarrollar EIVHC es haber padecido previamente EIVHA,^{1,3} hecho que se constató en nuestra población. La EIVHC es un síndrome muy complejo y los órganos comprometidos, en orden de frecuencia, son la piel (el 75 % en el momento del diagnóstico), la mucosa oral, el hígado y el ojo.^{2,5} El 100 % de nuestros pacientes con EIVHC tuvo afectación de piel, mucosas y/o faneras.

Las lesiones cutáneas de EIVH se clasifican en no escleróticas y escleróticas. Estas últimas se presentan más tardíamente y son una causa importante de morbilidad.² Dentro de las manifestaciones cutáneas no escleróticas, en nuestra población, se encontraron las referidas como más frecuentes en las series publicadas, las lesiones *símil liquen plano* y la *poiquilodermia*. En relación con las lesiones

escleróticas, todos los pacientes con síndrome de *overlap* las desarrollaron entre los meses 9 y los 17 postrasplante, y prevalecieron las *símil morfea*.

Algunos trabajos relacionan el riesgo de desarrollar EIVHC esclerótica con la presencia de autoanticuerpos y el uso de irradiación corporal total (ICT) en el acondicionamiento pretrasplante.⁸ Esto último no pudo demostrarse en nuestra población por el tamaño pequeño de la muestra, si bien 2 de los 7 EIVHC escleróticos recibieron ICT-etopósido.

Como síntoma, el prurito se presentó en 9 pacientes (el 37,5 %), 7 con EIVHA y 2 con EIVHC *overlap*.

El compromiso mucoso en EIVHC es común, y la boca suele ser la más afectada.³ En esta serie, por el contrario, prevaleció el compromiso de la mucosa anogenital con lesiones escleróticas.

Pos-TMO, existe un riesgo elevado de desarrollar tumores secundarios sólidos, especialmente, luego del quinto año del trasplante. La piel y la cavidad oral son los sitios más comúnmente afectados, y la EIVHC es uno de los principales factores de riesgo identificados. Por lo tanto, el dermatólogo debe participar también en el seguimiento de estos pacientes a largo plazo.⁹

En la EIVHA grado I y en la EIVHC leve, se utilizan los corticoides o inhibidores de calcineurina tópicos.^{2,4} Los grados restantes de EIVHA (de III a IV) y las formas moderadas-graves de EIVHC requieren corticoides sistémicos (orales o en pulsos) que son el *gold standard* terapéutico. Para pacientes corticorretractarios/dependientes, se evaluarán modalidades de segunda línea, como fototerapia y fotoféresis extracorpórea (para EIVHA exclusivamente cutánea y EIVHC esclerótica), mofetilmicofenolato, infliximab (en particular, para EIVHA con compromiso digestivo), y metotrexato, rituximab, imatinib o inhibidores de las quinasas Janus (JAK por *Janus kinases*) para EIVHC.^{2,4}

El 100 % de nuestros casos agudos respondió a la combinación de corticoides tópicos y sistémicos, tasa mucho mayor que la referida en la literatura como habitual del 30-40 %. Los pacientes con EIVHC que no respondieron a corticoides o fueron corticodependientes recibieron UVB de banda angosta (lesiones *símil liquen plano*), terapia PUVA, fotoféresis extracorpórea y mofetilmicofenolato. La fisioterapia es un tratamiento coadyuvante de vital importancia en EIVHC y fue instaurada en todos los casos.²

CONCLUSIÓN

En esta serie de casos de EIVH, la mayoría de los pacientes presentó compromiso cutáneo. La principal manifestación de EIVHA fue el *rash* eritematoso maculopapular, que representó un verdadero desafío diagnóstico en esta población; los exantemas y las farmacodermias fueron sus principales diagnósticos diferenciales. El hallazgo cutáneo principal de EIVHC fueron las lesiones escleróticas símil morfea. ■

Agradecimiento

A la doctora Diana Pinzón, por su lectura crítica del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4):515.e1-18.
2. Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, De Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous graft-versus-host disease: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):33-50.
3. Wu PA, Cowen EW. Cutaneous graft-versus-host disease: clinical considerations and management. *Curr Probl Dermatol*. 2012;43:101-15.
4. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, Hakim F, et al. The biology of chronic graft-versus-host disease: a Task Force report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(2):211-34.
5. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams K, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389-401.
6. Shiohara J, Takata M, Shiohara M, Ito T, et al. Hyperacute graft-versus-host disease: histological assessment of skin biopsy specimens from 19 cases. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(4):335-40.
7. Hillen U, Häusermann P, Massi D, Janin A, et al. Consensus on performing skin biopsies, laboratory workup, evaluation of tissue samples and reporting of the results in patients with suspected cutaneous graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):948-54.
8. Shi CR, Huang JT, Nambudiri VE. Pediatric cutaneous graft versus host disease: a review. *Curr Pediatr Rev*. 2017;13(2):100-10.
9. Inamoto Y, Shah NN, Savani BN, Shaw B, et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(8):1013-23.

Ascaridiosis en la vía biliar intrahepática: a propósito de un caso pediátrico

Ascariasis in the intrahepatic biliary duct: about a case in pediatrics

Dra. Fernanda A. Racioppi^a, Dr. Matías Cestari^a, Dr. Pablo Puccar^a, Dra. Soraya El Kik^a, Dra. Mariela Ferrari^a, Dr. José Lipsich^a, Dr. Matías Garriga^a, Dra. Claudia Sarkis^a y Dra. Patricia Paulin^a

RESUMEN

El 25 % de la población mundial se encuentra infectada por *Ascaris lumbricoides*. La ascariidiosis hepatobiliar ocurre en zonas con alta endemicidad y gran carga parasitaria, y genera desde intensa inflamación hasta fibrosis. Se presenta a un paciente de 2 años, que consultó por distensión abdominal y tos de 1 mes de evolución asociada a fiebre en las últimas 72 h. Se realizó una ecografía abdominal que evidenció áscaris en la vía biliar, en el estómago y en el intestino delgado, y una radiografía de tórax con infiltrado inflamatorio intersticial, asociado a hiperleucocitosis con hipereosinofilia y gammaglutamiltranspeptidasa elevada. Se administró un tratamiento antibiótico, antihelmíntico, sin lograr la eliminación de los parásitos de la vía biliar, por lo que se requirió su extracción mediante colangiografía percutánea.

Palabras clave: ascariidiosis, conductos biliares, colangiografía.

ABSTRACT

Twenty five percent of the world population is affected by *Ascaris lumbricoides*. Hepatobiliary ascariasis occurs in areas with high endemicity and great amount of parasitic load, generating intense inflammation to fibrosis. We report a two-year-old patient that consults about abdominal distension and cough of one month of evolution associated with 72 hours of fever. Abdominal ultrasound is performed, which shows bile duct, stomach, small intestine with ascaris and chest x-ray with interstitial inflammatory infiltrate, associated with hyperleukocytosis with hypereosinophilia and elevated gamma-glutamyl transpeptidase. Antibiotic, anthelmintic treatment is administered, without achieving the elimination of the bile duct parasites, requiring their removal by percutaneous cholangiography.

Key words: ascariasis, bile ducts, cholangiography.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e476>

Cómo citar: Racioppi FA, Cestari M, Puccar P, El Kik S, et al. Ascariidiosis en la vía biliar intrahepática: a propósito de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):e476-e479.

a. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Fernanda A. Racioppi: fernandaracioppi@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-11-2019

Aceptado: 26-3-2020

INTRODUCCIÓN

El *Ascaris lumbricoides* es un parásito con distribución mundial. Alrededor de un 25 % de la población se encuentra infectada, mientras que, en la Argentina, la prevalencia es de alrededor del 10,4 %.¹ La población afectada es aquella con escasos recursos, saneamiento inadecuado, sobrepoblación, bajos niveles de educación y falta de acceso a los sistemas de salud.² La transmisión ocurre a través de la ingestión de los huevos del parásito en estado infectante junto con alimentos, agua contaminada y, en los niños, por el hábito de pica.³ La presencia de síntomas está asociada a gran carga parasitaria, edad temprana, coinfección con otros parásitos y predisposición genética.⁴

Los síntomas más frecuentes son desde dolor abdominal, distensión, náuseas y vómitos hasta obstrucción parcial o completa del intestino delgado. Durante el período de migración por los tejidos, puede causar fiebre, urticaria, tos, disnea asociada a infiltrados pulmonares y eosinofilia periférica. Debido a que el parásito es muy móvil, puede ingresar en la ampolla de Vater y migrar hacia los conductos biliares y pancreáticos, lo que produce ictericia obstructiva, colangitis ascendente, colecistitis alitiásica o pancreatitis aguda.

La ascariidiosis hepatobiliar se presenta en áreas de alta endemicidad y gran carga parasitaria. Los parásitos y los residuos de su descomposición en el sistema biliar pueden producir intensa inflamación y generar necrosis del conducto, calcificación, litiasis, estenosis y fibrosis.⁵ Se presenta el caso clínico de un paciente con gran carga parasitaria, ascariidiosis hepatobiliar, su evolución clínica y tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente de 2 años de edad, sin antecedentes de relevancia, residente en una zona urbana de la provincia de Buenos Aires, que tenía 7 hermanos y la vivienda familiar contaba con agua de pozo y baño con descarga. Refería un cuadro clínico de distensión abdominal sin vómitos y tos

(ambos síntomas de 1 mes evolución), y se había agregado fiebre en las últimas 72 horas, asociada al hábito de geofagia.

TABLA 1. Resultados de laboratorio

	Ingreso hospitalario	Egreso hospitalario
Glóbulos blancos	25180/mm ³	19800/mm ³
Neutrófilos	11582/mm ³ (46 %)	2376/mm ³ (12 %)
Linfocitos	5791/mm ³ (23 %)	9108/mm ³ (46 %)
Eosinófilos	5791/mm ³ (23 %)	7128/mm ³ (36 %)
Plaquetas	676 x 10 ⁹ /l	529 x 10 ⁹ /l
Hemoglobina	9,4 g/dl	9,4 g/dl
Bilirrubina total	0,2 mg/dl	0,2 mg/dl
Bilirrubina directa	0,3 mg/dl	0,3 mg/dl
GOT	18 UI/l	76 UI/l
GPT	11 UI/l	71 UI/l
FAL	261 UI/l	265 UI/l
GGT	141 UI/l	117 UI/l
Albúmina	3,15 g/dl	4 g/dl

GOT: transaminasa glutámico-oxalacética;

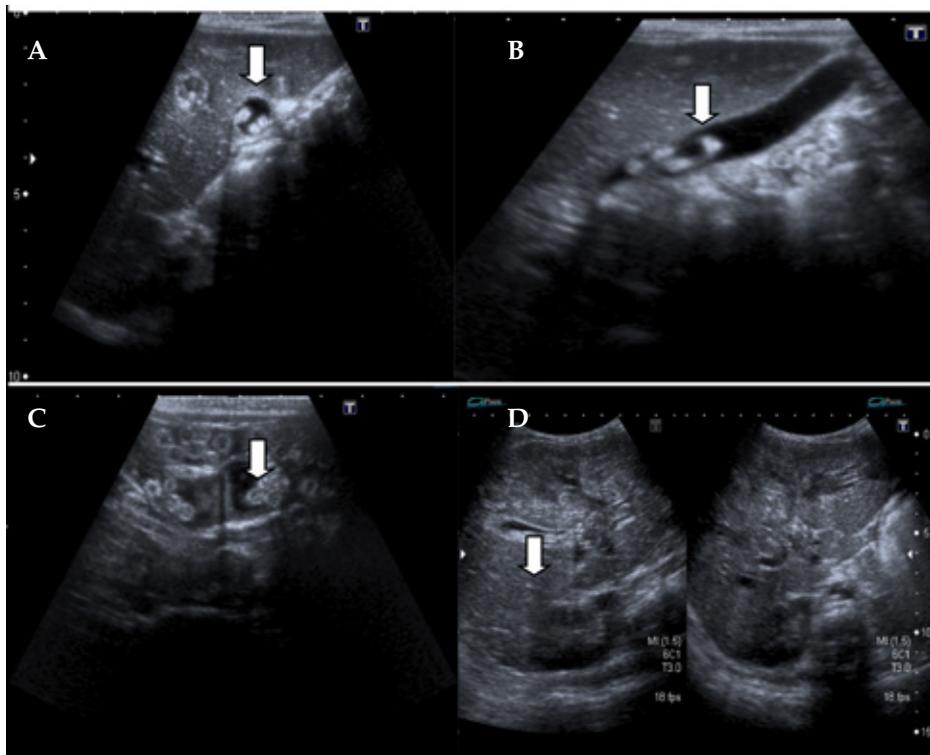
GPT: transaminasa glutámico-pirúvica;

FAL: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyltranspeptidasa

Al momento de su ingreso, se encontraba taquicárdico, con palidez mucocutánea, abdomen globoso, sin reacción peritoneal ni visceromegalias y peso de 10,180 kg (pc 10). Se realizaron una radiografía de tórax con infiltrado intersticial inespecífico, una radiografía de abdomen con asas colónicas distendidas con adecuada distribución hidroaérea y ecografía de abdomen, que informaba hígado heterogéneo con múltiples imágenes ecogénicas dispersas, vía biliar intrahepática y extrahepática dilatada, con contenido ecogénico tubular en el interior compatible con *Ascaris lumbricoides*, colédoco de 8 mm con contenido, vesícula, estomago, intestino delgado y grueso con imágenes similares a la vía biliar (Figura 1).

Los análisis de laboratorio evidenciaron hiperleucocitosis con hipereosinofilia, anemia microcítica e hipocrómica, albúmina de 3,1 g/dl, transaminasas normales, fosfatasa alcalina (FAL) y gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT) elevada (Tabla 1). Se realizaron hemocultivos, que resultaron positivos para *Escherichia coli*, por lo que cumplió el tratamiento por 10 días

FIGURA 1. Ecografía abdominal



A. Vía biliar intrahepática dilatada con contenido. B. Vesícula biliar con imágenes tubulares en su interior.

C. Múltiples imágenes tubulares ecogénicas, móviles a nivel de duodeno e intestino delgado. D. Parénquima heterogéneo.

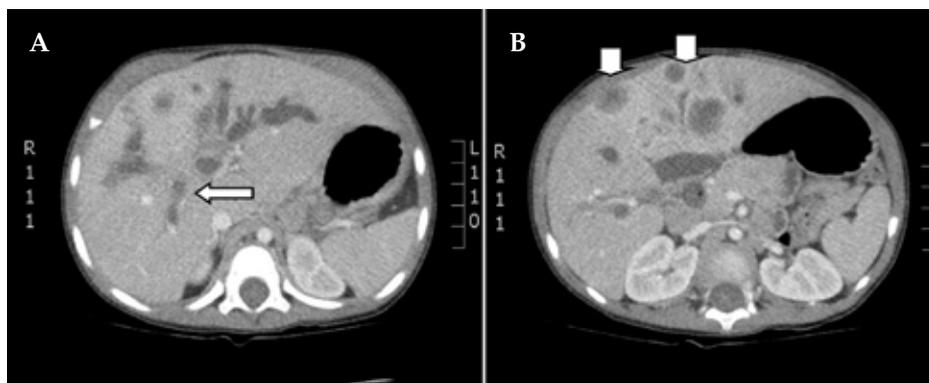
con ceftriaxona (50 mg/kg/día) y metronidazol (30 mg/kg/día). Ante estos hallazgos, se interpretó el cuadro clínico como colangitis aguda con bacteriemia por *E. coli* secundaria a ascaridiosis biliar, intestinal y síndrome de Löffler.

Se administró tratamiento antiparasitario con furazolidona (10 mg/kg/día) por 5 días y citrato de piperacina (75 mg/kg/día) por 3 días, asociado a laxante, y se obtuvo la eliminación de abundantes parásitos por la materia fecal. A pesar de ello, persistió la dilatación de la vía biliar intrahepática, asociada a heterogeneidad del parénquima y alteración de la FAL y gamma-glutamiltanspeptidasa. Para evaluar las características de las lesiones y posibles complicaciones, se realizó una tomografía de abdomen, que evidenció múltiples imágenes redondeadas hipodensas con leve refuerzo periférico, vía biliar intrahepática y colédoco dilatado (Figura 2).

Se realizó el drenaje de la vía biliar percutáneo bajo control ecográfico por punción de la vía biliar derecha; se inyectó material de contraste, que evidenció la dilatación de la vía biliar con imágenes negativas en su interior; luego se realizó papiloplastia con balones, maniobras de *flushing* biliar con solución fisiológica y extracción con balones. Se colocó el drenaje biliar derecho con catéter interno-externo y el drenaje biliar izquierdo externo. Se repitió este procedimiento a los 4 días y, luego de 2 semanas, se realizó una nueva exploración por colangiografía, que comprobó la vía biliar de calibre normal, por lo cual se retiraron los drenajes (Figura 3).

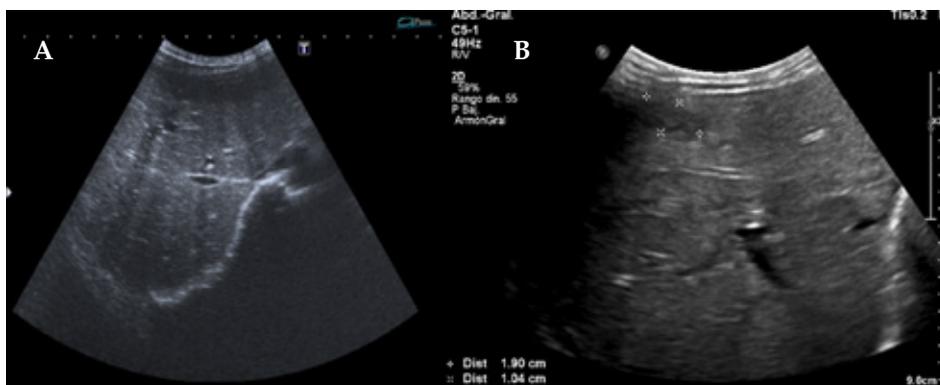
Desde el punto de vista infectológico, debido a la heterogeneidad hepática, con múltiples imágenes hipodensas, que se interpretaron como abscesos hepáticos, cumplió el tratamiento por 4 semanas con ceftriaxona (50 mg/kg/día) y metronidazol (30 mg/kg/día). Después de realizar el tratamiento antihelmíntico y

FIGURA 2. Tomografía computada abdominal



A. Vía biliar intrahepática dilatada. B. Imágenes redondeadas hipodensas con refuerzo periférico

FIGURA 3. Ecografía abdominal al momento del egreso hospitalario



A y B. Disminución de la heterogeneidad hepática, vía biliar intrahepática no dilatada.

antibiótico, el paciente persistía con leucocitosis e hipereosinofilia con FAL y gamma-glutamiltanspeptidasa elevadas, las cuales mejoraron luego de la intervención de la vía biliar. Luego de 61 días de internación, al momento del egreso, mostraba una mejoría de los parámetros nutricionales con peso de 11,5 kg (pc 50) y albúmina de 4 g/dl.

Se evaluó al grupo familiar en un centro periférico de salud, y se realizó el tratamiento a un hermano de 4 años, quien se presentaba asintomático con el antecedente de eliminación de áscaris en la materia fecal. Al momento del egreso hospitalario, se indicó el control con el Servicio de Clínica Pediátrica e Infectología con seguimiento clínico y de laboratorio.

DISCUSIÓN

La ascariidiosis hepatobiliar puede manifestarse como cólicos biliares, colangitis, colecistitis, absceso hepático y, raramente, hemobilia.⁶ En el caso de la ascariidiosis biliar sin complicaciones, el tratamiento es conservador e implica la utilización de antibióticos, antihelmínticos y seguimiento ecográfico.⁷ En cuanto a los tratamientos antiparasitarios, los benzimidazoles generan inhibición de la síntesis de los microtúbulos y conducen a la muerte del parásito con el posterior riesgo de obstrucción intestinal,⁸ mientras que otros fármacos, como la furazolidona y la piperacina, generan parálisis flácida y su posterior expulsión a través de la materia fecal.

En aquellos en los que el tratamiento conservador no puede resolver la infección, existen diferentes alternativas terapéuticas según la condición clínica del paciente. La colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) está indicada en los pacientes que no responden al tratamiento conservador o si los parásitos persisten por más de 3 semanas en la vía biliar.⁹ La principal falla es la incapacidad de alcanzar los parásitos en la vesícula biliar o en los conductos intrahepáticos. La cirugía tiene indicación cuando hay falla en el tratamiento endoscópico, presencia de parásitos en la vía biliar intrahepática, vesícula o abscesos hepáticos que no responden al tratamiento conservador.^{10,11}

La colangiografía transhepática percutánea es una alternativa exitosa para el abordaje y el drenaje de la vía biliar, la extracción de los parásitos y cálculos en el 80-85 % de los casos.^{12,13} Es una alternativa cuando la CPRE no está disponible, pues permite desobstruir el árbol biliar con mayor efectividad cuando está dilatado.¹⁴

A partir del caso clínico, se puede concluir que no siempre el tratamiento conservador es efectivo para erradicar el parásito de la vía biliar.

Es necesario su drenaje, que permite resolver la obstrucción y prevenir complicaciones, tales como necrosis del conducto, calcificación, litiasis, estenosis y fibrosis.

Las infecciones parasitarias son altamente prevalentes y se consideran un problema de salud pública en las comunidades socioeconómicamente desfavorecidas. Por esto, deberían realizarse mejoras en el saneamiento y el acceso al agua segura. ■

REFERENCIAS

- Chammartin F, Scholte R, Guimaraes MD, Tanner M. et al. Soil-transmitted helminth infection in South America: a systematic review and geostatistical meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(6):507-18.
- Taylor-Robinson DC, Jones AP, Garner P. Fármacos antihelmínticos para el tratamiento de parásitos intestinales transmitidos por el contacto con el suelo en niños: efectos sobre el crecimiento y el rendimiento escolar (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*. 2007(4). [Acceso: 26 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000371.pub3/full/es>.
- Saredi N. Helmintos. En *Manual Práctico de Parasitología Médica*. Buenos Aires: Andromaco; 2006. Págs.182-186.
- Thielman N, Reddy E. Intestinal Parasites. In Kellerman RD, Bope ET. *Conns current therapy*. Philadelphia: Elsevier; 2018. Págs.228-38.
- García-Espinoza JA, Vásquez-Ciriaco S, Doña-Jaimes R, Aragón-Soto R, et al. Parasitosis in the bile duct, report of 3 cases and literatura review. *Rev Méd Hosp Gen Méx*. 2018; 81(Suppl 1):18-23.
- Zaaher N, Korman A, Nageshwar R, Carr-Locke D. Infections of the Biliary Tract. In: Chandrasekhara V, Elmunzer BJ, Khashab MA, Muthusamy VR. *Clinical gastrointestinal endoscopy*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. Págs.636-51.
- Dall'Orso P, Cantou V, Rosano K, De los Santos K, et al. Ascariis lumbricoides. Complicaciones graves en niños hospitalizados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug*. 2014; 85(3):149-54.
- McCarthy James, Moore TA. Antihelmínticos. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas: principios y prácticas*. Barcelona: Elsevier; 2016. Págs.550-8.
- Khuroo MS, Rather AA, Khuroo NS, Khuroo MS. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(33):7507-17.
- Feldman M, Friedman L, Brandt L (eds.). Helmintos intestinales. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L (eds.). Sleisenger y Fordtran. *Enfermedades digestivas y hepáticas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. 10.^{ma} ed. Barcelona: Elsevier; 2018. Págs.1969-89.
- Ospina Nieto J, Castrillón ME. Manejo endoscópico de la ascariidiosis múltiple biliar en niños. Presentación de casos y revisión de la literatura. *Rev Col Gastroenterol*. 2007; 22(2):149-54.
- Lee SK, Seo DW, Myung SJ, Park ET, et al. Percutaneous transhepatic cholangioscopic treatment for hepatolithiasis: an evaluation of long-term results and risk factors for recurrence. *Gastrointest Endosc*. 2001; 53(3):318-23.
- Kochar R, Banerjee S. Infections of the Biliary Tract. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2013; 23(2):199-218.
- Young M, Mehta D. Percutaneous Transhepatic Cholangiogram. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. [Acceso: 18 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493190/>.

Ceguera y trastornos neurológicos por monóxido de carbono: tratamiento efectivo con oxígeno hiperbárico en dos pacientes pediátricos

Blindness and neurological sequelae following carbon monoxide poisoning: effective treatment with hyperbaric oxygen

Dra. Patricia C. Cardoso^a, Dra. Alicia La Fuente^b, Dra. Nina Subbotina^c y Dra. Elda G. Cargnel^a

RESUMEN

Se presentan dos pacientes que desarrollaron deterioro visual debido a una intoxicación por monóxido de carbono. Ellos fueron tratados con oxígeno hiperbárico y recuperaron no solo su visión, sino que, además, mejoraron su signo-sintomatología neurológica. Se cree que la implementación de oxígeno hiperbárico, incluso en un período tardío, será efectiva para revertir las secuelas neurológicas.

Palabras clave: intoxicación por monóxido de carbono, ceguera, lesiones encefálicas, niño, oxigenación hiperbárica.

ABSTRACT

We present two patients who developed visual deterioration due to carbon monoxide poisoning. They were treated with hyperbaric oxygen and recovered not only their vision but also they improved neurological signs and symptoms. We believe that implementation of hyperbaric oxygen, even in a late period of time will be effective in reversing neurological sequelae.

Key words: carbon monoxide poisoning, blindness, brain injuries, child, hyperbaric oxygenation.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e480>

Cómo citar: Cardoso PC, La Fuente A, Subbotina N, Cargnel EG. Ceguera y trastornos neurológicos por monóxido de carbono: tratamiento efectivo con oxígeno hiperbárico en dos pacientes pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):e480-e485.

INTRODUCCIÓN

La intoxicación aguda por inhalación de monóxido de carbono (CO), gas producto de una combustión incompleta y, sobre todo, que forma parte del humo de incendio, puede ocasionar un daño grave en el sistema nervioso central (SNC). Si bien la ceguera puede ser una secuela, existen contados reportes publicados sobre esta en niños y su tratamiento “exitoso” con oxígeno hiperbárico (OHB).¹ El objetivo de presentar estos dos casos es divulgar esta terapéutica de múltiples sesiones de OHB ante la secuela de ceguera y otros signos neurológicos.

CASO CLÍNICO 1

Niño de 11 años, previamente sano, que inhaló humo de incendio y fue hallado con pérdida de conocimiento, palidez, piel y narinas tiznadas, en paro cardiorrespiratorio. Unos vecinos realizaron maniobras de resucitación cardiopulmonar. Durante el traslado al hospital zonal, se despertó y respondió a preguntas formuladas. Presentó un episodio de excitación psicomotriz seguido de dificultad en el habla y permaneció irritable.

Al día siguiente, estaba menos irritable, pero sufría cefalea punzante intermitente e intolerancia oral. La tomografía axial computada (TAC) cerebral, el electroencefalograma y el electrocardiograma no mostraban alteraciones patológicas. A las 48 h (después de la intoxicación), comenzó con visión borrosa hasta la ceguera; a las 72 h, presentó mutismo y no respondía a órdenes simples.

Posteriormente a una consulta telefónica a la Unidad de Toxicología, se aceptó la derivación al Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez” a los 5 días del evento. Ingresó con bradicardia, respiración superficial y reflejos abolidos, y recibió asistencia respiratoria mecánica (ARM). Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral y el estudio de líquido cefalorraquídeo, sin alteraciones.

- Unidad de Toxicología, Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez”.
- Servicio de Neurología, Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez”.
- Centro de Medicina Hiperbárica Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia:

Dra. Patricia C. Cardoso: patriciaceiliacardoso@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-12-2019

Aceptado: 16-6-2020

Luego de la extubación electiva a los 8 días, presentaba deterioro neurológico marcado, por lo que, al día siguiente, una vez estabilizado, nuestra Unidad indicó la primera sesión de OHB. Al finalizar, presentó una crisis de llanto, síntoma determinante para decidir continuar el tratamiento con OHB, ya que se consideró de buen pronóstico. Al día siguiente, se observó una

rápida mejoría neurológica con la segunda sesión, lo que reforzó la continuidad terapéutica diaria, de lunes a viernes. La evolución neurológica se detalla en la *Tabla 1*. La *Figura 1* muestra los resultados de la RMN cerebral.

Se realizaron 35 sesiones de OHB en total. Al término, recuperó la agudeza visual, con franca evolución positiva de su cuadro neurológico. Se solicitaron estudios por imágenes (RMN con tomografía por emisión de fotón único –*single photon emission computed tomography*; SPECT, por sus siglas en inglés– de cerebro), que mostraron lesiones secuelas a nivel parietooccipital y frontal, aunque, en la SPECT cerebral con Tc99, con respecto al estudio previo, tuvo franca mejoría de la distribución de la concentración parenquimatosa del trazador, aunque persistió cierto compromiso.

El paciente continuó con rehabilitación motora y apoyo escolar, y logró un buen rendimiento académico. Un año después, presentó una convulsión tónica de minutos de duración, considerada como secundaria al daño secuelar del SNC. Se realizó un electroencefalograma y se observaron descargas de espigas frontales cerebrales (*Figura 2*), por lo que se comenzó el tratamiento con clobazam.

CASO CLÍNICO 2

Adolescente de 13 años, previamente sano, expuesto a humo de incendio en la vivienda, durante, aproximadamente, 40 minutos. El hermano mellizo falleció y él fue trasladado al hospital zonal. Ingresó en coma, con cianosis generalizada con insuficiencia ventilatoria y bradicardia extrema. Recibió ARM durante 4 días

FIGURA 1. Paciente 1. Resonancia magnética nuclear de cerebro, lesiones hiperintensas bilaterales en región parietooccipital

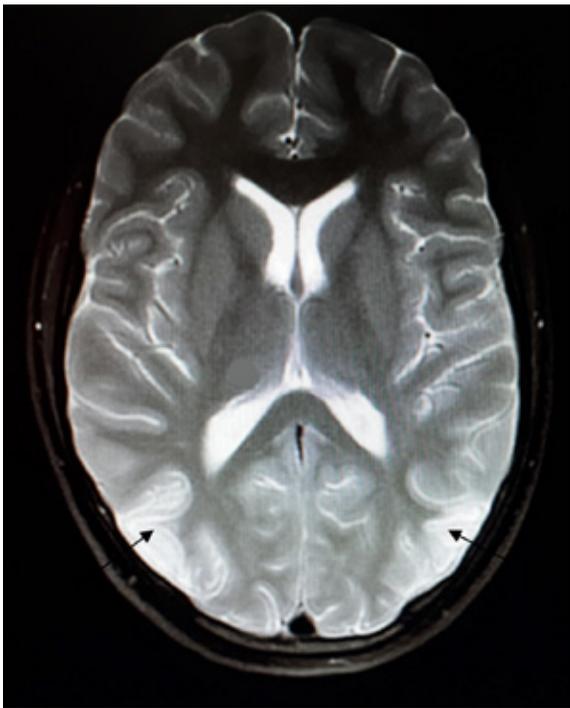


FIGURA 2. Paciente 1. Electroencefalograma posconvulsión al año de la intoxicación por monóxido de carbono



TABLA 1. Caso clínico 1. Evolución del cuadro visual y demás signos neurológicos, y estudios realizados antes, durante y después del tratamiento con oxígeno hiperbárico

Días pos intoxicación por CO	Evolución neurológica	Estudios
8 días (antes del tratamiento con OHB).	Respondía preguntas simples con monosílabos y dificultad. Alteración visual, tono muscular conservado, aunque sin movilizarse y ROT aumentados.	RMN cerebral y estudio de líquido cefalorraquídeo sin alteraciones patológicas. La RMN cerebral era compatible con isquemia (<i>Figura 1</i>). Electroencefalograma: actividad delta disminuida en forma generalizada, sin descargas ni paroxismos locales.
9 días (sesión 1).	Presentó una crisis de llanto.	
10 días (sesión 2).	Habla enlentecida, coherente; visión de bulto en forma intermitente; reconocía movimientos, formas y colores, pero no seguía objetos con la mirada. FO derecho: papila de bordes levemente difusos; izquierdo: borde nasal con leve borramiento.	
11 días.	Comenzó a deambular con ayuda e ingirió líquidos sin dificultad. A los 16 días, deambulaba sin ayuda, con pasos cortos y temblor distal; dificultad en la coordinación, habla enlentecida, pero podía responder con sentido del humor.	Electroencefalograma: moderada desorganización sin foco paroxístico.
23 días (sesión 14).	Recordó el día de la intoxicación; conteo de hasta 5 con una mano.	Tomografía por emisión de un solo fotón cerebral, con Tc99 (<i>SPECT</i> de cerebro con Tc99): extensa y muy significativa disminución de la concentración de tecnecio bilateral en ambas regiones temporoparietales, que, en algunas áreas, llegaba a la ausencia de concentración significativa detectable e involucraba los giros temporales superiores, medios e inferiores y los lóbulos parietales superior e inferior. Presentación similar sobre ambos hemisferios corticales frontales, algo más extensa y pronunciada del lado izquierdo, en territorio del giro frontal medio y giro precentral.
30 días.	Agudeza visual con evolución favorable, OD y OI: 0,6; FO: normal; visión cromática conservada, alteración en la percepción de profundidad. Potenciales evocados visuales y auditivos normales. Podía andar en patineta de 2 ruedas.	
40 días.	Mejoría de la motricidad fina: podía manipular un cierre y atarse los cordones.	
60 días (35 sesiones).	Recuperó totalmente la agudeza visual. Leve hiperreflexia patelar izquierda, con el resto del examen físico neurológico normal y función mnésica comprometida; podía leer pequeños fragmentos y realizar grafismos con ayuda.	Electroencefalograma: trazado de RMN con <i>SPECT</i> de cerebro: transición y somnolencia normal. lesiones secuelas a nivel parietooccipital y frontal. <i>SPECT</i> cerebral con Tc99, con franca mejoría de la distribución de la concentración parenquimatosa cerebral –del trazador–; persistía el compromiso a nivel parietal bilateral y frontal, con mejoría en las áreas temporales.
12 meses.	Convulsión tónica de minutos de duración, asumida como secundaria al daño secular a nivel del SNC.	Electroencefalograma: descargas de espigas frontales cerebrales (<i>Figura 2</i>).

CO: monóxido de carbono; OHB: oxígeno hiperbárico; ROT: reflejos osteotendinosos; RMN: resonancia magnética nuclear; FO: fondo de ojos; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; *SPECT*: tomografía por emisión de fotón único; SNC: sistema nervioso central.

y, luego de la extubación, permaneció irritable y desorientado. Su estado de conciencia mejoró posteriormente, con dificultad en la marcha de predominio izquierdo, disminución en la fuerza muscular, temblor distal en los miembros superiores y visión de bulto (fondo de ojo –FO–

normal) y una RMN cerebral alterada.

A los 29 días, la médica de cabecera lo derivó a nuestra Unidad de Toxicología, ya que presentaba un cuadro secuelar neurológico marcado. Se indicó internación y OHB. Luego de la primera sesión, ante una rápida mejoría de su visión,

Tabla 2. Caso clínico 2. Evolución del cuadro visual y demás signos neurológicos, y estudios realizados antes, durante y después del tratamiento con oxígeno hiperbárico

Días pos intoxicación por CO	Evolución neurológica	Estudios
29 días (antes del tratamiento con OHB).	Hablaba sin dificultad; leve hemiparesia izquierda, deambulaba con ligera lateralización hacia la derecha y temblor fino distal de los miembros superiores de predominio izquierdo, Babinski positivo y leve rueda dentada. Presentaba trastornos de memoria, visión de bulto (agudeza visual, OD: 0,1; OI: 0,1).	Electroencefalograma: desorganizado, sin focos ni paroxismos. TAC cerebral: no mostró lesiones. RMN cerebral: hiperintensidad en secuencia <i>flair</i> en surcos corticales de la convexidad a nivel occipitoparietal bilateral y a nivel frontal del lado derecho.
29 días (sesión 1).	Luego de la primera sesión, el paciente refirió ver mejor "sin chocarse" con otras personas. Al día siguiente (sesión 2), logró leer "letras grandes" de un cartel a 2 m.	
36 días (sesión 5).	Agudeza visual en OD: 0,6; OI: 0,5.	
39 días.	Deambuló con mayor estabilidad y mejoría de la hemiparesia izquierda, y conservó habilidades cognitivas, lenguaje y memoria. Habilidades de integración visomotriz notablemente descendidas, condicionadas por la dificultad en la motricidad fina.	
42 días.	Marcha levemente inestable, fuerza muscular conservada, sin Babinski ni rueda dentada, con ROT conservados, y persistió un leve temblor distal.	
60 días.	Agudeza visual de ambos ojos de 10/10 con FO normal. Potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensitivos dentro de los parámetros normales.	Electroencefalograma: trazado de vigilia y sueño normal. Electromiograma: compromiso radiculomotor parcialmente compensado por reinervación de colaterales axónicas y sin actividad denervatoria a nivel del miotoma L5 izquierdo.
70 días (sesión 28).	Escaso temblor distal.	
90 días (sesión 30).	Mejoró la escritura y logró atarse los cordones de los zapatos.	RMN cerebral: áreas secuelares a nivel cortical frontal derecho y parietooccipital posterior, imagen focal secuelar en globo pálido derecho y putamen izquierdo (Figura 3). Espectroscopía: en las lesiones descritas, existía reducción de NAA, presencia de mioinositol y lactato compatibles con áreas secuelares cavitadas asociadas a gliosis (Figura 4).
19 meses.	No se observaban temblores, con mejoría paulatina de la escritura.	

CO: monóxido de carbono; OHB: oxígeno hiperbárico; ROT: reflejos osteotendinosos; RMN: resonancia magnética nuclear; FO: fondo de ojos; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; NNA: N-acetilaspártato.

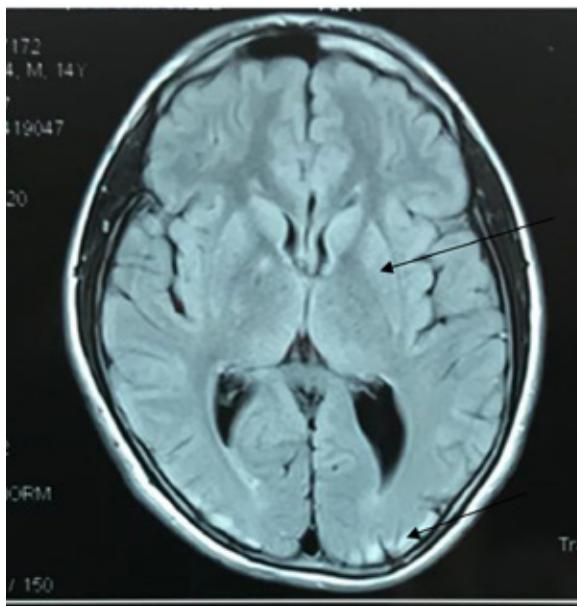
se decidió continuar con el tratamiento de OHB diariamente, de lunes a viernes, mientras continuara su progreso.

La evolución neurológica se detalla en la *Tabla 2*. Luego de 30 sesiones y habiendo transcurrido 90 días, ante la mejoría clínica continua, se indicaron 5 sesiones más. Se efectuó el estudio de RMN (*Figura 3.a*). Además, en este caso, se tuvo en cuenta la espectroscopía por resonancia magnética (ERM) (*Figura 3.b*). El paciente recibió un total de 40 sesiones de OHB y, a los 19 meses del episodio, no se observaban temblores, con mejoría paulatina de la escritura.

DISCUSIÓN

Luego de la intoxicación aguda grave por CO, pueden presentarse signos neurológicos, sean como secuela posepisodio o aparecer luego de una aparente normalidad como “síndrome neurológico tardío” (SNT), con un período de ventana entre los 2 y los 40 días, y una mediana de aparición a los 20 días. Este último se debería a un daño cerebral que no solo se asocia a hipoxia, sino también a otros mecanismos que provocan la aparición de radicales libres, con desmielinización. De acuerdo con varios autores, se puede observar reversión del síndrome en, aproximadamente, el 70 % de los pacientes y puede llevar de uno a dos años.²

FIGURA 3.a. Paciente 2. Resonancia magnética nuclear cerebral: hiperintensidad de globo pálido, putamen y cortical parietooccipital



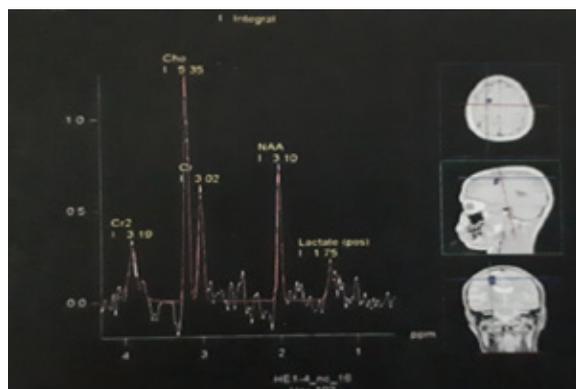
Los mecanismos de acción postulados para el tratamiento con OHB son varios (aceleración de eliminación del CO, mejoría del metabolismo oxidativo mitocondrial, inhibición de la peroxidación lipídica, inhibición de la adherencia de los leucocitos a la microvasculatura dañada, atenuación de la disfunción neurológica inmunomediada), pero algunos autores proponen otro: si bien algunas neuronas se encuentran dañadas e, irreversiblemente, llegan a la necrosis, las células que se hallan cercanas, menos afectadas por la hipoxia e inflamación, formarían una zona de penumbra isquémica. Estas neuronas serían disfuncionales pero aún viables, y pueden reactivarse con OHB.³

En cuanto al diagnóstico de estos pacientes, a pesar de no realizarse la determinación de carboxihemoglobina (COHb) al inicio, se consideraron las secuelas por CO ante la clínica y fuente (CO siempre presente en el humo de incendio, aunque otros compuestos lo puedan acompañar).⁴ Ninguno presentaba secuelas respiratorias.

En el caso clínico 1, el paciente manifestaba pérdida total de la visión a las 48 horas como SNT. En el caso clínico 2, era más difícil determinar el inicio del trastorno visual, debido a que se encontraba sedado con ARM desde un principio.

Se decidió realizar tratamiento con OHB (protocolo: 2,4 atmósferas absolutas –ATA– durante 60 minutos por sesión), a pesar de haber transcurrido varios días desde la intoxicación, en vista de algunas publicaciones que demostraban un beneficio en la amaurosis,^{5,6} aunque no existiera consenso internacional.^{7,8} Las primeras

FIGURA 3.b. Paciente 2. Resonancia magnética nuclear cerebral con espectroscopía con reducción de N-acetil aspartato y pico de lactato compatible con gliosis



sesiones se realizaron durante la internación en nuestro Hospital; se trasladaron al Centro de Medicina Hiperbárica y luego en forma ambulatoria. Posteriormente a la reversión total del déficit visual y ante otros signos neurológicos que continuaban mejorando, se resolvió proseguir con las sesiones mientras se observara dicha mejoría.

Con respecto a los estudios por imágenes, especialmente la TAC y la RMN cerebral, pueden no observarse lesiones durante los primeros días, por lo que no constituyen una guía adecuada para evaluar la aparición del SNT. Cuando aparecen imágenes, los reportes más frecuentes refieren necrosis del globo pálido y desmielinización de la sustancia blanca cerebral, con predominio del *centrum* semioval y la sustancia blanca periventricular, pero puede existir compromiso de otras estructuras.^{9,10}

En el caso del segundo paciente, para continuar con el tratamiento durante las últimas sesiones, además de la mejoría clínica, se tomó en cuenta la espectroscopía y la tractografía por resonancia magnética (ERM) cerebral, que permitía observar cambios metabólicos en regiones específicas del cerebro dañado. La disminución de N-acetil aspartato traduce una pérdida o degeneración de neuronas, y la presencia de lactato, una glicólisis anaerobia bajo condiciones de isquemia o hipoxia. El lactato comienza a aparecer entre 1 y 2 meses luego de la intoxicación en los pacientes con síntomas crónicos; es un marcador de daño cerebral irreversible, aunque algunos puedan mostrar reversibilidad. El mioinositol se incrementa en las enfermedades desmielinizantes. En el caso del paciente, se decidió agregar nuevas sesiones, y continuó con una evolución positiva.^{2,10-12} Luego de varias sesiones de OHB y de observar una mejoría del cuadro neurológico, se implementó la rehabilitación psicomotriz y psicoterapéutica en ambos pacientes.

Se considera que la reversión completa de la ceguera se debe al tratamiento con OHB y no a la sola evolución espontánea, debido a que esta coincide con el período de ventana en

que, generalmente, se describe la aparición de nuevos signos neurológicos, como SNT, y no su resolución. Al observar la reversión, que incluye también signos neurológicos distintos a la ceguera en un corto período, y tomando en cuenta la gravedad de estos, se aconseja el tratamiento con OHB lo más precozmente posible, sobre todo, si existe sintomatología neurológica y cardíaca. Cuando la decisión de la aplicación de OHB es más tardía, se estima necesaria la evaluación de un especialista en Toxicología. ■

REFERENCIAS

1. Katafuchi Y, Nishimi T, Yamaguchi Y, Matsuishi T, et al. Cortical Blindness in Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Brain Dev.* 1985;7(5):516-9.
2. Varrassi M, Di Sibio A, Gianneramo C, Perri M, et al. Advanced neuroimaging of carbon monoxide poisoning. *Neuroradiol J.* 2017;30(5):461-9.
3. Nemoto EM, Betterman K. Basic physiology of hyperbaric oxygen in brain. *Neurol Res.* 2007;29(2):116-26.
4. Cardoso P, Alonso M, Cargnel E. Intoxicación por gases. En Neira P, Farías J, Monteverde E. *Manual de emergencias pediátricas.* Rosario: Corpus; 2011:667-76.
5. Ersanli D, Yildiz S, Togrol E, Ay H, et al. Visual loss as a late complication of carbon monoxide poisoning and its successful treatment with hyperbaric oxygen therapy. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(43-44):650-5.
6. Senol M, Yildiz S, Ersanli D, Uzun G, et al. Carbon monoxide-induced cortical visual loss: treatment with hyperbaric oxygen four years later. *Med Princ Pract.* 2009;18(1):67-9.
7. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* 2017;47(1):24-32.
8. Lin CH, Su WH, Chen YC, Feng PH, et al. Treatment With Normobaric or Hyperbaric Oxygen and Its Effect on Neuropsychometric Dysfunction After Carbon Monoxide Poisoning: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(39):e12456.
9. Hopkins RO, Woon FL. Neuroimaging, cognitive, and neurobehavioral outcomes following carbon monoxide poisoning. *Behav Cogn Neurosci Rev.* 2006;5(3):141-55.
10. O'Donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol.* 2000;55(4):273-80.
11. Beppu T. The role of MR imaging in assessment of brain damage from carbon monoxide poisoning: a review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(4):625-31.
12. Terajima K, Igarashi H, Hirose M, Matsuzawa H, et al. Serial assessment of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning using magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging on 3.0T system. *Eur Neurol.* 2008;59(1-2):55-61.

Tratamiento de las malformaciones en extremidades en el síndrome de bridas amnióticas: a propósito de un caso

Amniotic band syndrome: management of skeletal limb abnormalities. A case report

Dr. Enrique Guillén Botaya^a, Dra. Laura Pino Almero^a, Dra. María O. Molini Menchón^b,
Dra. Virina González Alonso^c, Dr. Manuel Pérez-Montejano^c y Dra. M. Fe Minguez Rey^a

RESUMEN

El síndrome de bridas amnióticas es un complejo de anomalías congénitas causadas por la rotura prematura del amnios, por lo que se originan bandas fibrosas que comprimen determinadas regiones del feto. Afecta a entre 1:1200 y 1:15000 recién nacidos vivos según las series consultadas.

La clínica típica consiste en alteraciones en las extremidades (anillos de constricción, amputaciones asimétricas más o menos distales, sindactilias y pie zambo), y se han descrito alteraciones toracoabdominales o faciales. Recientes trabajos han demostrado la utilidad del método de Ponseti en el tratamiento del pie zambo asociado al síndrome de bridas amnióticas. Se presenta el caso de un recién nacido que padecía un síndrome de bridas amnióticas y se ahonda en el manejo y la resolución quirúrgica de las malformaciones en las extremidades. En especial, se analiza la utilización del método de Ponseti en el tratamiento del pie zambo congénito sindrómico.

Palabras clave: *síndrome de bandas amnióticas, procedimientos quirúrgicos operativos, anomalías congénitas.*

ABSTRACT

Amniotic band syndrome consists in a group of congenital abnormalities caused by strands of the amniotic sac that entangle some parts of the fetus. Those strands result from premature rupture of amnios. The incidence of amniotic band syndrome is 1:1200 to 1:15,000 live births, depending on case studies.

Mostly affected parts of fetus are limbs (asymmetric amputations, syndactyly and clubbed foot) but facial and thoracoabdominal abnormalities have also been described.

Recent works have proved the utility of Ponseti method to treat clubfoot associated with amniotic band syndrome. We report the case of a newborn with amniotic band syndrome focusing on management and surgical repair of limbs deformities. Especially, we highlight the use of Ponseti method in treatment of syndromic clubfoot.

Key words: *amniotic band syndrome, operative surgical procedures, congenital abnormalities.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e486>

- a. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.
 - b. Servicio de Pediatría.
 - c. Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora.
- Hospital Clínico Universitario-Malvarrosa, Valencia, España.

Correspondencia:

Dra. M. Fe Minguez Rey: mfemiguez@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-1-2020

Aceptado: 31-3-2020

Cómo citar: Guillén Botaya E, Pino Almero L, Molini Menchón MO, González Alonso V, et al. Tratamiento de las malformaciones en extremidades en el síndrome de bridas amnióticas: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):e486-e490.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de bridas amnióticas (SBA) es un espectro de alteraciones congénitas caracterizadas por la existencia de bridas fibrosas corioamnióticas en la placenta que estrangulan regiones del feto, lo que provoca malformaciones en las extremidades o craneofaciales. Las alteraciones viscerales son poco frecuentes.¹ Afecta a entre 1 : 1200 y 1 : 15000 nacidos vivos,² y tiene carácter esporádico.

Las anomalías en las extremidades más frecuentes son los anillos de constricción con linfedema distal, las amputaciones, sindactilias y el pie zambo. El anillo de constricción es un surco de tipo cicatricial circunferencial y perpendicular al eje mayor del miembro afectado. En función de su gravedad, Patterson³ describió cuatro grados de afectación: el grado 1 consiste en un anillo simple con extremidad normal hacia distal; el grado 2 añade atrofia y linfedema distales, y, en el grado 3, el anillo se asocia a sindactilias en los dedos. Finalmente, se considera el grado 4 en los casos de amputación. A nivel digital, un mismo anillo puede rodear a más de un dedo y originar una pseudosindactilia, caracterizada por la fusión distal con la separación proximal de los dedos, lo que la diferencia de la verdadera sindactilia.⁴

A continuación, se relata un caso de SBA. Se ahonda en la resolución quirúrgica de las manifestaciones en las extremidades y se enfatiza en el tratamiento del pie zambo congénito sindrómico.

CASO CLÍNICO

Madre primípara caucásica de 20 años con embarazo controlado y padre caucásico sano, provenientes de familias con bajo nivel socioeconómico. En las ecografías del primer trimestre, se detectó, en el feto, una malformación

en la extremidad inferior izquierda compatible con el síndrome por bridas. Los progenitores no referían exposiciones de riesgo, como metadona o ácido lisérgico.⁵

En la semana 34 + 1, la madre ingresó en nuestro Centro por la rotura prematura de la membrana con estreptococo betahemolítico negativo. A las 34 + 6 semanas, se produjo el nacimiento por parto vaginal eutócico del varón de 2190 gramos, 46 cm de longitud y 30 cm de perímetro cefálico. Se apreciaban deformidades en las cuatro extremidades: en ambas manos, existía una pseudosindactilia entre el tercer y el cuarto dedo (Figura 1), y, en el miembro inferior derecho, se apreciaba un anillo de constricción Patterson 1 en el tercio medio de la pantorrilla.

Además, existía un anillo profundo en el tercio distal del miembro inferior izquierdo con compromiso vascular asociado a un pie zambo, además de un marcado linfedema en el dorso del pie y acrosindactilia de los tres primeros dedos, por lo que se consideró Patterson 3 (Figura 2). Por lo demás, presentaba un fenotipo normal, sin otros rasgos sindrómicos: genitales externos normocoloreados de varón, ausencia de signos de disrafismo oculto.

FIGURA 1. Pseudosindactilia en el tercer y el cuarto dedo de la mano derecha al nacer



Se operó quirúrgicamente en la cuarta hora de vida para el salvamento del miembro inferior izquierdo, se extirpó la banda constrictora y se reconstruyeron los bordes con "W" plastias. El paciente fue dado de alta el décimo día.

Durante las revisiones sucesivas, la persistencia del linfedema en el dorso del pie izquierdo dificultaba el inicio del tratamiento precoz del pie zambo mediante el método de

FIGURA 2. Anillo de constricción en el miembro inferior izquierdo con compromiso vascular. Pie zambo con marcado linfedema en el dorso y acrosindactilia de los dedos



FIGURA 3. Imagen previa a la separación de la pseudosindactilia del tercer y cuarto dedo de la mano izquierda



Ponseti. A los diez meses de vida, se extirpó la tumoración linfedematosa, además de reseca el anillo de constricción de la pierna derecha. También se separaron las pseudosindactilias entre el tercer y el cuarto dedo de ambas manos (Figura 3).

Tres semanas después de la intervención, se iniciaron las manipulaciones y yesos seriados para la corrección del pie zambo según el método de Ponseti (Figura 4. a). Tras seis yesos, se obtuvo una corrección completa, a excepción del equino, que requirió de la realización de una tenotomía percutánea del tendón de Aquiles. En la misma intervención, se separó la acrosindactilia del pie izquierdo y se inmovilizó el miembro con un yeso.

En la tercera semana posquirúrgica, se inició el tratamiento con la ortesis de Dennis-Brown durante 23 horas al día. La evolución fue satisfactoria, pese al cumplimiento irregular del tratamiento. Tras tres meses, se autorizó su retirada durante 12 horas al día. A los 24 meses de vida, el paciente presenta un pie plantígrado e indoloro (Figura 4. b), pero con tendencia a la supinación dinámica, por lo que puede precisar, en el futuro, una transposición del tibial anterior a la tercera cuña.

DISCUSIÓN

Según Patterson,³ el diagnóstico clínico del SBA debería incluir, al menos, dos de los siguientes criterios: anillo de constricción, con o sin deformidad distal y linfedema; fusiones distales o amputaciones digitales congénitas. Se ha de realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome del cordón corto, que se debe a un defecto de cierre de la pared abdominal anterior fetal por bridas amnióticas, lo que provoca un cordón umbilical corto, gastrosquisis o anomalías vertebrales.

La presencia en nuestro paciente de anillos de constricción, con linfedema distal en el miembro inferior izquierdo y fusiones parciales de los dedos en las extremidades superiores e inferiores sin alteraciones del cordón umbilical, columna vertebral ni de la pared abdominal, hizo considerar como primera opción el SBA. Debido a la heterogeneidad de expresión de las malformaciones, es fundamental individualizar el tratamiento y considerar la funcionalidad sobre la base de la programación quirúrgica.

Con respecto a la exéresis de los anillos, la clasificación de Patterson tiene implicaciones en el tratamiento, pues se considera que los grados 2 y 3 precisan cirugía urgente para el salvamento

FIGURA 4. Tratamiento correctivo del pie zambo y evolución clínica del paciente

a) Corrección progresiva del pie zambo mediante yesos seriados según el método de Ponseti.



b) A los 24 meses de vida, pie izquierdo plantígrado, útil e indoloro, con ligera tendencia a la supinación dinámica.



de la extremidad, y se puede diferir la cirugía en los casos de grado 1.⁶ Por este motivo, se intervino de forma urgente el miembro inferior izquierdo (Patterson 3), y se demoró la cirugía del anillo del miembro inferior derecho (Patterson 1).

En cuanto a la técnica de la liberación, la clásica consiste en escindirlos en una sola etapa mediante plastias circulares.⁷ En cambio, otros autores⁸ la realizan en dos fases para evitar el daño vascular: en una primera etapa, se descomprimen las estructuras vasculonerviosas y se completa la exéresis semanas después. En nuestro caso, se realizó una técnica en un solo paso en ambas piernas, dado que proporciona un excelente resultado, siempre y cuando se realice una disección cuidadosa para evitar el daño neurovascular.⁹

En cuanto a las sindactilias de la mano, se recomienda separarlas entre los 12 y los 18 meses,¹⁰ y se argumenta que la demora puede afectar la función de la mano, además de tener un gran impacto psicosocial para el paciente. En nuestro caso, se separaron a los 10 meses de vida, aprovechando el mismo tiempo quirúrgico de ambos miembros inferiores.

Históricamente, para el tratamiento del pie zambo asociado al SBA, se consideraba necesario realizar extensas cirugías abiertas para lograr pies plantígrados flexibles.¹¹ No obstante, en la última década, se ha popularizado el método de Ponseti como tratamiento del pie zambo sindrómico, y se han obtenido buenos resultados.¹²

El método de Ponseti persigue corregir los componentes de la deformidad del pie zambo (equino, varo, aducto, supinado) mediante manipulaciones y yesos seriados, y reporta tasas de éxito de hasta el 97 % para el pie zambo idiopático.¹³ Se recomienda iniciarlo en las dos primeras semanas de vida, aunque se han descrito pacientes tratados a los 10 años de vida, con peores resultados.¹⁴ Tras 4 o 5 manipulaciones, se logra la corrección total, y se precisa, ocasionalmente, de una tenotomía percutánea del tendón de Aquiles para corregir el equino residual. Posteriormente, se mantiene la corrección lograda con una ortesis en abducción (Dennis-Brown), que se retira de manera progresiva.

Zionts et al.,¹⁵ publicaron una serie de 6 pacientes con pie zambo secundario a SBA tratados con el método de Ponseti. Precisaron de 6 yesos de media, y, en todos los casos, se realizó una tenotomía percutánea del tendón de Aquiles, que logró una corrección inicial del 100 %. Pese a

que existió una recurrencia en 5 de ellos, asociada a la no utilización de la ortesis de Dennis-Brown, únicamente, precisó cirugía agresiva un paciente. Al finalizar el seguimiento, todos los pies eran flexibles y plantígrados.

Esta tendencia reciente se observa en nuestro caso, en el que se logró la corrección mediante 6 manipulaciones, y fue necesaria la tenotomía percutánea del tendón de Aquiles. Pese al irregular cumplimiento de la ortesis, a los 24 meses de seguimiento, el paciente tiene un apoyo plantígrado y flexible sin haber recurrido a una cirugía agresiva.

Es importante resaltar que la técnica de corrección del pie zambo sindrómico precisa, habitualmente, de un mayor número de manipulaciones y yesos que en el pie zambo idiopático, por la mayor rigidez de partes blandas y la demora del tratamiento. Este hecho se observa en nuestro caso, ya que el linfedema del pie demoró las manipulaciones, y se precisaron 6 yesos para corregir la deformidad, por los 4 o 5 descritos por Ponseti.

Es fundamental, por tanto, realizar un tratamiento secuencial individualizado en estos pacientes e identificar aquellas afecciones que precisan cirugía urgente, como son los anillos de constricción Patterson 2 y 3. Además, se debe recalcar la utilidad del método de Ponseti para el tratamiento del pie zambo sindrómico, dado que evita extensas cirugías y presenta buenos resultados. ■

REFERENCIAS

1. Da Rocha FP, Pires JA, Fagundes DJ, Da Cunha RS. Síndrome de bridas amnióticas. Relato de un caso de tratamiento quirúrgico y revisión de la literatura. *Cir Plast Iberolatinoam*. 2013; 39(2):181-6.
2. Castejón Cruz ÓA, Castillo Pérez EA, Varela Carrasco GF, Oviedo Ayala EA, et al. Síndrome de bandas amnióticas asociado a Secuencia de Potter en el Hospital Regional del Sur, Choluteca, Honduras. *Científica*. 2016; 14(1):28-31.
3. Patterson TJ. Congenital ring constrictions. *Br J Plast Surg*. 1961; 14:1-31.
4. Flatt AE. Webbed fingers. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005; 18(1):26-37.
5. Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Epidemiologic analysis of maternal factors and amniotic band defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003; 67(1):68-72.
6. Hung NN. Congenital constriction ring in children: sine plasty combined with removal of fibrous groove and fasciotomy. *J Child Orthop*. 2012; 6(3):189-97.
7. Prasetyono TO, Sitorus AS. A review on the safety of one-stage circumferential ring constriction release. *Int Surg*. 2015; 100(2):341-9.
8. Jaiman R, Gangopadhyay AN, Gupta DK, Srivastava P, et al. A child presented with bilateral congenital constriction ring in lower extremity: a case report. *Cases J*. 2009; 2:7772.
9. Komarcevic A, Pajic M, Djermanov M, Jovanovic M, et al.

- Single stage surgical treatment of amniotic band syndrome: case report. *Srp Arh Celok Lek.* 2016; 144(9-10):545-9.
10. Jordan D, Hindocha S, Dhital M, Saleh M, et al. The epidemiology, genetics and future management of syndactyly. *Open Orthop J.* 2012; 6:14-27.
 11. Chang CH, Huang SC. Clubfoot deformity in congenital constriction band syndrome: manifestations and treatment. *J Formos Med Assoc.* 1998; 97(5):328-34.
 12. Agarwal A, Shaharyar A, Kumar A. Clubfoot associated with congenital constriction band: the Ponseti Method perspective. *Foot Ankle Spec.* 2015; 8(3):230-3.
 13. Ganesan B, Luximon A, Al-Jumaily A, Balasankar SK, et al. Ponseti method in the management of clubfoot under 2 years of age: A systematic review. *PLoS One.* 2017; 12(6):e0178299.
 14. Shah A, Mehta R, Aroojis A. The Ponseti method of clubfoot treatment in walking age children: is it effective? A study of 56 children from 1 to 10 years of age. *J Pediatr Orthop B.* 2019; 28(2):159-66.
 15. Zions LE, Habel B. The use of the ponseti method to treat clubfeet associated with congenital annular band syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2013; 33(5):563-8.

Pólipo piloso nasofaríngeo en un recién nacido con obstrucción intermitente de la vía aérea. Presentación de un caso

Nasopharyngeal hairy polyp in a newborn with intermittent airway obstruction. Case report

Dr. Alejandro Fernández Calatayud^a, Dr. Agustín Molina Merino^b, Dr. Vicente Escorihuela García^c,
Dr. Ignacio López Carratalá^c y Dr. Nelson Orta Sibú^d

RESUMEN

Los pólipos pilosos nasofaríngeos son tumores benignos poco frecuentes. Se presenta el caso de esta patología en una paciente recién nacida, quien presentó cianosis y dificultad respiratoria por obstrucción de la vía aérea superior, durante las primeras 24 horas de vida. La paciente requirió maniobras de reanimación e intubación endotraqueal. Estudios diagnósticos confirmaron la presencia de una masa en la pared lateral de la faringe. Se realizó la extirpación quirúrgica exitosa con evolución satisfactoria de la paciente.

Palabras clave: enfermedades de la nasofaringe, pólipo piloso, obstrucción de la vía aérea, recién nacido.

ABSTRACT

Nasopharyngeal hairy polyps are rare benign tumors. We present a newborn case with a hairy polyp mass causing cyanosis and respiratory distress due to obstruction of the upper airway during the first 24 hours of life. The patient required resuscitation and endotracheal intubation. Diagnostic studies confirmed the presence of a mass in the lateral pharyngeal wall. Surgical treatment and removal of the mass was performed with satisfactory evolution of the patient.

Key words: nasopharyngeal diseases, hairy polyp, airway obstruction, newborn.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e491>

Cómo citar: Fernández Calatayud A, Molina Merrino A, Escorihuela García V, López Carratalá I, Orta Sibú N. Pólipo piloso nasofaríngeo en un recién nacido con obstrucción intermitente de la vía aérea. Presentación de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):e491-e494.

- Servicio de Pediatría, Hospital "Francisco de Borja", Gandía, Valencia, España.
- Unidad de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital Clínico, Valencia, España.
- Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Clínico, Valencia, España.
- Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela; Hospital "Francisco de Borja", Gandía, Valencia, España.

Correspondencia:
Dr. Alejandro Fernández Calatayud: al_fc10@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 4-2-2020
Aceptado: 21-4-2020

INTRODUCCIÓN

Los pólipos pilosos nasofaríngeos son tumores benignos muy poco frecuentes.¹⁻³ Se observan más comúnmente en pacientes del sexo femenino y, por lo general, no hay evidencia de historia familiar.¹

La literatura médica muestra que no existe consenso para incluir esta patología tumoral dentro del concepto de teratoma.³ La secuencia cronológica de las manifestaciones clínicas depende de las dimensiones del tumor y de la localización. Por lo general, la clínica aparece inmediatamente después del nacimiento, con manifestaciones de obstrucción intermitente de vías aéreas, salivación importante, estridor, cianosis y tos recurrente de intensidad variable. Habitualmente, son necesarios estudios complementarios adicionales para clasificar y medir el tumor, así como para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías y tumores nasofaríngeos, y, además, descartar otras anomalías asociadas a la entidad.^{4,5}

El tratamiento consiste, en la escisión quirúrgica del tumor en la base del pedículo.⁶ El diagnóstico precoz de pólipo piloso es importante con la finalidad de instaurar el manejo y el tratamiento con un equipo multidisciplinario, para evitar complicaciones y tener una evolución favorable del caso.^{1-4,7}

El objetivo del presente trabajo es presentar un caso de pólipo piloso en una paciente recién nacida y mostrar imágenes de la masa que se origina en la pared lateral de la faringe, su resolución y buena evolución.

CASO CLÍNICO

Paciente recién nacida a término, de sexo femenino, obtenida por parto vaginal eutócico, quien presentó cianosis intensa inmediatamente después del nacimiento, y requirió maniobras de reanimación e intubación endotraqueal. Sin antecedentes prenatales de interés.

A las 24 horas de vida, se practicó la

extubación electiva con un estudio radiológico de tórax normal y poca necesidad de ventilación mecánica; sin embargo, reapareció la cianosis pocos minutos después de la extubación y, aunque mostraba esfuerzo respiratorio, no se detectaba murmullo vesicular audible en la auscultación pulmonar ni flujo aéreo espiratorio en las fosas nasales. Se realizó una laringoscopia directa y se detectó una masa oclusiva en las vías aéreas superiores e, inmediatamente, se practicó una resonancia magnética nuclear (RMN), la cual mostró una masa tumoral nasofaríngea de 22 x 17 x 9 mm, que ocupaba y estenosaba ambas narinas (*Figura 1*).

La paciente se mantuvo con intubación endotraqueal hasta la resolución quirúrgica del caso, lo cual fue realizado exitosamente 24 horas más tarde con la extirpación total desde la base del pedículo (*Figura 2*). Egresó del hospital a las 72 horas poscirugía para el control ambulatorio por consulta externa. No mostró alteraciones clínicas ni nasofibrosópicas en la primera consulta ni después, por lo que fue dada de alta al año de vida.

El estudio anatomopatológico del tumor microscópicamente mostró un epitelio escamoso estratificado, que contenía pelos, glándulas sebáceas y sudoríparas. La mesénquima interna mostró estructuras fibrovasculares, nervios y fibras musculares lisas, lo que confirmó el diagnóstico presuntivo inicial de pólipo piloso.

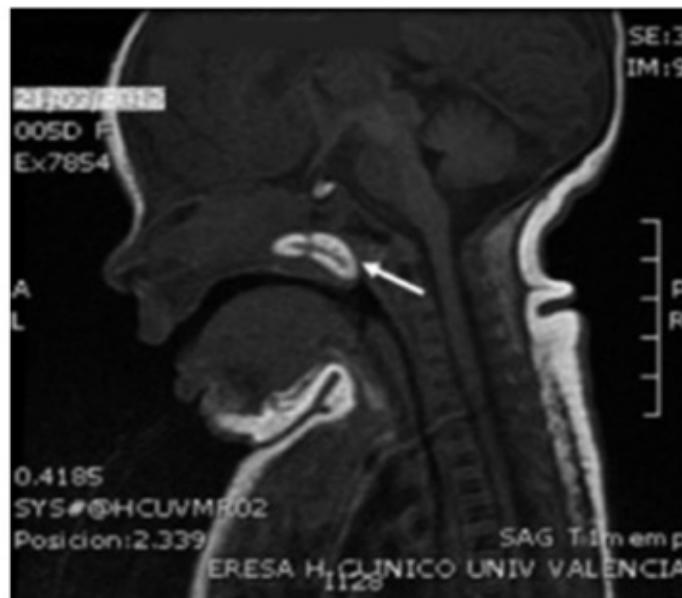
DISCUSIÓN

Los pólipos pilosos nasofaríngeos son tumores benignos muy poco frecuentes, de acuerdo con lo observado en la literatura.¹⁻³ La prevalencia es, aproximadamente, 1/40 000 dentro del primer año de vida¹ con menos de 200 casos publicados. Es una anomalía en la embriogénesis precoz, al ser masas que derivan de dos líneas celulares germinales (ectodermo y mesodermo), a diferencia de los teratomas (trigermiales), y no se ha observado riesgo de malignización. Generalmente, no hay historia familiar de otros casos y son más frecuentes en el sexo femenino en una proporción 6 : 1,⁸ con respecto al sexo masculino, como es el caso motivo de esta presentación.^{1,2}

No se han descrito asociados a ningún síndrome. Derivados del primer y segundo arco branquial⁹ pueden asociar otras anomalías de estos^{10,11} en, aproximadamente, un 10 %. Se han descrito varias malformaciones, como labio leporino, paladar hendido, hemihipertrofia facial, agenesia de la oreja, microtia, malformaciones en la úvula, agenesia de la carótida izquierda y anquiloglosia.¹²

La localización más frecuente es la parte lateral izquierda de la oro- o nasofaringe, en proporción 6 : 1, hecho influenciado por la alteración genética en el gen Hox y en el gen Sonic Hedgehog.⁸ Se han descrito en otras localizaciones, como el septo nasal, las amígdalas, el paladar, la lengua,

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear: corte sagital que muestra una masa polipoide



la trompa de Eustaquio,¹⁰ el esófago,¹³ incluso hay casos bilaterales.²

Es congénito, por lo que la clínica suele ser al nacer o en el primer año de vida, aunque hay descritos casos aislados en otras etapas de la vida. La clínica dependerá del tamaño y de la localización del tumor, y suele presentarse inmediatamente después del nacimiento asfixia, cianosis y dificultad respiratoria si causa obstrucción total de la vía aérea o síntomas más leves, como dificultad en la alimentación, vómitos, tos o ronquidos si la obstrucción es parcial,¹⁻⁵ manifestaciones que presentó esta paciente de manera florida. Se ha descrito, disfunción de la válvula de Eustaquio y otitis media.

El diagnóstico prenatal no tiene una gran rentabilidad diagnóstica, pero pueden presentar polihidramnios debido a una obstrucción fetal al tragar.¹² El diagnóstico precoz de la entidad, con la evaluación completa de las vías aéreas superiores, desde el punto de vista clínico, endoscópico, radiológico y con estudios imagenológicos especializados, como la RMN, es importante para precisar el tamaño del tumor y las características anatómicas.¹⁻⁵ El asesoramiento radiológico juega un papel fundamental para la planificación del abordaje quirúrgico, sobre todo, en aquellos

casos de invasión intracraneal o intraespinal. La tomografía axial computarizada (TAC) dará información sobre el compromiso óseo, y la RMN informará con más detalle de la localización con otras estructuras, incluidos los vasos sanguíneos, en especial, la arteria carótida.¹⁴ con la finalidad de realizar el tratamiento multidisciplinario.^{1-4,7}

Hay rasgos radiológicos distintivos en la RMN y la TAC. Se presentan como masas de apariencia poliposa bien circunscritas con base pediculada con aumento de señal de densidad grasa y sin comprometer estructuras intracraneales e intraespinales.¹⁴

El diagnóstico diferencial de la obstrucción faríngea en el recién nacido incluye otras patologías, como glioma intranasal, meningoencefalocele, teratoma epidermoide, hemangioma nasal, quistes provenientes de la bolsa de Rathke, rhabdomyosarcoma, craneofaringioma, coristoma, hipofisis faríngea, hamartoma hipotalámico y otras anomalías asociadas, como la atresia de coanas.²⁻⁵ En aquellos que se localizan en el conducto auditivo, también habrá que pensar en colesteatoma.¹⁰

Histopatológicamente, se halla recubierto por epitelio escamoso estratificado con anejos cutáneos y estroma fibroadiposo (que

FIGURA 2. Masa pediculada de aspecto polipoide con cubierta cutánea y pelos



puede contener cartílago, hueso, glándulas y músculo). El tratamiento consiste en la escisión quirúrgica del tumor en la base del pedículo.⁶ Se han publicado casos de autoamputación¹⁵ y recurrencia.⁷ En el posoperatorio inmediato, hay que vigilar las complicaciones, como la hemorragia y el edema. Se recomienda un seguimiento clínico en el primer año, vigilando la disfunción velofaríngea, las recurrencias³ y las secuelas neurológicas por isquemia a causa de la compresión vascular.

En conclusión, se presenta un caso de pólipo piloso nasofaríngeo en una paciente recién nacida, confirmado histopatológicamente, con diagnóstico y manejo temprano, con tratamiento quirúrgico exitoso y evolución favorable. ■

REFERENCIAS

1. Teng Y, Xian Z, Han S, Liang Z, et al. Pharyngeal hairy polyps: Case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(5):e14305.
2. Yilmazer R, Kersin B, Soylu E, Altin G, et al. Bilateral oropharyngeal hairy polyps: a rare cause of dyspnea in newborns. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017; 83(1):117-8.
3. Melzer JM, Morgan A, Darrow D. Congenital choristoma (hairy polyp) of the eustachian tube: Surgical management of a rare clinical entity. *Ear Nose Throat J*. 2016; 95(1):E43-5.
4. Al-Qudehy ZA, Al-Nufaily Y, Yagi H. Hairy polyp of the nasopharynx, an unusual presentation, a case report and literature review. *Egypt J Otolaryngol*. 2013; 29(4):277-9.
5. Cone BM, Taweevisit M, Shenoda S, Sobol S, et al. Pharyngeal hairy polyps: five new cases and review of the literature. *Fetal Pediatr Pathol*. 2012; 31(3):184-9.
6. Fawziyah A, Linder T. Oropharyngeal hairy polyps: an uncommon cause of infantile dyspnea and dysphagia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 143(5):706-7.
7. Agrawal N, Kanabar D, Morrison GA. Combined transoral and nasendoscopic resection of an eustachian tube hairy polyp causing neonatal respiratory distress. *Am J Otolaryngol*. 2009; 30(5):343-6.
8. Yu Z, Cao Z, Fu H, Wang H. Focusing on the clinical diagnosis and risk of hairy polyp: A report of 7 cases. *Turk J Pediatr*. 2018; 60(4):460-3.
9. Funken D, Schmidt Mayer U, Durisin M, Jonigk D, et al. Listen Carefully: The Hairy Polyp as an Unusual Cause of Neonatal Stridor. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(7):924-5.
10. Simmonds JC, Jabbar J, Vaughn JA, Paulson VA, et al. Hairy polyps: a new case presentation and a pathogenetic hypothesis. *Laryngoscope*. 2019; 129(10):2398-402.
11. Vaughan C, Prowse SJ, Knight LC. Hairy polyp of the oropharynx in association with a first branchial arch sinus. *J Laryngol Otol*. 2012; 126(12):1302-4.
12. Cheriathu JJ, Mohamed K, D'souza IE, Shamseldeen M. Autoamputation of congenital hairy polyp in neonate with stridor and respiratory failure. *Webmed Central Paediatrics*. 2012; 3:WMC003379.
13. Richter A, Mysore K, Schady D, Chandy B. Congenital hairy polyp of the oropharynx presenting as an esophageal mass in a neonate, a case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 80:26-9.
14. Sheng M, Mi Y, Gao F, Liang J, et al. Imaging features of pharyngeal hairy polyps in infants. *Oral Radiol*. 2020;10.1007. [Acceso: 21 de abril de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11282-020-00430-5>.
15. İnce D, Turan Ö, Gemici HB, Erdoğan Ş, et al. Congenital hairy polyp and autoamputation in an infant with acute otitis media. *Turk J Pediatr*. 2014; 56(3):324-6.

Tortícolis como forma de presentación de quiste de la bolsa de Blake. Diagnóstico ecográfico en atención primaria

Torticollis as a form of presentation of Blake's pouch cyst.

Ultrasound diagnosis in primary care

Dr. Luis Ortiz González^{a*}, Estud. Luis Ortiz Peces^b y Estud. Carlos Ortiz Peces^c

RESUMEN

La tortícolis es un signo clínico definido por la inclinación lateral del cuello y rotación de la cabeza, que puede ser fija o flexible y acompañarse o no de dolor cervical. Aparece en trastornos de diferente complejidad. Ante un caso de tortícolis, es preciso realizar una historia clínica cuidadosa y un examen físico completo, y, en caso de ser persistente, solicitar pruebas de imagen.

Se hace referencia a una causa de tortícolis no descrita en la literatura. Se trata de una tumoración quística compresiva en la fosa craneal posterior, quiste de la bolsa de Blake, en una lactante pequeña diagnosticada mediante ecografía en la consulta de Pediatría de Atención Primaria. Tras el diagnóstico, se remitió al centro hospitalario de referencia, donde se intervino de urgencia por Neurocirugía Pediátrica, mediante fenestración de la tumoración por ventriculostomía endoscópica y derivación ventrículo-peritoneal. Actualmente, se encuentra asintomática y sin secuelas.

Palabras clave: tortícolis, pediatría, quiste de la bolsa de Blake, ultrasonografía, atención primaria de salud.

ABSTRACT

Torticollis is a clinical sign defined by the lateral inclination of the neck and rotation of the head, which can be fixed or flexible and accompanied or not by cervical pain. It appears in disorders of different complexity. In a case of torticollis it is necessary to carry out a careful medical history and a complete physical examination and, if persistent, request imaging tests. Reference is made to a cause of torticollis not described in the literature. This is a compressive cystic tumor in the posterior cranial fossa, Blake's pouch cyst, in a small infant diagnosed by ultrasound in the Primary Care Pediatrics office. After diagnosis, she was referred to the referral hospital, where emergency intervention was performed by pediatric neurosurgery, by fenestration of the tumor by endoscopic ventriculostomy and ventrículo-peritoneal shunt. She is currently asymptomatic and without sequelae.

Key words: torticollis, pediatrics, Blake's pouch cyst, ultrasonography, primary health care.

- Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura.
- Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Pza. Ramón y Cajal, s/n, Ciudad Universitaria.
- Facultad de Medicina, Universidad de Lleida, Lleida, España.

Correspondencia: Dr. Luis Ortiz González: lortiz@unex.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-2-2020

Aceptado: 15-4-2020

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e495>

Cómo citar: Ortiz González L, Ortiz Peces L, Ortiz Peces C. Tortícolis como forma de presentación de quiste de la bolsa de Blake. Diagnóstico ecográfico en atención primaria. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):e495-e498.

INTRODUCCIÓN

En la atención inicial de un lactante con tortícolis, con buen estado general y desarrollo psicomotor normal, antes de emitir el diagnóstico clínico de tortícolis benigna del lactante, se deben considerar otros tipos de procesos etiológicos de mayor complejidad. Desde un punto de vista teórico, se distingue entre tortícolis congénitas y adquiridas, y si son dolorosas o no.¹ En la práctica clínica ordinaria, este tema es mucho más amplio.

La más frecuente de ellas es la tortícolis muscular congénita, que, con una incidencia estimada del 0,3-1,9 %, ¹ suele manifestarse clínicamente a partir de la tercera semana de vida. También hay otros tipos de malformaciones congénitas que debutan clínicamente con posterioridad. La evaluación de si se trata de un proceso álgido o no también es cuestionable en esta época de la vida.

En pediatría, la prevalencia de la tortícolis de etiología muscular asciende casi a un 80 % de los casos.² En el resto de pacientes, hay que descartar anomalías óseas (síndrome de Klippel-Feil) y patologías neurológica, ocular, digestiva (síndrome de Sandifer), traumática e infecciosa. Entre los procesos neurológicos, se destacan los tumores de la columna cervical superior y fosa craneal posterior (FCP); estos últimos, mayormente, en tortícolis intermitente.³ En estos casos, las pruebas de imagen son determinantes para el diagnóstico. En este sentido, en la Atención Primaria (AP) de Salud, la ecografía clínica, también denominada ecografía a pie de cama,⁴ puede llegar a ser muy útil en el manejo de este tipo de procesos.⁵

Se presenta un caso de tortícolis asociado a un quiste de la bolsa de Blake (QBB) en una lactante pequeña diagnosticada mediante ecografía en la consulta de Pediatría de AP.

CASO CLÍNICO

Se trata de una lactante, de 3 meses de edad, que presentaba un cuadro de una semana de evolución caracterizado por tortícolis intermitente. Antes de acudir por este motivo a nuestro Centro, había sido evaluada en 2 ocasiones en un servicio de urgencias hospitalario, donde se hizo el diagnóstico y se trató como otitis media aguda derecha.

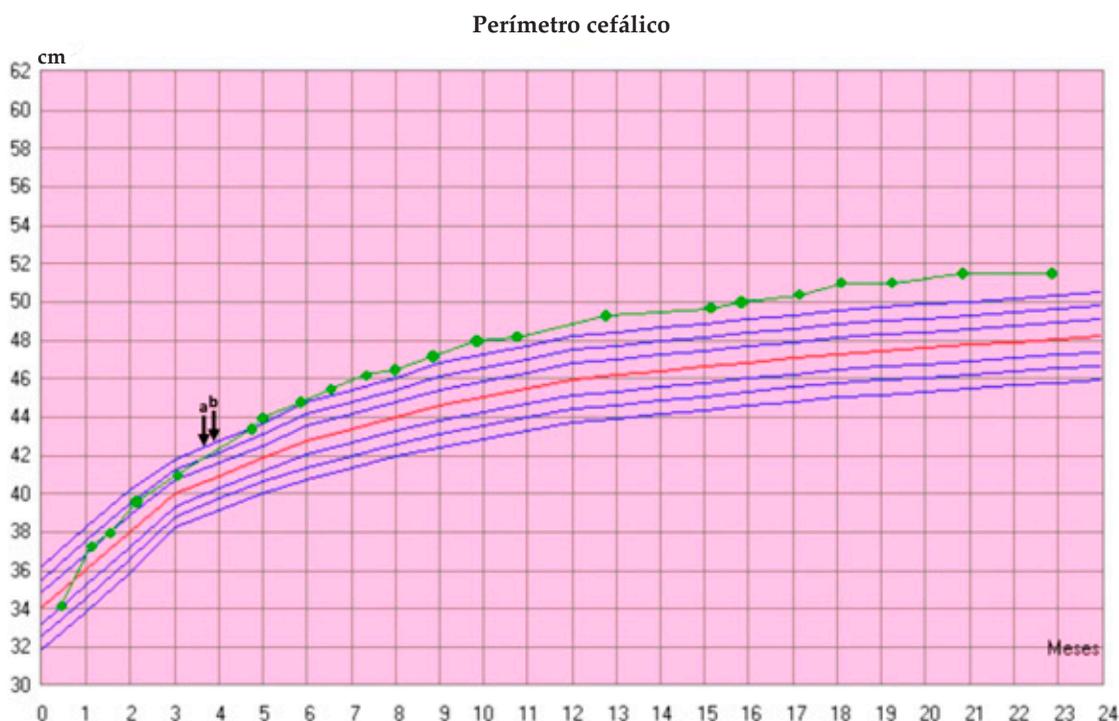
Era la segunda hija de padres sanos, no consanguíneos, sin abortos previos y sin antecedentes familiares de interés clínico. La hermana, de 4 años de edad, sana. Embarazo controlado y bien tolerado, en cuyos controles ecográficos prenatales no se detectaron anomalías. Parto eutócico a las 38 semanas de gestación. Peso al nacer: 3,040 kg. Talla: 49 cm. Perímetro cefálico: 34 cm. Apgar: 10/10. Reanimación tipo I. Período neonatal: normal. Lactancia mixta desde el nacimiento. Desarrollo psicomotor normal con sonrisa social al mes de vida y sostén cefálico adquirido a los meses de edad. Inmunizaciones adecuadas y sin reacciones

adversas relevantes. Detección precoz de alteraciones endocrinometabólicas y otoemisiones acústicas sin alteraciones.

En la exploración física, no se observaron otras alteraciones (*Figura 1*) diferentes a la lateralización derecha de la extremidad cefálica y discreto grado de irritabilidad. Se realizó una ecografía cerebral en la que se observó, en el corte coronal, una hidrocefalia triventricular con marcada dilatación de astas frontales y una formación quística en la FCP (hidrocefalia tetraventricular), centrada en la línea media (*Figura 2*). En la sección sagital, aparentaba comprimir anteriormente el 4° ventrículo y se cuantificó su tamaño (35 x 42 mm) (*Figura 4*).

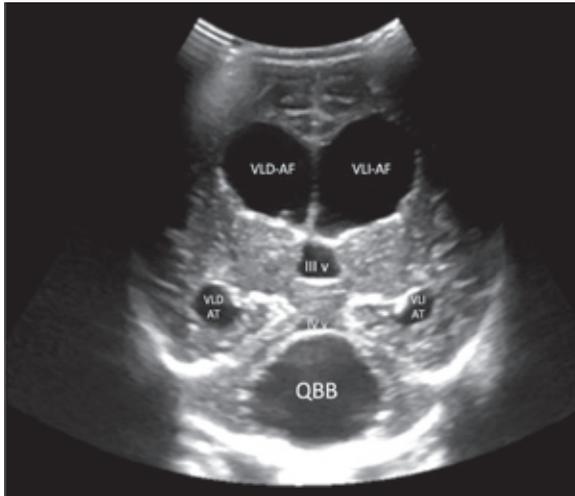
Ante la sospecha de QBB, se remitió al centro hospitalario de referencia, donde se intervino de urgencia por Neurocirugía Pediátrica, mediante fenestración de la tumoración por ventriculostomía endoscópica y derivación ventrículo-peritoneal. Tras la cirugía, la paciente ha sido controlada en nuestro Centro, donde se han realizado controles ecográficos transcraneales periódicos a través de la escama temporal con especial atención a los índices ventricular de Levene y de resistencia de Pourcelot (*Figura 4*). Actualmente, se encuentra asintomática y sin secuelas.

FIGURA 1. Evolución del perímetro craneal en los dos primeros años de edad



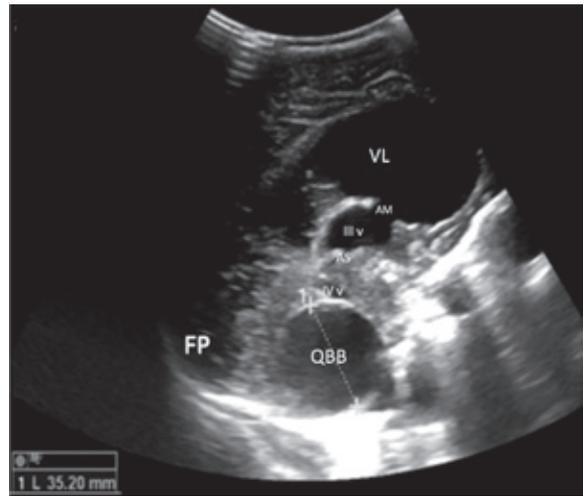
Las flechas indican el inicio de la clínica (a) y la cirugía (b).

FIGURA 2. Visión frontal de corte coronal a nivel del agujero de Monro. Se observa la marcada dilatación de las astas frontales y temporales de los ventrículos laterales y del III ventrículo. Véase la compresión anterior que ejerce el quiste de la bolsa de Blake sobre la pared posterior del IV ventrículo



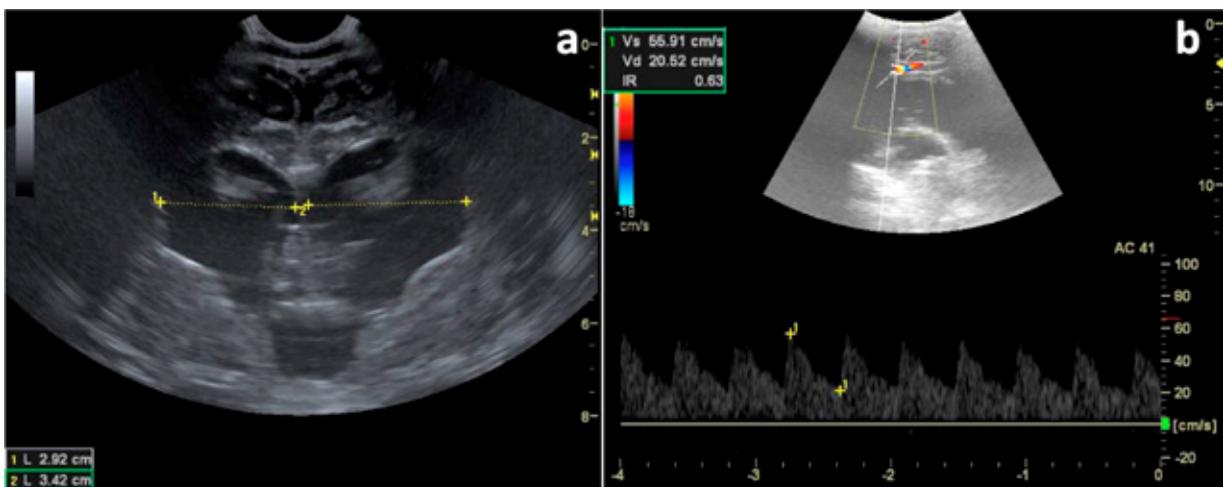
VLD-AF: asta frontal del ventrículo lateral derecho;
 VLI-AF: asta frontal del ventrículo lateral izquierdo;
 III v: tercer ventrículo;
 VLD AT: asta temporal del ventrículo lateral derecho;
 VLI AT: asta temporal del ventrículo lateral izquierdo;
 IV v: cuarto ventrículo;
 QBB: quiste de la bolsa de Blake.

FIGURA 3. Visión lateral de corte sagital a nivel de la línea media en el que se cuantifica el tamaño bidimensional del quiste de la bolsa de Blake. Se observa la dilatación del asta frontal del ventrículo lateral y del III ventrículo. Se muestran también el agujero de Monro y el acueducto de Silvio



VL: asta frontal del ventrículo lateral;
 AM: agujero de Monro; I
 II v: tercer ventrículo;
 AS: acueducto de Silvio;
 IV v: cuarto ventrículo;
 QBB: quiste de la bolsa de Blake;
 FP: fosa craneal posterior.

FIGURA 4. Control ecográfico realizado un mes después de la cirugía



a) Visión frontal de corte coronal a nivel del agujero de Monro (índice ventricular de Levene).
 b) Duplex con visión lateral de corte sagital a nivel de la línea media (imagen superior) y cuantificación del índice de resistencia de Pourcelot (IR) mediante doppler pulsado (imagen inferior).

DISCUSIÓN

El QBB fue descrito por primera vez en 1900 por Joseph Blake.⁶ Es un divertículo quístico derivado del epéndimo que se forma, durante el desarrollo embrionario, del 4º ventrículo. Entre un tercio y la mitad de los casos muestran su resolución espontánea como resultado de la fenestración tardía del foramen de Magendie,^{7,8} lo que da lugar al citado ventrículo y la cisterna magna. Se caracteriza, por tanto, por la existencia de un quiste infracerebeloso, ausencia de comunicación entre el cuarto ventrículo y el espacio subaracnoideo, e hidrocefalia tetraventricular.⁵ El vermis está bien desarrollado con una leve rotación en sentido antihorario.⁸

Se cree que el QBB pertenece al complejo sindrómico Dandy-Walker.⁶ Se ha descrito su asociación, en ocasiones, a otro tipo de alteraciones congénitas.^{9,10} Las manifestaciones clínicas de su persistencia no son muy bien conocidas.⁵ Varían desde el paciente asintomático a la presentación precoz de hidrocefalia y formas tardías en los adultos.

Aunque hay casos descritos en la literatura de QBB de presentación clínica atípica,⁵ la tortícolis como forma de presentación en lactantes pequeños no ha sido revelada hasta la actualidad. Este tipo de presentación es infrecuente, puesto que las fontanelas y las suturas en los lactantes de escasos meses de edad están aún bastante permeables. En este sentido, la presión intracraneal ocasionada debe ser muy elevada para llegar a producir un cuadro de tortícolis por episodios de enclavamiento intermitente.

En este caso, tampoco se habían revelado datos ecográficos prenatales sugerentes de la existencia de QBB o similares. Por tanto, presumiendo que se ha realizado una buena práctica asistencial, cabe plantearse la posibilidad de que haya habido una obstrucción posterior del foramen de Magendie que diera lugar al desarrollo del QBB al final de la gestación y/o en los primeros meses

de la vida de la paciente. En su caso, se estaría describiendo un nuevo mecanismo fisiopatológico para el desarrollo del QBB.

Por último, cabe señalar que, ante un cuadro de tortícolis afebril en los lactantes pequeños, conviene incluir en el diagnóstico diferencial las malformaciones congénitas de la FCP, entre las que se encuentra el QBB. En muchos casos, como el descrito, la utilización de la ecografía cerebral transfontanelar en la consulta de pediatría de AP, como una herramienta más de ayuda al diagnóstico, puede llegar a ser determinante. En otros muchos contextos clínicos, la disponibilidad de la ecografía a pie de cama⁸ en la AP de Salud puede contribuir también a mejorar la calidad asistencial en términos de eficacia y eficiencia, y a simplificar los protocolos de asistencia pediátrica con menor grado de iatrogenia. ■

REFERENCIAS

- Götze M, Hagmann S. Der Schiefhals beim Kind. *Orthopade*. 2019; 48(6):503-7.
- Ballock RT, Song KM. The prevalence of nonmuscular causes of torticollis in children. *J Pediatr Orthop*. 1996; 16(4):500-4.
- Herman MJ. Torticollis in infants and children: common and unusual causes. *Instr Course Lect*. 2006; 55:647-53.
- Mayordomo-Colunga J, González-Cortés R, Bravo-Laguna MC, Martínez-Mas R, et al. Ecografía a pie de cama: ¿es el momento de incluirla en la formación del pediatra? *An Pediatr (Barc)*. 2019; 91(3):206.e1-13.
- Bontognali M, Poretti A, Guzman R, Huisman TA, et al. Blake's pouch cyst in children: Atypical clinical presentation. *Neuroradiol J*. 2018; 31(4):430-3.
- Azab WA, Shohoud SA, Elmansoury TM, Salaheddin W, et al. Blake's pouch cyst. *Surg Neurol Int*. 2014; 5:112.
- Ramaswamy S, Rangasami R, Suresh S, Suresh I. Spontaneous resolution of Blake's pouch cyst. *Radiol Case Rep*. 2013; 8(4):877.
- Vakakmudi UB, Rangasami R, Gopinath VN. Prenatal Blake pouch cyst with hydrocephalus. *Neurol India*. 2016; 64(4):830-1.
- Myers KA, Wallis MJ, Fitt GJ, Sarnat HB, et al. Blake's pouch cyst in 13q deletion syndrome: Posterior fossa malformations may occur due to disruption of multiple genes. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(9):2442-5.
- Shohoud SA, Azab WA, Alsheikh TM, Hegazy RM. Blake's pouch cyst and Werdnig-Hoffmann disease: Report of a new association and review of the literature. *Surg Neurol Int*. 2014; 5(Suppl 4):S282-8.

Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de los síntomas posquirúrgicos persistentes en la enfermedad de Hirschsprung

Recommendations for the diagnosis and treatment of persistent postsurgical symptoms in Hirschsprung disease

Dra. Ana M. Rocca^a, Dra. Mariana Nastro^c, Dra. Silvia Takeda^b, Dra. Daniela Neder^a,
Dra. Alejandra Mortarini^b, Dr. Enrique Paz^b, Lic. Silvana Lavorgna^d, Lic. Mariana Bazo^d y
Dr. Víctor Dibenedetto^b

RESUMEN

La enfermedad de Hirschsprung ocurre en 1 de cada 5000 nacimientos. La falla de migración de las células ganglionares desde la cresta neural en dirección cefalocaudal genera su ausencia en parte o todo el colon. Se manifiesta con falta de eliminación de meconio, distensión abdominal y dificultades en la evacuación. Luego del tratamiento quirúrgico, existen complicaciones a corto y largo plazo. El objetivo de esta publicación es describir las principales causas de síntomas persistentes en los pacientes operados por enfermedad de Hirschsprung y presentar un algoritmo diagnóstico-terapéutico factible de ser realizado en nuestro medio.

Palabras clave: enfermedad de Hirschsprung, enterocolitis, estreñimiento, incontinencia fecal.

ABSTRACT

Hirschsprung disease is characterized by the lack of migration of intrinsic parasympathetic ganglia from neural crest and consequently absence of them at varying length of the bowel, resulting in functional obstruction. The incidence is 1 per 5000 births. After surgery, short term and long term comorbidity commonly occurs. The aim of this article is to revise the main causes of ongoing symptoms after surgery in Hirschsprung disease patients and to show a diagnostic and therapeutic algorithm that can be developed in our community.

Key words: Hirschsprung disease, enterocolitis, constipation, fecal incontinence.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.350>

Cómo citar: Rocca AM, Nastro M, Takeda S, Neder D, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de los síntomas posquirúrgicos persistentes en la enfermedad de Hirschsprung. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):350-357.

a. Servicio de Gastroenterología.

b. Servicio de Cirugía.

c. Servicio de Pediatría.

d. Área de Alimentación.

Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan",
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Ana M. Rocca: anmarocca@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-12-2019

Aceptado: 6-5-2020

Publicado Primero en Internet: 1-9-2020

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hirschsprung (EH) ocurre en 1 de cada 5000 nacimientos. Se debe a la ausencia de células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso de parte o todo el colon por una falla en la migración desde la cresta neural. Se manifiesta con falta de eliminación de meconio, obstrucción intestinal en el período neonatal, distensión abdominal y constipación. En la mayoría, se diagnostica antes de los 6 meses, pero está descrita en niños mayores y adultos.¹ Los estudios iniciales incluyen colon por enema y manometría anorrectal. Se confirma con biopsia rectal, que demuestra la ausencia de células ganglionares.

La cirugía correctora de la EH ha evolucionado notablemente en las últimas décadas. Las primeras técnicas realizaban una disección transmural (Swenson),² un descenso endorrectal (Soave)³ o retrorrectal (Duhamel),⁴ que dejaban ostomía. Luego, se incorporó el descenso primario más precoz, por vía transanal exclusiva o combinada con abordaje laparoscópico (técnica de Georgeson).⁵ En nuestro Centro, se realiza la operación de Georgeson en los primeros meses de vida, sin colostomía previa siempre que se pueda manejar adecuadamente al paciente con irrigaciones colónicas.

Pese a una técnica quirúrgica adecuada, el 50 % de los pacientes no tienen continencia o hábito defecatorio normales o tienen una combinación de problemas.⁶ El antiguo paradigma de que estos síntomas mejoran con la edad se ha modificado.⁷ Un estudio finlandés realizado en adultos con EH encontró que solo el 47 % tenía un puntaje de continencia normal. El 48 % experimentaba episodios de incontinencia ocasional, socialmente incapacitante en un 14 %.⁸ Esto llevó a crear diversos algoritmos para el diagnóstico y el tratamiento para intentar mejorar la continencia y la calidad de vida.⁹⁻¹¹

Al ser una patología de resolución inicialmente quirúrgica, se requiere la intervención de pediatras, gastroenterólogos y nutricionistas para el diagnóstico y el tratamiento de los síntomas persistentes. En el Hospital Garrahan, se creó un consultorio multidisciplinario a fin de optimizar la atención y favorecer la discusión de casos complejos. El objetivo de esta publicación es revisar las principales causas de síntomas persistentes y mostrar un algoritmo diagnóstico-terapéutico aplicable en nuestro medio.

COMPLICACIONES POSOPERATORIAS SÍNTOMAS OBSTRUCTIVOS

Se manifiestan con distensión abdominal, borborigmos, vómitos, constipación.⁸

Causas:

1. Obstrucción mecánica: estenosis de la anastomosis, compresión por la bolsa aganglionar (cirugía de Duhamel) o torsión del descenso. Se diagnostica por tacto rectal y colon por enema con contraste hidrosoluble. Los cuadros suboclusivos debidos a bridas pueden evidenciarse por radiografía de abdomen simple o estudio contrastado del intestino delgado.
2. Aganglionosis residual: por error de anatomía patológica o descenso del segmento de transición. Se confirma por biopsia rectal por succión.
3. Alteraciones de la motilidad: en el colon remanente ganglionar o en el intestino delgado como consecuencia de una afectación más generalizada del sistema nervioso entérico (SNE).⁶ Se realiza manometría anorrectal, con sedación en los pacientes pequeños.^{12,13} Si es normal, se estudia el intestino proximal con manometría colónica¹³ o con tránsito con marcadores radiopacos, y se evalúa con radiografía de abdomen el porcentaje de anillos eliminados al 5^{to} día (normal: el 80 %) y la distribución de los remanentes.¹⁴
4. Acalasia del esfínter o esfínter anal interno (EAI) hipertensivo: presente en un 5 % de los pacientes. La manometría muestra presiones de esfínter interno mayores de 50 mmHg. El tratamiento consiste en la inyección de toxina botulínica a nivel de la línea pectínea, en dosis de 6 U/kg (hasta 100 U) divididas en los cuatro cuadrantes.¹⁵ Es un procedimiento poco invasivo y con menor riesgo de incontinencia a largo plazo; en muchos centros, ha reemplazado a miotomías o miectomías.^{6,9,11,16}

5. Constipación funcional: por desarrollo de conductas retentivas luego de la cirugía en relación con situaciones que generan dolor, como dermatitis perianal, dilataciones, enemas.⁵ La manometría anorrectal, que no es obligatoria, muestra la falta de relajación del esfínter anal externo durante el pujo o comportamiento paradójico. El tratamiento es el de la constipación funcional.

Conducta inicial

Por medio del examen físico (que incluye el tacto rectal) y radiografía de abdomen simple, se evalúa la presencia de masas fecales, distensión abdominal, dermatitis perianal, calibre y altura de la anastomosis. En los pacientes con *impacción fecal*, se indican enemas oleosalinas con vaselina (1/3) y solución fisiológica (2/3) en forma secuencial, con sonda rectal. Volumen: de 10 a 20 ml/kg, 1 o 2 por día. Una alternativa es la desimpacción por vía oral con polietilenglicol durante 4-6 días.

En los pacientes *constipados sin impacción*, se indican laxantes osmóticos. El polietilenglicol es el más efectivo, bien tolerado y seguro.^{17,18} Algunos pacientes pueden beneficiarse con lactulosa. Cuando no hay respuesta, se agregan laxantes estimulantes como bisacodilo. El dolor abdominal, efecto adverso frecuente, habitualmente, mejora con la reducción de la dosis¹⁹ (*Figura 1 y Tabla 1*).

En los pacientes con síntomas crónicos, se recomienda mantener el tratamiento, al menos, por dos meses luego de haberse resuelto los síntomas sin interrumpirlo precozmente. Después de este período, se debe descender gradualmente la dosis en caso de buena respuesta. Si recaen o persisten sintomáticos, se inicia el algoritmo diagnóstico-terapéutico de síntomas obstructivos (*Figura 2*).

INCONTINENCIA

Para algunos autores, la incontinencia es la complicación más frecuente (en el 50 %)^{6,11} y la de más difícil manejo. La continencia requiere sensorialidad normal del canal anal, adecuado control de esfínteres y motilidad colónica conservada.²⁰ La disrupción de alguno de estos factores convierte al paciente en total o parcialmente incontinente.^{21,22}

¿Por qué es tan frecuente la incontinencia posquirúrgica si los pacientes nacen con su mecanismo de continencia intacto y las distintas técnicas quirúrgicas tratan de preservarla?

Causas

1. Compromiso esfinteriano durante el descenso o como resultado de miectomías o esfinterotomías previas. Las técnicas que requieren gran disección (Swenson o Soave),

TABLA 1. *Laxantes en pediatría*

Laxantes	Dosis	Efecto
Lactulosa	1-3 ml/kg/día.	Efecto osmótico.
Hidróxido de magnesio	1-3 ml/kg/día de una solución de 400 mg/5 ml.	Efecto osmótico.
Aceite mineral	<i>Desimpactación:</i> 15-30 ml/año de edad hasta 240 ml/día. <i>Mantenimiento:</i> 1-3 ml/kg/día.	Efecto lubricante. < de 1 año: no recomendado. Riesgo de neumonía lipoidea por aspiración.
Polietilenglicol 3350	<i>Desimpactación:</i> 1-1,5 g/kg/día/3 días. <i>Mantenimiento:</i> 0,8 g/kg/día.	Efecto osmótico.
Bisacodilo	3-12 años: 5 mg/día. > 12 años y adultos: 5-15 mg/día cada 24 h. Comprimidos de 5 mg.	Efecto estimulante.
Picosulfato de sodio	< 4 años: 0,25 mg/kg/día. 4-10 años: 2,5-5 mg/día. > 10 años: 5-10 mg/día. Gotas de 7,5 mg/ml.	Efecto estimulante.

Fuente propia.

el abordaje transanal exclusivo (De la Torre) o una anastomosis a nivel o debajo de la línea pectínea aumentan este riesgo. Se sospecha, al observar la interrupción de la línea pectínea, un ano entreabierto, prolapso de la mucosa o grave dermatitis papuloerosiva. Se confirma con manometría anorrectal que muestra esfínteres hipotensivos y ecografía endoanal.

2. Alteraciones de la sensorialidad: en caso de una anastomosis muy baja, más frecuente con las técnicas de Swenson o Soave y menos luego de la cirugía de Duhamel.
3. Algunos pacientes pueden experimentar escurrimiento por rebosamiento (se deben investigar síntomas obstructivos).
4. El exceso de azúcares en la dieta es causa de incontinencia, urgencia defecatoria y elevada frecuencia de deposiciones.
5. Hipermotilidad del colon proximal: frecuente después de la cirugía, aun durante el sueño. Explica la incontinencia diurna y, sobre todo, nocturna.^{6,23}
6. Alteraciones del neurodesarrollo: los niños mayores de 4 años pueden referir ausencia de sensación defecatoria sin otras alteraciones anatómicas o funcionales que la justifiquen. Obedece a la falta de reconocimiento de las señales aferentes, lo cual se modifica a medida que el niño adquiere el hábito evacuatorio adecuado.⁶

Tratamiento

Dieta hipofermentativa, anticolinérgicos (loperamida), agentes formadores de masa, como *psyllium* o pectinas, y *biofeedback* para mejorar la contracción voluntaria. Para la

FIGURA 1. *Tratamiento de síntomas obstructivos*

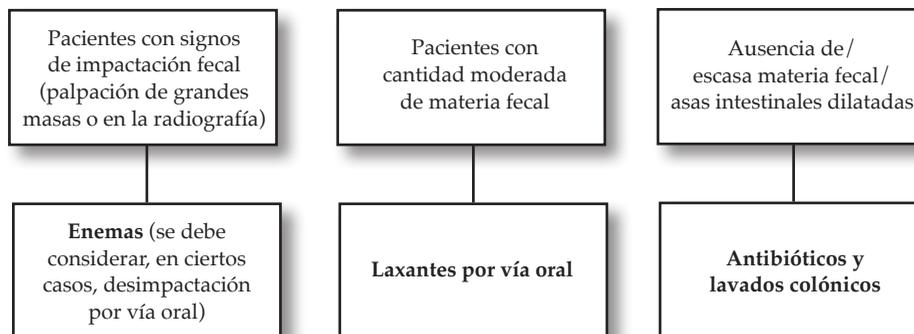


Tabla adaptada de Hoekman D, Benninga MA. Functional constipation in childhood: current pharmacotherapy and future perspectives. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013;14:41-51.

incontinencia nocturna, se ha propuesto el uso de antidepresivos tricíclicos, como amitriptilina nocturna. Por su efecto anticolinérgico, reduce la presión de las ondas.⁶

Cuando existe compromiso esfinteriano grave, pueden agregarse enemas de poco volumen o considerar ostomías. Recientemente, se han incorporado las irrigaciones transanales como alternativa útil en los pacientes con disfunción intestinal (incontinencia o constipación refractaria) que no responden a otros tratamientos²⁴ (Tabla 2).

ENTEROCOLITIS

Su incidencia varía entre el 6 % y el 26 % en el período preoperatorio o al momento del diagnóstico y del 5 % al 42 % luego de la cirugía correctora de la EH.²⁵⁻²⁹ Los episodios son más frecuentes en los primeros dos años posteriores a la cirugía. Los factores de riesgo para el desarrollo de enterocolitis son el síndrome de Down y la enfermedad de segmento largo o total.^{29,30}

La patogenia no es clara: el SNE inmaduro del intestino remanente podría crear un equilibrio anormal que puede romperse por una obstrucción

FIGURA 2. Síntomas obstructivos: cómo estudiarlos

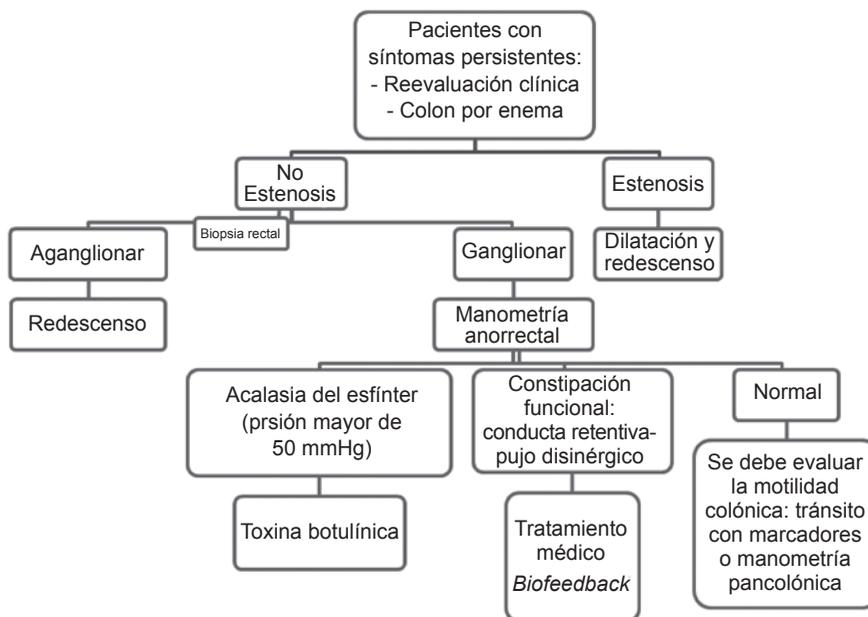


Figura adaptada de Langer JC, Rollins MD, Levitt M, Gosain A, et al; American Pediatric Surgical Association Hirschsprung Disease Interest Group. Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease. *Pediatric Surg Int.* 2017;33:523-526.

TABLA 2. Incontinencia: causas, cómo estudiarla y tratamiento

Causas	Estudio	Tratamiento
Alteración de la función de los esfínteres o de la sensorialidad.	Examen físico, se debe evaluar la línea pectínea. Manometría anorrectal. Ecoendoscopia.	Anticolinérgicos (loperamida). Formadores de masa (<i>psyllium</i>). <i>Biofeedback</i> .
Hipermotilidad en el colon proximal.	Manometría pancolónica.	
Excesos de azúcares en la dieta.	Evaluación individualizada por Licenciada en Nutrición.	Dieta hipofermentativa.
Escurrimiento por rebosamiento.	Igual manejo que los síntomas obstructivos.	Enemas y laxantes.

Tabla adaptada de Mosiello G1, Marshall D, Rolle U, Crétolle C, et al. Consensus review of best practice of transanal irrigation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Mar;64(3):343-352.

parcial o el sobredesarrollo bacteriano y ocasionar enterocolitis.³¹ Un estudio reciente demostró que los pacientes con enterocolitis tienen un microbioma considerablemente diferente al de los individuos sanos, con una pérdida de la diversidad y expansión patológica de bacterias.³²

El cuadro clínico es variable. Las formas leves y moderadas se caracterizan por deposiciones líquidas, fétidas y frecuentes. Ocasionalmente, hay ausencia de catarsis, con importante distensión abdominal y, al colocar una sonda o realizar tacto rectal, se obtiene una deposición explosiva. Puede haber rechazo del alimento, vómitos, irritabilidad y, en las formas más graves, fiebre, letargo, deposiciones con sangre, deshidratación y *shock*, que configuran un megacolon tóxico.³⁰

El diagnóstico es clínico. En la radiografía de abdomen, se observan asas dilatadas, niveles hidroaéreos, aspecto dentado del borde intestinal, nivel en el rectosigma sin aire distal y neumatosis. Estos hallazgos pueden confundirse con oclusión mecánica y llevar a laparotomías innecesarias. El colon por enema y la colonoscopia están contraindicados por el riesgo de perforación. El tratamiento consiste en antibióticos, descompresión y lavados colónicos.

Formas de leves a moderadas: son de manejo ambulatorio con antibióticos por vía oral (metronidazol de elección). Las formas graves requieren antibióticos por vía parenteral.

Lavados colónicos: deben hacerse con sonda gruesa y solución fisiológica tibia a razón de 10-20 ml/kg de 2 a 4 veces por día. El líquido infundido por la sonda debe aspirarse y lavar hasta que salga claro. En los casos graves, están contraindicados por el riesgo de perforación, pero puede intentarse la descompresión con la colocación cuidadosa de una sonda rectal. Ante una inadecuada descompresión colónica, sepsis o desmejoramiento del estado general, deberá considerarse una ostomía (*Tabla 3*).

En caso de enterocolitis recurrente, se indican ciclos de cinco días de antibióticos mensuales (metronidazol o amoxicilina clavulánico).¹⁰ Los pacientes con megacolon total presentan los episodios más frecuentes y graves, y requieren tratamientos prolongados para mejorar la calidad de las deposiciones y evitar recaídas. Una revisión sistemática sobre el uso de probióticos no demostró beneficios.³³

En casos de enterocolitis recurrente: 1) Se debe revisar la pieza quirúrgica para ver si se ha descendido intestino aganglionar, de transición o con displasia neuronal. 2) Se debe realizar colon

por enema para evaluar alteraciones anatómicas y biopsia rectal por succión para descartar segmento de aganglionosis residual. 3) Se debe realizar manometría anorrectal para buscar acalasia del esfínter y considerar la toxina botulínica en aquellos con presiones elevadas de esfínter anal interno.³⁰ 4) Si no hay una obstrucción funcional del tracto de salida, se debe evaluar la motilidad del colon o del intestino delgado remanente con manometría pancolónica.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL

La dietoterapia busca mantener un adecuado estado nutricional y se modifica durante las etapas pre- y posquirúrgicas. En los pacientes con ostomía, su localización tiene impacto en la absorción y en el estado nutricional. En los ileostomizados, debe adaptarse el plan alimentario para disminuir las pérdidas, asegurar una adecuada absorción de nutrientes y aporte calórico, y es habitual en los lactantes y los niños pequeños el soporte nutricional con fórmula sin lactosa o hidrolizada por vía oral o por sonda.

Luego del descenso, el objetivo es evitar la diarrea, el deterioro del estado nutricional y la dermatitis grave en la zona de pañal. Esta produce irritabilidad, limita la ingesta, altera el sueño y la movilidad por dolor, lo que perturba la calidad de vida.

Aun los pacientes con resección de segmento corto pueden presentar diarrea en los primeros meses posquirúrgica. Inicialmente, las deposiciones son 5-10 por día y descienden a 1-4 al día entre los 6 y los 12 meses posteriores.³⁴

En los pacientes con colectomía total sin válvula ileocecal, la resección del íleon terminal afecta la absorción de agua, electrolitos, vitamina B12 y folato.^{35,36} Las deposiciones son más frecuentes, líquidas o desligadas.

TABLA 3. *Tratamiento: enterocolitis*

Descompresión o lavados colónicos

- Solución fisiológica tibia 10-20 ml/kg.
- Sonda gruesa.
- Con rescate.

Antibióticos

- Casos de leves a moderados: metronidazol por vía oral, 10/15 días.
- Casos graves: por vía endovenosa, de amplio espectro.

Falta de respuesta, sepsis, empeoramiento

- Se debe considerar la ostomía.

Fuente propia.

La diarrea y la dermatitis perianal son más graves en los lactantes y los niños pequeños que reciben leche de madre y/o consumen fórmulas lácteas comunes. Estos pacientes sobrellevan mejor el período posquirúrgico inmediato, cuando se restringen o limitan los disacáridos de la dieta, con el uso de una fórmula sin lactosa y una dieta hipofermentativa con muy bajo contenido en lactosa, sacarosa y mínima o nula cantidad de fibra soluble (Tabla 4. A).

Cuando no se logra la adecuada ganancia de peso o no se cubren los requerimientos, se debe considerar el soporte nutricional enteral. La progresión de la dieta es individual según la resección intestinal y la tolerancia, y se adaptan las necesidades y los gustos, por lo que es necesario el asesoramiento de un licenciado en Nutrición.

Incontinencia

Los pacientes que tienen un colon hiperreactivo, con tendencia a la hipermotilidad y diarrea, se benefician con una dieta hipofermentativa

y, en algunos casos, el agregado de pectinas (fibra soluble) con poco líquido para lograr el aumento de volumen y mejoría de la consistencia de las deposiciones.³⁷ La fibra soluble tiende a dar consistencia a la materia fecal, mientras que la fibra insoluble tiende a desligarla.³⁸

Constipación

Para el tratamiento de la constipación funcional, las guías de la *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) y la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (NASPGHAN) recomiendan un consumo normal de fibra y adecuada ingesta de líquido.¹⁸ Un enfoque racional para menores de 2 años es introducir variedad de vegetales, frutas y cereales de fácil digestión a medida que se incorporan alimentos en la dieta. La recomendación para los niños mayores es "5 g/día + edad actual" hasta alcanzar 25-35 g/día. En los pacientes con EH con constipación, se

Tabla 4. Recomendaciones dietoterápicas

4. A. Recomendaciones dietoterápicas ante la diarrea

Se debe limitar la lactosa:

- Limitar el consumo de leche común o fórmulas lácteas con lactosa.
- Reemplazar por una fórmula sin lactosa o leche reducida en lactosa, según la edad y las características de las deposiciones.
- Evaluar la necesidad de complementar con una fórmula sin lactosa y/o hidrolizada, según la condición clínica en los lactantes amamantados, en caso de diarrea y/o mal progreso de peso.
- Considerar el uso de una fórmula hidrolizada en los pacientes colectomizados.

Se debe limitar la sacarosa:

- Evitar los alimentos ricos en azúcares simples (mermeladas, jaleas, golosinas, galletitas, budines, helados y productos de pastelería dulces).
- Evitar jugos de frutas y bebidas azucaradas con agregado de sacarosa, fructosa, jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF), incluso los jugos naturales.

Fibra soluble:

- Se debe seleccionar y /o limitar el consumo de frutas y vegetales cocidos/pelados.
- Se deben consumir con moderación alimentos ricos en fibra soluble (avena arrollada, calabaza, zanahoria, banana madura, manzana cocida sin cáscara, etc.) según la tolerancia.

4. B. Recomendaciones dietoterápicas ante la constipación

Alimentos ricos en fibra:

Se evaluará la tolerancia individual (cocidos-cruos, cantidad y variedad según el aporte de fibra)

- Consumir variedad de frutas, vegetales.
- Incorporar avena y salvado de avena en las preparaciones.
- Preferir cereales de grano entero integrales (ej.: arroz integral).
- Preferir panificados integrales y/o con salvado de trigo y copos de cereales (sin azúcar).
- Consumir legumbres (lentejas, arvejas, porotos, garbanzos).

Fuente propia.

aconseja aumentar en forma progresiva la ingesta de fibra, evaluando la tolerancia individual. Se debe iniciar con alimentos que contengan fibra de predominio soluble y, según la tolerancia, incorporar luego alimentos con fibra insoluble, asegurando el consumo suficiente de líquido (Tabla 4. B).³⁵⁻⁴⁰

Deberá considerarse también que, entre los 2 y los 4 años, hay una incidencia mayor de estreñimiento coincidente con la etapa de entrenamiento para ir al baño. Es fundamental crear el hábito evacuatorio, mantener una rutina de reeducación de esfínteres, establecer momentos para defecar, considerando horarios y actividades (20-40 minutos poscomida y antes del sueño para evitar escapes nocturnos).⁴¹

CONCLUSIONES

La cirugía correctora de la EH no siempre logra un hábito defecatorio y una continencia normales. El compromiso del SNE no está limitado al segmento aganglionar, lo que explica, en parte, que estos pacientes presenten síntomas en forma persistente. La etiología es multifactorial, por lo que es importante implementar un algoritmo diagnóstico-terapéutico que pueda realizarse en nuestro medio. La complejidad hace que estos niños se beneficien con un seguimiento multidisciplinario periódico. ■

REFERENCIAS

1. Heukeroth R. Hirschsprung disease. In: Faure C, Di Lorenzo C, Thapar N (eds.). *Pediatric Neurogastroenterology: Gastrointestinal Motility and Functional Disorders in Children*. 2nd ed. Cham: Springer; 2017. Págs.291-302.
2. Swenson O, Bill AH. Resection of the rectum and rectosigmoid with preservation of the sphincter for benign spastic lesions producing megacolon. *Surgery*. 1948; 24(2):212-20.
3. Soave F. A new surgical technique for treatment of Hirschsprung's disease. *Surgery*. 1964; 56:1007-14.
4. Duhamel B. A new operation for the treatment of Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child*. 1960; 35:38-9.
5. Georgeson KE, Cohen RD, Hebra A, Jona DM, et al. Primary laparoscopic-assisted endorectal colon pull-through for Hirschsprung's disease: A new gold standard. *Ann Surg*. 1999; 229(5):678-82.
6. Hyman P. Defecation disorders after surgery for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41(Suppl 1):S62-3.
7. Calkins C. Hirschsprung disease beyond infancy. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018; 31(2):51-60.
8. Jarvi K, Laitakari EM, Koivusalo A, Rintala RJ, et al. Bowel function and gastrointestinal quality of life among adults operated for Hirschsprung disease during childhood: a population-based study. *Ann Surg*. 2010; 252(6):977-81.
9. Langer JC, Rollins MD, Levitt M, Gosain A, et al. Guidelines for the management of postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease. *Pediatric Surg Int*. 2017; 33(5):523-6.
10. Levitt M, Dickie B, Peña A. The Hirschsprungs patient who is soiling after what was considered a "successful" pull-through. *Semin Pediatr Surg*. 2012; 21(4):344-53.
11. Chumpitazi B, Nurko S. Defecation Disorders in children after surgery for Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53(1):75-9.
12. Keshtgar A, Choudhry MS, Kufeji D, Ward HC, et al. Anorectal manometry with and without ketamine for evaluation of defecation disorders in children. *J Pediatr Surg*. 2015; 50(3):438-43.
13. Rodríguez L, Sood M, Di Lorenzo C, Saps M. An ANMS-NASPGHAN consensus document on anorectal and colonic manometry in children. *Neurogastroenterol Motil*. 2017; 29(1):e12944.
14. Madrid SA. Revisión crítica de los métodos utilizados en el estudio del tránsito colónico. *Gastroenterol Latinoam*. 2008; 19(2):81-5.
15. Ciamarra P, Nurko S, Barksdale E, Fishman S, et al. Internal anal sphincter achalasia in children: clinical characteristics and treatment with Clostridium botulinum toxin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37(3):315-9.
16. Wester T, Granstrom AL. Botulinum toxin is efficient to treat obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease. *Pediatr Surg Int*. 2015; 31(3):255-9.
17. Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, Thomas AG. Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Evid Based Child Health*. 2013; 8(1):57-109.
18. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, Faure C, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: Evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(2):258-74.
19. Hoekman D, Benninga MA. Functional constipation in childhood: current pharmacotherapy and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14(1):41-51.
20. Levitt MA, Peña A. Update on pediatric faecal incontinence. *Eur J Pediatr Surg*. 2009; 19(1):1-9.
21. Levitt MA, Peña A. Pediatric fecal incontinence: A surgeon's perspective. *Pediatr Rev*. 2010; 31(3):91-101.
22. De La Torre L, Wehrli LA. Error traps and Culture of Safety in Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg*. 2019; 28(3):151-9.
23. Kaul A, Garza JM, Connor FL, Cochin JT, et al. Colonic hyperactivity results in frequent fecal soiling in a subset of children after surgery for Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52(4):433-6.
24. Mosiello G, Marshall D, Rolle U, Crétolle C, et al. Consensus review of best practice of transanal irrigation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(3):343-52.
25. Elhalaby EA, Coran AG, Blane CE, Hirschl RB, et al. Enterocolitis associated with Hirschsprung's disease: a clinical-radiological characterization based on 168 patients. *J Pediatr Surg*. 1995; 30(1):76-83.
26. Imamura A, Puri P, O'Briain DS, Reen DJ. Mucosal immune defence mechanisms in enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Gut*. 1992; 33(6):801-6.
27. Pastor AC, Osman F, Teitelbaum DH, Caty MG, et al. Development of a standardized definition for Hirschsprung's-associated enterocolitis: a Delphi analysis. *J Pediatr Surg*. 2009; 44(1):251-6.
28. Rescorla F, Morrison A, Engles D, West KW, et al. Hirschsprung's disease. Evaluation of mortality and long-term function in 260 cases. *Arch Surg*. 1992; 127(8):934-41.
29. Teitelbaum D, Qualman S, Caniano D. Hirschsprung's disease. Identification of risk factors for enterocolitis. *Ann Surg*. 1988; 207(3):240-4.
30. Gosain A, Frykman PK, Cowles RA, Horton J, et al.

- Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33(5):517-21.
30. Romo Muñoz MI, Martínez de Aragón A, Núñez Cerezo V, Udaondo C, et al. Factores de riesgo asociados al desarrollo de enterocolitis en la enfermedad de Hirschsprung. *Cir Pediatr.* 2018; 31(1):34-8.
 31. Demehri F, Halaweish I, Coran A, Teitelbaum D. Hirschsprung-associated enterocolitis: pathogenesis, treatment and prevention. *Pediatr Surg Int.* 2013; 29(9):873-81.
 32. Neuvonen MI, Korpela K, Kyrklund K, Salonen A, et al. Intestinal microbiota in Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(5):594-600.
 33. Nakamura H, Lim T, Puri P. Probiotics for the prevention of Hirschsprung associated enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2018; 34(2):189-93.
 34. Haricharan RN, Georgeson KE. Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg.* 2008; 17(4):266-75.
 35. Nevin-Folino NL, American Dietetic Association. Pediatric Nutrition Practice Group. Pediatric Manual of Clinical Dietetics. 2nd ed. Chicago: American Dietetic Association; 2008.
 36. Blesa Sánchez E, Enríquez Zarabozo E, Marín Santander D, Ayuso Velasco R, et al. Repercusión de distintos tipos de colectomía sobre el estado de nutrición y tipo de heces. *Cir Pediatr.* 2009; 22(3):145-9.
 37. Rintala RJ, Pakarinen MP. Long-term outcomes of Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg.* 2012; 21(4):336-43.
 38. Axelrod CH, Saps M. The role of fiber in the treatment of functional gastrointestinal disorders in children. *Nutrients.* 2018; 10(11):E1650.
 39. Korczak R, Kamil A, Fleige L, Donovan S, et al. Dietary fiber and digestive health in children. *Nutr Rev.* 2017; 75:241-59.
 40. Dahl WJ, Stewart ML. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Health Implications of Dietary Fiber. *J Acad Nutr Diet.* 2015; 115(11):1861-70.
 41. Bischoff A, Levitt M, Peña A. Bowel management for the treatment of pediatric fecal incontinence. *Pediatr Surg Int.* 2009; 25(12):1027-42.

Relevamiento de las residencias de Pediatría en la Argentina

National survey of pediatric residences in Argentina

Dr. Juan B. Dartiguelongue^{a,b}, Dr. Gonzalo Guiñazú^a, Dr. Lisandro Piñeiro Tripodi^c y Dra. Lucrecia Arpi^d

RESUMEN

Introducción. Actualmente, no existe un registro completo de las residencias pediátricas de la Argentina.

Objetivos. Identificar todas las residencias pediátricas de la Argentina. Establecer un diagnóstico de situación y un registro unificado.

Población y métodos. Estudio descriptivo, observacional de corte transversal. Se estableció un listado preliminar de residencias con datos de la Sociedad Argentina de Pediatría. Se comparó con los de todos los sistemas de selección vigentes.

Se contactó a todos los colegios médicos del país y a las dependencias ministeriales, provinciales y municipales de salud para completar el registro.

Resultados. Se identificaron 188 residencias. Cincuenta y cinco (el 30 %) no se encontraban en ningún registro. El 70,2 % eran de dependencia pública. Casi el 80 % funcionaban en hospitales generales. La mayoría se encontraban acreditadas por algún organismo.

Conclusiones. Se identificaron todas las residencias pediátricas del país. Se estableció un diagnóstico de situación y un registro unificado.

Palabras clave: internado y residencia, programas de posgrado en salud, pediatría, encuestas y cuestionarios, educación médica.

ABSTRACT

Introduction. Currently, there is no complete registry of pediatric residences in Argentina.

Objectives. To identify all pediatric residences in Argentina. To establish a situation diagnosis and a unified registry.

Methods. Descriptive, observational cross-sectional study. A preliminary list of residences was established with data from the Argentine Pediatric Society. It was compared with those of all the current selection systems. All the Medical Colleges of the country and the ministerial, provincial and municipal Health agencies were contacted to complete the registration.

Results. 188 residences were identified. Fifty-five (30 %) were not found in any registry; 70.2 % were from public dependency. Almost 80 % worked in general hospitals. Most of them were accredited by different institutions.

Conclusions. All pediatric residences in the country were identified. A situation diagnosis and a unified registry were established.

Key words: internship and residence, health postgraduate programs, pediatrics, surveys and questionnaires, medical education.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.358>

Cómo citar: Dartiguelongue JB, Guiñazú G, Piñeiro Tripodi L, Arpi L. Relevamiento de las residencias de Pediatría en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):358-365.

- a. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- b. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina; Sede Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- c. Hospital Materno Infantil de San Isidro "Dr. Carlos Gianantonio", San Isidro, provincia de Buenos Aires.
- d. Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Juan B. Dartiguelongue:
jbdartiguelongue@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 1-4-2020
Aceptado: 14-5-2020

INTRODUCCIÓN

Actualmente, existe consenso en que la formación de posgrado en un sistema de residencias, como instancia de aprendizaje sistemático y asistemático con capacitación en servicio, constituye el mejor modelo para la formación de especialistas.¹ Casi la totalidad de los médicos egresados en la Argentina tiene la posibilidad de acceder al sistema de residencias, a través de concursos públicos o privados mediante distintas instancias de selección.² Alrededor del 70 % de los cargos de residencia son dependientes de instituciones del Estado en sus diferentes niveles (nacional, provincial o municipal); el 9 %, de universidades, y el 21 % restante, de hospitales privados.³

La certificación y recertificación de especialistas, llevada a cabo por las sociedades científicas, los colegios médicos y la Academia Nacional de Medicina, constituye un mecanismo de continuidad en la especialidad, que intenta garantizar el mantenimiento de las competencias. En 1997, la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) estableció un procedimiento para acreditar espacios de formación, a través de la Subcomisión de Acreditación de Residencias. La acreditación permite definir y supervisar los estándares de formación, comprobando el cumplimiento de los programas

y las distintas instancias de aprendizaje y evaluación.⁴⁻⁶ A su vez, permite asesorar en términos de fortalezas y debilidades para adecuar los programas institucionales⁷ y mejorar el aprendizaje.⁸⁻¹⁰ Las instituciones acreditadas por la SAP con la máxima categoría han presentado mayor proporción de aprobados en el examen de certificación de médico pediatra.¹¹

En 2006, el Ministerio de Salud (MSAL) creó el Sistema Nacional de Acreditación de Residencias del Equipo de Salud y el Registro Único de Entidades Evaluadoras.¹² A través de sus resoluciones, la SAP fue incorporada como entidad evaluadora en 2009. Dos años más tarde, se creó, en la misma institución, el Consejo de Acreditación de Espacios en Formación (CAEF) para garantizar el proceso de acreditación.

En los últimos años, alrededor de 110 residencias pediátricas han sido acreditadas y reacreditadas por la SAP y el MSAL, a través del CAEF. Sin embargo, no existen datos oficiales que conformen un registro completo de las residencias formadoras de pediatras, tanto del ámbito público como privado.

OBJETIVOS

Identificar todas las residencias pediátricas de la Argentina. Establecer un diagnóstico de situación y un registro unificado.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal entre junio de 2018 y mayo de 2019. En primera instancia, se elaboró un instrumento de relevamiento de las residencias del país. Para ello, se confeccionó un formulario de encuesta de 58 preguntas estructuradas en distintas categorías, sobre la base de la grilla de acreditación de residencias del CAEF (generalidades de la residencia y del hospital de referencia, organización, actividades de docencia e investigación). Se discutió dicho formulario en sucesivas reuniones con miembros del CAEF y de la Secretaría de Educación Continua de la SAP hasta llegar al armado del modelo definitivo. Posteriormente, se cargaron los datos en la plataforma *Survey Monkey*TM. Para validar el instrumento y evaluar su comprensión, se realizó una prueba piloto con 20 médicos de planta e instructores de residentes de dos hospitales de la Argentina. La encuesta fue enviada por correo electrónico y la validación resultó satisfactoria.

En segunda instancia, se estableció un listado preliminar de espacios de formación. Se basó en el

confeccionado por el CAEF en los últimos 25 años. De esta forma, se identificaron, inicialmente, 132 residencias pediátricas en todo el país. Estos datos fueron comparados con los provenientes del examen único nacional (proporcionados por el MSAL), con los del examen de ingreso a residencias y concurrencias de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), y con otros sistemas de selección, como el examen de la Universidad de Buenos Aires (UBA), el de Mendoza y el de Córdoba. También se revisaron los datos vigentes del Consejo de Evaluación Profesional (CEP) de la SAP, y se obtuvo información sobre todos los candidatos que se inscribían anualmente al examen de certificación.

A continuación, se estableció contacto con todos los presidentes de filial y directores de región de la SAP para solicitarles información acerca de las instituciones de su localidad que contaban con programas de residencia. Se contactó a todos los colegios de médicos y a las dependencias ministeriales, provinciales y municipales de salud del país, y se les solicitaron datos sobre las instituciones que tuvieran residencias de Pediatría. Se confeccionó un formulario utilizando la plataforma *Google Forms*TM, el cual fue difundido por redes sociales y *WhatsApp*TM, en el que voluntarios, en forma anónima, pudieron informar la existencia de instituciones que contaban con residencias de Pediatría. Sobre la base de la estrategia desarrollada, se elaboró un listado de residencias y se añadieron los datos recabados a una matriz de datos.

En una tercera etapa, utilizando la base de datos confeccionada, se estableció la comunicación telefónica con cada una de las instituciones y se descartaron aquellas que, por referencia de los jefes de servicio o encargados de docencia, no contaban con un programa de residencia. Asimismo, se actualizaron los datos de contacto y se informó a cada uno de los jefes de servicio y/o encargados de los programas de residencia sobre el objetivo del relevamiento y se los invitó a contestar la encuesta a través de cualquier dispositivo electrónico.

En todos los casos, se aclaró el carácter voluntario de la encuesta y se informó su alcance, para que la decisión de responder fuese tomada con la debida información acerca de los objetivos del trabajo. No se recabaron datos personales. Aquellos que, luego de un mes de contactados, no contestaban eran contactados nuevamente para obtener la respuesta. Este circuito se repitió hasta lograr la totalidad de las respuestas.

RESULTADOS

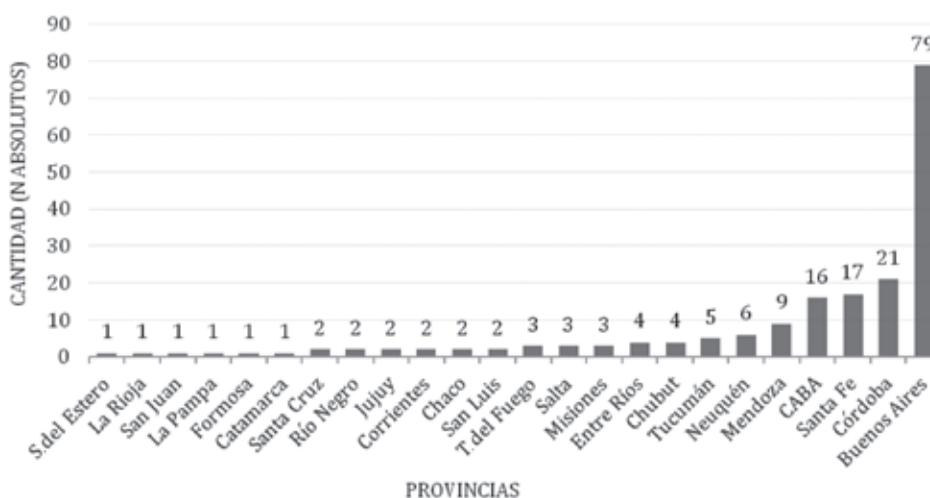
Inicialmente, se recabaron 223 potenciales instituciones. Se eliminaron 35 al confirmar, de manera telefónica, con los jefes de servicio que ya no contaban con espacios de formación. De esta manera, se pudieron identificar 188 residencias pediátricas en el país, y se incorporaron 56 (el 30 % del total) residencias que no se encontraban en la base de datos del CAEF ni del MSAL. Así, se elaboró una base de datos

actualizada de residencias de Pediatría.

Se logró entrevistar a la totalidad de los responsables de las residencias identificadas de manera completa. La distribución de los encuestados por provincia se muestra en la *Figura 1*. Cabe destacar que el 50,5 % (n = 95) de los espacios relevados correspondían a la CABA y a la provincia de Buenos Aires.

En primer lugar, la encuesta indagó acerca de las generalidades de la institución y de la

FIGURA 1. Cantidad de espacios de formación por provincia



CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fuente: Elaboración propia sobre la base de los resultados de la encuesta.

TABLA 1. Características de la institución formadora y de la residencia

De la institución	n (%)
Con sala de internación	186 (98,9)
Con subespecialistas pediátricos	169 (89,9)
Con Comité de Docencia	179 (95,2)
Con biblioteca o mecanismos institucionales de búsqueda científica	116 (61,7)
Con disponibilidad de aulas para docencia	183 (97,3)
Con laboratorio las 24 horas	186 (98,9)
Con laboratorio de Microbiología	183 (97,3)
Con servicio de Diagnóstico por Imágenes	188 (100)
Con otro programa de residencia además de Pediatría	181 (96,3)
De la residencia	n (%)
Residencia universitaria*	73 (38,8)
Realizan la carrera de Especialista dentro del hospital	139 (73,9)
Hubo renunciadas de residentes en los últimos 4 años	111 (59)
La residencia cuenta con jefe de residentes	61 (32,4)
La residencia cuenta con instructor de residentes	147 (78,2)
El instructor de residentes cuenta con dedicación exclusiva	47 (31,9)
La institución cuenta con residencias articuladas de Pediatría**	97 (51,6)
La institución cuenta con residentes al momento	179 (95,2)
La institución cuenta con más de un residente al momento	170 (90,4)

* La distribución de las universidades se muestra en la *Figura 2*.

** Programa de 5 años de duración para formar pediatras-neonatólogos o pediatras-intensivistas.

Fuente: Elaboración propia sobre la base de los resultados de la encuesta.

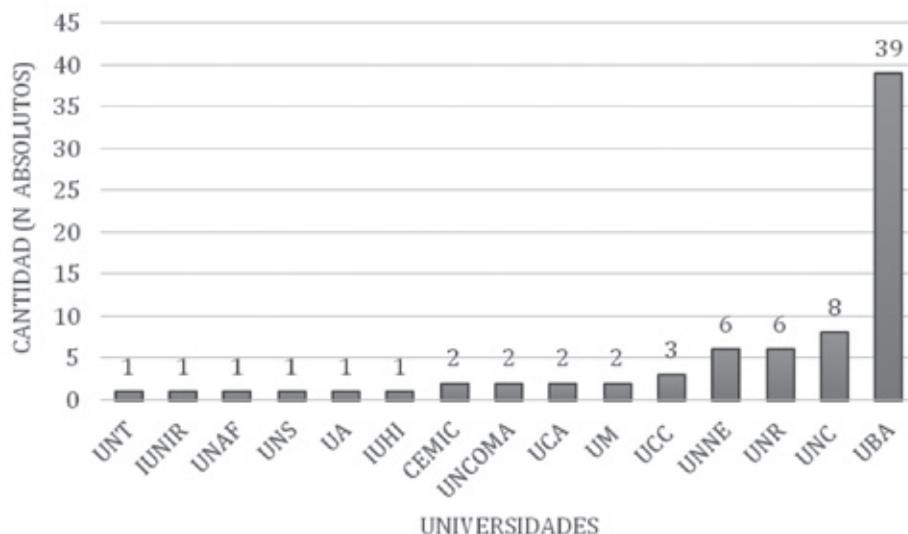
residencia. Los principales resultados se muestran en la *Tabla 1*. El 70,2 % (n = 132) de las instituciones encuestadas eran de dependencia pública: 91 provinciales, 33 municipales y 8 nacionales; el 22,9 % (n = 43) eran de dependencia privada, y el 1,6 % (n = 3), dependientes de obras sociales; con 10 instituciones de dependencia mixta (n = 10). Casi el 80 % (n = 149) correspondían a hospitales generales, con una minoría de hospitales pediátricos (n = 24) y materno-infantiles (n = 15). En cuanto a la acreditación de los espacios de formación, 175 refirieron encontrarse acreditadas, mientras que 7 no. Doce instituciones refirieron contar con la acreditación vencida o en trámite. Seis encuestados refirieron desconocer el estado de acreditación. Los organismos acreditadores fueron provincia (n = 87), Nación (n = 72), municipio (n = 8), colegio de médicos (n = 49),

SAP (n = 81) y Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria (CONEAU) (n = 34). Se destaca que varias instituciones contaban con más de un organismo acreditador. La distribución de las universidades que acreditan espacios de formación se muestra en la *Figura 2*.

Se indagó, adicionalmente, la cantidad de residentes por institución (*Figura 3*). A su vez, se interrogó acerca de los aspectos organizativos de la residencia y condiciones laborales (*Tabla 2*). Con respecto al tipo de contrato, 127 (el 67,6 %) refirieron que era una beca; 65 (el 34,6 %), un trabajo en relación de dependencia; 8 (el 4,2 %), monotributistas, y 9 (el 4,8 %), un contrato de locación de servicios.

Posteriormente, se hizo foco en docencia e investigación (*Tabla 3*). Con respecto a la realización de cursos de contenidos transversales,

FIGURA 2. Instituciones que avalan las residencias universitarias



UBA: Universidad Nacional de Buenos Aires.

UNC: Universidad Nacional de Córdoba.

UNR: Universidad Nacional de Rosario.

UNNE: Universidad Nacional del Nordeste.

UNAF: Universidad Nacional de Formosa.

UCC: Universidad Católica de Córdoba.

UM: Universidad Maimónides.

UCA: Universidad Católica Argentina.

UNCOMA: Universidad Nacional Comahue.

UA: Universidad Austral.

UNS: Universidad Nacional del Sur.

UNT: Universidad Nacional de Tucumán.

IUNIR: Instituto Universitario Italiano de Rosario.

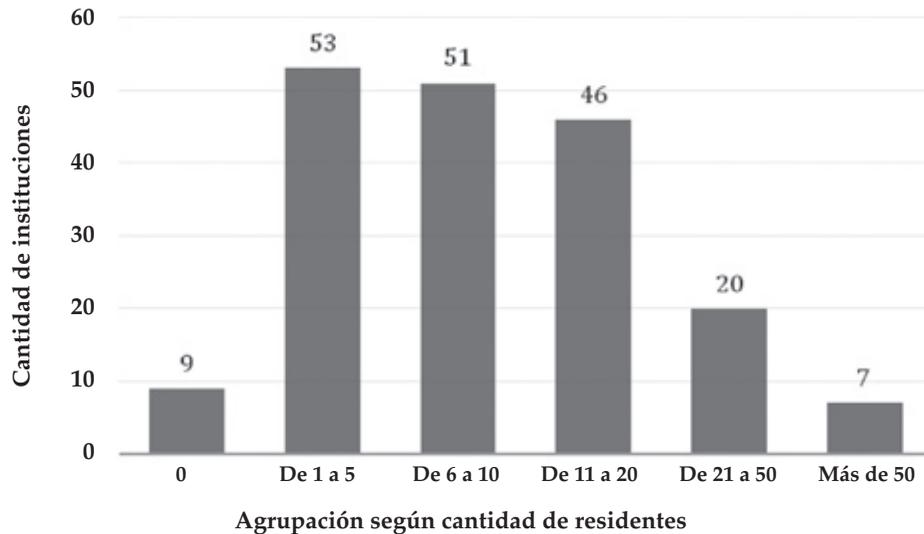
IUHI: Instituto Universitario Hospital Italiano.

CEMIC: Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno".

Institutos universitarios: Hospital Italiano de Buenos Aires, Hospital Italiano de Rosario, CEMIC.

Fuente: Elaboración propia sobre la base de los resultados de la encuesta.

FIGURA 3. Distribución de residentes por institución



Fuente: Elaboración propia sobre la base de los resultados de la encuesta.

TABLA 2. Organización de la residencia. N = 188

Duración de la residencia de 4 años. n (%)	130 (69,2)
Los residentes cuentan con descanso posguardia. n (%)	164 (87,2)
Media de horario de salida luego de la guardia. Hora (rango)	13 (8-14)
Los residentes trabajan los sábados. n (%)	107 (56,9)
Los residentes cuentan con ART y obra social suministradas por el empleador. n (%)	182 (96,8)
Cantidad mínima de guardias por mes. Moda (rango)	4 (1-6)
Cantidad máxima de guardias por mes. Moda (rango)	8 (6-12)
Sueldo de residentes de primer año en pesos argentinos al 1/6/2018. Media (rango)	33 100 (4700-42000)

ART: Aseguradora de Riesgo de Trabajo.

Fuente: Elaboración propia sobre la base de los resultados de la encuesta.

TABLA 3. Docencia e Investigación. N = 188

Durante la residencia, se toma algún tipo de evaluación. n (%)	187 (99,4)
Los residentes tienen devolución de desempeño por rotación. n (%)	175 (93,1)
Al finalizar la residencia, rinden el examen de la SAP. n (%)	72 (38,3)
Participa del Grupo de Pediatras en Formación de la SAP. n (%)	92 (48,9)
Pueden concurrir a congresos y/o jornadas. n (%)	185 (98,4)
La residencia participó del CONARPE 2017. n (%)	111 (59)
Media de trabajos realizados durante la residencia. (rango)	2,4 (0-5)
Los residentes realizan el curso PALS. n (%)	148 (78,7)
Los residentes realizan el curso de RCP Neonatal. n (%)	145 (77,1)

CONARPE: Congreso Argentino de Pediatría.

RCP: Reanimación Cardiopulmonar.

PALS: Apoyo Vital Avanzado Pediátrico.

SAP: Sociedad Argentina de Pediatría.

Fuente: Elaboración propia sobre la base de los resultados de la encuesta.

el 76,6 % (n = 144) refirieron realizar cursos de Metodología de la Investigación; el 33,5 % (n = 63), de Bioética; el 29,8 % (n = 56), de Derecho en Salud, y el 19,2 % (n = 36), de Comunicación. Se interrogó sobre la evaluación de los residentes durante su formación. Ciento ochenta y siete de los 188 encuestados refirieron realizar algún tipo de evaluación a los residentes. De estos, 106 (el 57 %) realizaban 4 o más exámenes por año; 33 (el 17,7 %), 3 exámenes por año; 37 (el 19,9 %), 2 exámenes, y 10 (el 5,4 %), solo 1 examen por año. Con respecto al tipo de evaluación, 164 (el 87,2 %) realizaban exámenes de selección múltiple; 108, exámenes escritos; 90, exámenes orales, y 64, exámenes con pacientes. Solo 31 instituciones refirieron realizar otro tipo de evaluación: Examen de Competencias Objetivo y Estructurado –ECO-E- (8); *Mini-Clinical Evaluation Exercise -Mini-CEX-* (9); talleres de simulación (5); *Measuring Analytical Thinking in Clinical Health Care -MATCH-* (1) y Examen de Ejercicio Clínico Reducido –EECR- (1). Con respecto a la actividad académica en congresos y jornadas, 171 (el 90,9 %) refirieron que los residentes realizaban, al menos, una presentación durante su formación.

La última pregunta de la encuesta indagó, a través de una opción de texto libre, cómo la SAP podría ayudar a mejorar la residencia. Las instituciones refirieron la posibilidad de lograr mayor interconexión entre residencias del país para contar experiencias y realizar actividades a distancia; la facilitación de becas para cursos de Apoyo Vital Avanzado Pediátrico (*Pediatric Advanced Life Support; PALS*, por sus siglas en inglés) y congresos y jornadas; la implementación de una biblioteca virtual con acceso libre para los residentes de Pediatría y el desarrollo de programas de formación en educación médica con facilidades de acceso para los encargados de enseñanza.

Como análisis *post hoc*, se realizó una comparación entre los programas registrados previamente en el CAEF y los encontrados en este estudio. Se examinó si existían diferencias entre las instancias jerárquicas (instructores y jefes de residentes), el número de guardias por año, la cantidad de egresados que rendían el examen de la SAP y la certificación de las residencias universitarias por la CONEAU, y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

DISCUSIÓN

Con respecto a las generalidades de las residencias, se destaca que la mayoría se

concentran en las grandes ciudades, con más del 70 % entre Buenos Aires, Córdoba y Santa Fe. Menos de la mitad de los centros formadores cuentan con residencia universitaria, porcentaje que se incrementa en los centros urbanos antes mencionados. Los resultados también muestran un alto porcentaje de instituciones que no cuentan con jefe de residentes. La función del jefe de residentes es organizar y coordinar las tareas de los residentes a su cargo, desempeñándose como tutor en el ámbito docente y asistencial.¹³ Se desprende, entonces, el valor capital de su rol en los espacios de formación. Si bien algunas instituciones cuentan con instructores de residentes, solo uno de cada tres instructores detectados posee dedicación exclusiva para ese rol.

Las condiciones laborales son fundamentales en la formación del residente. El síndrome de *burnout* es un problema vigente en salud laboral,¹⁴ con una incidencia variable entre las distintas residencias.¹⁵ La implementación del descanso posguardia demuestra disminuir la incidencia del *burnout*.¹⁶ En nuestro relevamiento, se refiere un alto cumplimiento del mencionado descanso, aunque con una media de salida de la institución a las 13 horas. De aquí se desprende la importancia no solo de incrementar el descanso posguardia, sino también de su cumplimiento adecuado.

En lo referente a la actividad docente en las distintas residencias, si bien prácticamente todos los espacios evalúan a sus médicos en formación, la mayoría lo realiza a través de exámenes escritos o de selección múltiple, con una minoría que realiza evaluaciones por competencias. Se considera que optimizar esta estrategia de evaluación formativa, articulada con las evaluaciones sumativas, permite enriquecer la formación profesional del residente.^{17,18} El progreso en los métodos de evaluación no solo mejora el programa de formación, sino que tiene impacto directo en la calidad de la atención.¹⁹ En el año 2002, el *Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME)*²⁰ identificó 6 competencias fundamentales para considerar por los programas de residencia: cuidado del paciente; conocimiento médico; aprendizaje basado en la práctica; habilidades de comunicación; profesionalismo, y práctica basada en sistemas. Se considera que, atentos a la lógica interna de cada institución, se debe fortalecer una formación que contemple la adquisición de este tipo de competencias. En este contexto, en el año 2011, el MSAL elaboró un documento marco de las residencias del equipo de salud.²¹ En este

se destacan el fortalecimiento de las funciones docentes de la programación y la evaluación, la acreditación de las residencias y la articulación de los programas de formación.

Dentro de las competencias mencionadas por el ACGME, sobresale la importancia del uso de la tecnología para la optimización del aprendizaje.²⁰ En este marco, el Ministerio de Salud de Buenos Aires²² subraya, en las competencias del pediatra, el desarrollo de procesos de investigación y elabora un marco referencial, a través del cual el acceso a métodos de búsqueda dentro de la institución resulta absolutamente necesario. Sin embargo, la mayoría de las instituciones encuestadas no dispone de bibliotecas o mecanismos institucionales de búsqueda bibliográfica.

En la actualidad, la cantidad de egresados de las residencias de Pediatría que rinden el examen de certificación de la SAP es baja. Probablemente, esto se deba a que dicha certificación no es un requerimiento deontológico para ejercer la especialidad, sumado a que las diferentes universidades, colegios médicos y organismos certificadores poseen sus propios sistemas de certificación.

El presente relevamiento tuvo algunas limitaciones. Si bien quienes respondieron la encuesta fueron los encargados de docencia o jefes de servicio de las instituciones, eventualmente, podrían desconocer o conocer de manera parcial algunos de los datos recabados, o bien, responder lo que consideraban más adecuado y no lo que de verdad sucedía en sus espacios de formación. Asimismo, pueden existir espacios de formación que no hayan sido identificados en este estudio.

Dentro de las fortalezas, se ha logrado identificar un gran número de instituciones formadoras de pediatras en nuestro país que no formaban parte del registro de residencias de Pediatría, tanto de la SAP como del MSAL. Actualmente, este registro se encuentra en la SAP. Conocer las condiciones y lugares de formación de todos los residentes de Pediatría abre un futuro de posibilidades para avanzar en la planificación de objetivos conjuntos, a fin de optimizar y homogeneizar la formación de pediatras en todo el país.

CONCLUSIONES

Se identificaron todas las residencias pediátricas del país. Se estableció un diagnóstico de situación y un registro unificado. ■

Agradecimientos

A todos los entrevistados por el trabajo y tiempo insumido en responder la encuesta, a los presidentes de filial y directores de región de la SAP por su colaboración y a la Subcomisión de Investigación Pediátrica, a la Secretaría de Educación Continua, al CAEF y al CEP por sus valiosos aportes al trabajo.

REFERENCIAS

1. Centeno A, Campos S. La educación médica en argentina. *FEM*. 2017; 20(6):265-71.
2. Duré I. Residencias Médicas en la Argentina. *Rev Argent Med*. 2015; 3(5):2-4.
3. Duré I. Sistema Nacional de acreditación de Residencias del Equipo de Salud: Normativa, Guías y Estándares a 7 años de su creación. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2014. [Acceso: 14 de mayo de 2020]. Disponible en <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento5.pdf>.
4. Swing SR, Clyman SG, Holmboe ES, Williams RG. Advancing resident assessment in graduate medical education. *J Grad Med Educ*. 2009; 1(2):278-86.
5. Federated Council for Internal Medicine. Enhancing standards for excellence in internal medicine training. *Ann Intern Med*. 1987; 107(5):775-8.
6. Subcomisión de Acreditación de Residencias de la Sociedad Argentina de Pediatría. En búsqueda de estándares mínimos para acceder a la acreditación de una residencia en clínica pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2004; 102(5):397-401.
7. Subcomisión de Acreditación de Residencias de la Sociedad Argentina de Pediatría. Evaluación del primer ciclo de acreditación de residencias. *Arch Argent Pediatr*. 2001; 99(6):542-4.
8. Borrell Bentz RM. La educación médica de posgrado en la Argentina: el desafío de una nueva práctica educativa. Buenos Aires: OPS; 2005.
9. González García G, Madies C, Fontela M. Médicos: la salud de una profesión. Buenos Aires: ISALUD; 2012.
10. Joyner B. An historical review of graduate medical education and a protocol of Accreditation Council for Graduate Medical Education compliance. *J Urol*. 2004; 172(1):34-9.
11. Ferrero F, Yulitta H, Paz Molina, Valli R. Resultado del examen de certificación de médico pediatra de la Sociedad Argentina de Pediatría, años 2001-2010. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(4):321-5.
12. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Capital Humano y Salud Ocupacional. Sistema nacional de acreditación de residencias del equipo de salud: Normativa, guías y estándares a 7 años de su creación. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2014. [Acceso: 14 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento5.pdf>.
13. Ley N° 4702. Residencias Hospitalarias. Legislatura de la Ciudad de Buenos Aires. Argentina; 15 de noviembre de 2013.
14. Thomas NK. Resident burnout. *JAMA*. 2004; 292(23):2880-9.
15. Rodrigues H, Cobucci R, Oliveira A, Cabral JV, et al. Burnout syndrome among medical residents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(11):e0206840.
16. Burgos LM, Battioni L, Costabel JP, Lima AA. Evaluación del síndrome de burnout en residentes luego implementar el "descanso postguardia". *Rev Argent Cardiol*. 2018; 86(2):126-30.

17. Thompson CJ. Disruptive innovation in graduate nursing education: leading change. *Clin Nurse Spec*. 2016; 30(3):177-9.
18. Olmos Miguelañez S. Evaluación formativa y sumativa de estudiantes universitarios: aplicación de las tecnologías a la evaluación educativa. *Teoría de la educación. Educación y Cultura en la Sociedad de la Información*. 2009; 10(1):305-7.
19. Álvarez Lucas C, Lara Esqueda A, Torres Lepe C, Covarrubias Ortíz L, et al. Modelo de evaluación de Programas de Salud. Manual de operaciones. México, DF: Secretaría de Salud y Bienestar Social del Estado de Colima; 2014.
20. Batalden P, Leach D, Swing S, Dreyfus H, et al. General competencies and accreditation in graduate medical education. *Health Aff (Millwood)*. 2002; 21(5):103-11.
21. Duré I (Coord). Residencias del Equipo de Salud. Documento Marco 2011. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2012. [Acceso: 14 de mayo de 2020]. Disponible en https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/documento_marco_residencias_ok.pdf.
22. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Programa docente de la residencia de pediatría. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2015. [Acceso: 14 de mayo de 2020]. Disponible en https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/prog_pediatría.pdf.

Resolución del caso presentado en el número anterior

Eritema *ab igne*

Erythema ab igne

Dra. Macarena Atún^a, Dra. María F. Martínez^b y Dr. Pablo N. Affranchino^c

Se trató de un paciente masculino de 15 años de edad, previamente sano, que consultó por una lesión en la cara externa del miembro inferior derecho que había notado una semana atrás. Se trataba de una mácula amarronada de aspecto reticular que no desaparecía ante la digitopresión. Al momento del interrogatorio, surgió como dato de relevancia que el paciente jugaba durante horas a la *Playstation* y colocaba una estufa eléctrica cercana al miembro afectado, por lo que se realizó el diagnóstico clínico de eritema *ab igne*.

El eritema *ab igne* (del latín, *eritema del fuego*) es una patología eritematosa persistente adquirida, reticulada y pigmentada de la piel, producida por una exposición prolongada y repetida frente a una fuente de calor moderadamente intensa, que no llega a ser quemadura.^{1,2} Se suele observar por el uso de almohadillas calentadoras, estufas/calentadores eléctricos, estufas de carbón, baños de agua caliente prolongados, mantas eléctricas, ordenadores portátiles, asientos de auto calentados, etc.³

Se desconoce la fisiopatología exacta, pero el patrón clínico coincide con el plexo venoso dérmico. Una exposición repetida al calor por debajo de 45 °C produce eritema reticulado, seguido de hiperpigmentación con ese mismo patrón.¹ En el caso presentado, al reinterrogar de manera dirigida, el paciente refirió que jugaba durante horas a la *Playstation* y colocaba una estufa eléctrica cercana al miembro afectado.

La presentación inicial consiste en un eritema macular pasajero con un patrón reticulado muy amplio que palidece fácilmente. El tamaño y la forma general suelen coincidir, más o menos, con los de la fuente de calor.¹ En caso de exposición repetida al calor, el eritema evoluciona a una hiperpigmentación oscura; las lesiones se hacen fijas y ya no palidecen. Puede producirse atrofia epidérmica por encima de la pigmentación reticulada. En las fases más avanzadas, las lesiones pueden volverse ligeramente queratósicas y pueden formarse ampollas. Por lo general, son asintomáticas, aunque, a veces, se percibe una ligera sensación de quemazón, leve prurito o disestesias.¹

El principal riesgo a largo plazo, al igual que con las cicatrices de las quemaduras, es el desarrollo de carcinoma de células escamosas (CEC), y, cuando esto sucede, tienden a ser más agresivos y presentan metástasis en más del 30 % de los casos.³ El diagnóstico es eminentemente clínico, ya que su presentación es muy característica. En los casos que generen duda, se puede realizar una biopsia de piel. Los cambios histopatológicos iniciales consisten en atrofia epidérmica, vasodilatación y depósito de melanina y hemosiderina en la dermis. Conforme avanzan las lesiones, la atrofia epidérmica se hace más pronunciada y se observa un aplanamiento de las crestas interpapilares.¹

Con respecto a los diagnósticos diferenciales mencionados en el número anterior, *livedo reticularis* es una vasculopatía transitoria sensible a la temperatura que muestra predilección por las extremidades, pero no suele acompañarse de hiperpigmentación.¹ Otra entidad para pensar ante una lesión de aspecto reticular es la *cutis*

a. Clínica Pediátrica.

b. Servicio de Dermatología.

c. Sector ambulatorio.

Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Argentina.

Correspondencia:

Dr. Pablo N. Affranchino: affranchino@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 1-10-2019

Aceptado: 26-12-2019

marmorata telangiectásica, pero esta se presenta desde el nacimiento (el 90 % de los casos) o poco tiempo después, por lo que no podría tratarse del caso descrito. Es una patología de curso benigno, caracterizada por la presencia de lesiones de aspecto mármoleo reticulado de coloración azul violácea y distribución asimétrica.⁴

El eritema fijo por drogas se presenta como máculas o placas eritematoedematosas, bien delimitadas, que aparecen entre 1 y 2 semanas luego de la ingesta del fármaco (sulfamidas, antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol, entre otros). Esta lesión se resuelve y deja una mácula hiperpigmentada residual que suele reaparecer ante ingestas subsiguientes (entre 30 minutos y 8 horas) en la misma localización.³

En el caso de la poliarteritis nodosa (PAN) cutánea o sistémica, ambas suelen presentar síntomas sistémicos, como fiebre, malestar general, mialgias y artralgias. Desde el aspecto cutáneo, se manifiestan como nódulos dolorosos, lesiones purpúricas, *livedo reticularis* y úlceras que se resuelven y dejan una cicatriz atrófica estrellada. La forma sistémica se acompaña también de compromiso cardíaco, renal, gastrointestinal y, en ocasiones, pulmonar.³

El tratamiento del eritema *ab igne* consiste en evitar nuevas exposiciones a la fuente de calor responsable. Una vez que se ha detenido, el eritema irá aclarándose, pero los cambios hiperpigmentarios pueden ser permanentes. Algunos casos crónicos pueden requerir terapias tópicas, útiles para minimizar la displasia celular, como retinoides, imiquimod o 5-fluorouracilo. En las lesiones muy extensas o con secuelas estéticas relevantes, se podrían evaluar otros tratamientos, como la hidroquinona y/o la tretinoína por su función despigmentante.⁵

REFERENCIAS

1. Smith ML. Dermopatías ambientales y deportivas. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatología*. 4.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018. Págs.1572-3.
2. Brzezinski P, Ismail S, Chiriac A. Radiator-induced erythema ab igne in 8-year-old girl. *Rev Chil Pediatr*. 2014; 85(2):239-40.
3. Paller AS, Mancini AJ. The Hypersensitivity Syndromes. En: Paller AS, Mancini AJ (eds.). *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. 5th ed. Toronto: Elsevier; 2016. Págs.467-93.
4. Navalón Ramon E, Lombardi A, Martínez Ruiz E. Cutis marmorata telangiectásico congénito. *FMC*. 2013; 20(3):173-4.
5. Tan S, Bertucci V. Erythema ab igne: an old condition new again. *CMAJ*. 2000; 16(1):77-8.

ARCH DIS CHILD FETAL NEONATAL ED,
2020; 0:F1-F9

Escurrimiento del cordón umbilical en niños prematuros: revisión sistemática y meta-análisis

Umbilical cord milking in preterm infants: a systematic review and meta-analysis

Balasubramanian H, Ananthan A, Jain V, Rao SC, et al.

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión sistemática y meta-análisis de la eficacia y seguridad del escurrimiento del cordón umbilical en recién nacidos prematuros.

Diseño: Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados que compararon el escurrimiento del cordón umbilical versus el clampeo demorado o inmediato del cordón umbilical, en recién nacidos prematuros. Se identificaron mediante búsquedas en bases de datos, registros de ensayos clínicos y las listas de referencias de estudios relevantes. El modelo de efectos se utilizó para agrupar los datos en varios resultados clínicamente relevantes. La medida principal del resultado fue mortalidad y morbilidad en recién nacidos prematuros.

Resultados: Se incluyeron 19 estudios (2014 prematuros). Cinco estudios (n = 922) compararon el escurrimiento del cordón umbilical con el clampeo demorado del cordón, y 14 estudios (n = 1092) lo compararon con el clampeo inmediato. El escurrimiento del cordón aumentó significativamente el riesgo de hemorragia intraventricular (grado III o IV) (razón de riesgo [RR]: 1,95; IC 95 % 1,01 a 3,76, p = 0,05). En la comparación con el clampeo inmediato del cordón umbilical, el escurrimiento del cordón, disminuyó la necesidad de transfundir concentrados de glóbulos rojos (RR: 0,56; IC del 95 %: 0,43 a 0,73, p < 0,001). Hubo escasa información sobre resultados a largo plazo en el neurodesarrollo. El grado de evidencia fue moderado o bajo para varios de los resultados analizados.

Conclusión: El escurrimiento del cordón umbilical en comparación con el clampeo demorado del cordón, aumentó significativamente el riesgo de hemorragia intraventricular grave en los recién nacidos prematuros, especialmente en edades gestacionales más bajas. Escurrir el cordón, en comparación con el clampeo inmediato, redujo la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos, pero no mejoró los resultados

clínicos. Por lo tanto, el escurrimiento del cordón umbilical no puede considerarse como una estrategia de transfusión placentaria en recién nacidos prematuros según la evidencia disponible actualmente.

Comentario

El tema que aborda este artículo es de sumo interés, ya que desde hace unos años son muy pocos los buenos estudios que hayan evaluado el escurrimiento del cordón umbilical (umbilical cord milking). Esto se realiza para aumentar lo que se denomina transfusión placentaria, que es el pasaje de sangre desde la placenta al recién nacido.

En el presente estudio, los autores realizaron una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar la morbilidad y mortalidad en recién nacidos prematuros. Incluyeron un total de 2014 prematuros, que es un muy buen número para poder efectuar correctamente esta investigación controlada y aleatorizada, con el fin de evaluar diversos resultados. Ellos fueron, escurrir el cordón, el clampeo demorado y el clampeo inmediato. De esta forma, efectuaron la comparación entre estas tres acciones y los resultados mostraron que el escurrimiento del cordón en los primeros segundos produce un aumento de la hemorragia intraventricular grave.

Sin ninguna duda, este estudio refuerza notoriamente que el clampeo demorado del cordón umbilical, es lo que se debe hacer en el recién nacido, a través de no menos de un minuto y preferiblemente al tercer minuto.

Otro estudio de este grupo, publicado en el JAMA en el 2019, proporcionó datos sobre los efectos de las intervenciones del cordón umbilical en mujeres sometidas a parto por cesárea a término y en recién nacidos prematuros. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en la muerte, la hemorragia intraventricular grave fue significativamente mayor en el grupo con escurrimiento del cordón umbilical que en el grupo del clampeo demorado del cordón umbilical (el 8 % [20/236] vs. el 3 % [8/238], respectivamente; diferencia de riesgo del 5 % [IC 95 %, el 1 % al 9 %]; P = 0,02). Asimismo, la prueba de interacción entre los estratos de la edad gestacional y el grupo de tratamiento fue significativa para la hemorragia intraventricular grave (P = 0,003).¹

No obstante, debo señalar que el momento de clampear el cordón umbilical, ya había sido motivo de muchas controversias, al menos desde el siglo XVIII. En 1801, Erasmus Darwin (abuelo de Charles) escribió en un libro de su autoría, la siguiente opinión “es perjudicial para el niño ligar el cordón umbilical

demasiado pronto, siempre se debe esperar que tenga respiraciones y cuando cesen las pulsaciones del cordón". Posteriormente, en ese siglo XIX y los primeros años del siglo XX, se mantuvo el clampeo demorado, e incluso muchos médicos mantenían el cordón umbilical sin clampear, hasta que no terminaba el latido.

Sin embargo, es muy lamentable señalar que el clampeo inmediato del cordón umbilical se fue introduciendo lentamente, y a mediados del siglo XX luego del cambio de los partos desde el hogar al hospital, el uso del clampeo en los primeros segundos fue aumentando sin considerar los probables eventos adversos, tanto en la madre como mayormente en el neonato.

Luego, en los años de la década de 1970, hubo varios artículos que señalaban que era necesario clampear el cordón umbilical en los primeros segundos de vida, porque era mejor para el recién nacido y eso fue aceptado por los obstetras y los pediatras. De todas esas investigaciones, ninguna fue apropiada como para poder difundir que el tiempo del clampeo inmediato era lo que se debía realizar.

Pasaron muchos tiempos con estas inadecuadas acciones, hasta que en los primeros años de este siglo, recién comenzaron a publicarse algunos estudios que pudieron señalar que el clampeo temprano (10-15 segundos) no era lo que se debía hacer ya que era perjudicial para el recién nacido.^{2,3}

Luego, ensayos clínicos aleatorizados demostraron altos beneficios del manejo del cordón umbilical mediante el clampeo demorado en los recién nacidos prematuros y a término.⁴

Una revisión sistemática Cochrane en 2007, pudo evaluar 7 estudios con un total de 297 prematuros; permitió conocer que el clampeo demorado en los prematuros se asoció con una menor prevalencia, en comparación con los que tuvieron clampeo temprano, de menos transfusiones por anemia y menor frecuencia de hipotensión arterial en las primeras 24 horas.⁵

Posteriormente, otros estudios pudieron ver varios resultados en el clampeo demorado⁶⁻⁸ en recién nacidos a término y prematuros, con clampeo demorado.

Otro beneficio del clampeo demorado es que se observó que esos recién nacidos tenían valores más altos de hierro en el primer año de vida, siendo esto de suma importancia, porque el déficit de hierro es la causa más importante y más frecuente de anemia en los primeros años. Este trastorno es un problema endémico ya que se observa mayormente en países no desarrollados que tienen desfavorables trastornos en las poblaciones más carenciadas. Asimismo, los elevados niveles del hierro generan mejores resultados

en el desarrollo neurológico, hasta los 4 a 6 años. En Archivos, publicamos un estudio que confirmó que los lactantes en que se hizo clampeo demorado tuvieron un nivel de hierro significativamente más elevado al 6.¹⁰ mes.⁹

Es de señalar algo aún poco conocido, al observar que el clampeo demorado se relaciona con una mayor cantidad de células madre (stem cells) en la sangre del cordón umbilical, especialmente en los prematuros muy pequeños que son los que tienen más células. El clampeo demorado del cordón permite un pasaje sumamente mayor de células madre que en el clampeo inmediato, lo cual refuerza varios beneficios ya que esas células tienen múltiples funciones y pueden actuar sobre los aspectos madurativos, en la acción antiinflamatoria, en el sistema nervioso central, y en reducir diversas enfermedades, en especial en los trasplantes de leucemia y linfomas. Por lo tanto, las células madre del cordón umbilical, en lugar de descartarlas luego del parto, otorgan a sus hijos una poderosa herramienta para el tratamiento de muchas patologías de diferente gravedad y mejoran la calidad de vida, tanto en los niños como en los adultos.

La evidencia del clampeo demorado llevó a la Organización Mundial de la Salud a publicar recomendaciones para retrasar el clampeo del cordón, unos 60 segundos para los recién nacidos prematuros y de 2 a 3 minutos para los nacidos a término, con el fin de permitir adecuadamente la transfusión placentaria.

Dr. José M. Ceriani Cernadas
Editor en jefe

REFERENCIAS

1. Katheria A, Reister F, Essers J, Mendler M, et al. Association of umbilical cord milking vs delayed umbilical cord clamping with death or severe intraventricular hemorrhage among preterm infants. *JAMA*. 2019;322(19):1877-86.
2. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Álvarez G, Eguializ Cedillo R, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9527):1997-2004.
3. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Ferreira M, et al. et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(4):e779-86.
4. Ceriani Cernadas JM, Durán P. Commentary, Cochrane review: early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. The WHO Reproductive Health Library 2006.
5. Hutton EK, Hassan. Late vs Early Clamping of the Umbilical Cord in Full-term Neonates. Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials.

Database of Abstract of Reviews of Effests(DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York: Center for Reviews and Dissemination; 2007.

6. Rabe H, Erickson-Owens DA, Mercer JS. Long-term Follow-up of Placental Transfusion in Full-term Infants. *JAMA Pediatr.* 2015;169(7):623-4.
7. Mercer JS, Erickson-Owens DA, Vohr BR, Tucker RJ, et al. Effects of Placental Transfusion on Neonatal and 18 Month Outcomes In Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr.* 2016;168:50-5.e1.
8. El-Naggar W, Simpson D, Hussain A, Armson A, et al. Cord milking versus immediate clamping in preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(2):F145-50.
9. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Ferreira M, et al. Efecto del clampeo demorado del cordón umbilical en la ferritina sérica a los seis meses de vida. Estudio clínico controlado aleatorizado. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(3):201-8.

PEDIATRICS. 2020 APR;145(4):E20200204

Recursos recomendados para la atención de los pacientes pediátricos en los hospitales

Resources recommended for the care of pediatric patients in hospitals

Ernst KD, Committee on Hospital Care.

Resumen

Es crucial que todos los niños reciban cuidados de salud seguros y de alta calidad.

Las necesidades de los niños internados son únicas en cuanto a políticas, equipamiento, instalaciones y personal. La intención de este reporte clínico es proveer recomendaciones sobre los recursos necesarios para proveer una atención médica segura y de alta calidad al paciente pediátrico hospitalizado.

Comentario

Existe una recomendación por parte de la OMS acerca de cómo debe ser la infraestructura de atención para los pacientes pediátricos.¹ Estas recomendaciones deben servir de guía para todas aquellas instituciones que se ocupan de la salud pediátrica, para que durante la internación cuenten con los recursos necesarios para brindar atención médica segura y de calidad.

Para poder llevar adelante estas recomendaciones e iniciativas es necesario contar con políticas sanitarias y presupuesto acorde para que los pacientes pediátricos tengan un adecuado equipo de salud e instalaciones para poder recibir la atención necesaria.

El artículo de Ernst y col. describe en mayor detalle, por medio de una serie de recomendaciones,

qué debe tenerse en cuenta para la atención pediátrica.

Ante la situación actual de pandemia es importante no perder estos objetivos para garantizar que la población infantil, que se encuentra dentro de un grupo vulnerable, continúe recibiendo los cuidados necesarios más allá de dónde reciban la atención.

Entre las recomendaciones que ponen foco en la seguridad de la atención, los autores proponen que se encuentren focalizadas en la correcta identificación de los niños y de sus signos vitales, con una clara y correcta prescripción de medicamentos, y procedimientos que garanticen la seguridad radiológica.

Se propone también como un punto crucial, que es necesario contar con personal de enfermería con experiencia y capacitación, ya que eso determina la habilidad de un hospital de proporcionar atención pediátrica segura y de calidad.

También se manifiesta que la teleasistencia puede brindar oportunidades adicionales para la colaboración entre hospitales, ya que no solo permite interacción directa con el paciente para garantizar la continuidad de cuidado, sino que también puede brindar acceso a especialistas que no estén disponibles en la nómina de profesionales de la institución.

El artículo es una muy buena lista de cotejo para revisar si estamos en las mejores condiciones en nuestras instituciones para brindar atención a nuestros pacientes.

Dra. Paula Otero

Hospital Italiano de Buenos Aires

REFERENCIAS

1. Standards for improving the quality of care for children and young adolescents in health facilities. Geneva: WHO, 2018. Disponible en: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/quality-standards-child-adolescent/en/

ARCH DIS CHILD. 2020;

archdischild-2020-319833.

[published online ahead of print, 2020 Jun 18]

Impacto de la pandemia por COVID-19 en las consultas al departamento de emergencias pediátricas en Argentina

Impact of the COVID-19 pandemic in the paediatric emergency department attendances in Argentina

Ferrero F, Ossorio MF, Torres FA, Debaisi G.

Probablemente debido al limitado impacto directo de la enfermedad en los niños, el

conocimiento sobre el COVID-19 relacionado con pediatría es todavía escaso.

Recientemente ha llamado la atención la disminución de consultas a los departamentos de emergencias pediátricas en Manchester (Reino Unido), donde informaron una disminución de más del 30 % desde el inicio de la pandemia, al comparar enero y febrero de 2019 y 2020.

Para evaluar este problema, comparamos la cantidad de visitas semanales de niños y jóvenes (< 18 años) al departamento de urgencias de un hospital pediátrico de tercer nivel en la Ciudad de Buenos Aires, durante los primeros 5 meses (enero a mayo) de 2019 y 2020.

Encontramos que el número de consultas en enero y febrero fueron similares en ambos años. Sin embargo, en marzo de 2020, la asistencia cayó un 38,5 %, en abril, un 77,2 % y en mayo, un 88,6 % con respecto a los mismos meses del año 2019.

Analizando la serie completa, la disminución se hace evidente a partir de la 12^a semana. En Argentina, la cuarentena se inició el 20 de marzo de 2020 (semana 12).

Creemos que el motivo para esta diferencia es complejo e incluye el miedo a asistir a una institución de salud que se enfrenta a una epidemia.

Pero, lo realmente importante es que hay niños que no buscaron atención médica cuando la requerían, y que la red de apoyo del sistema de salud no les ha ayudado en las difíciles circunstancias del distanciamiento social obligatorio.

Es importante que, después de la pandemia haya pasado, busquemos las posibles secuelas de la disminución de la asistencia a la consulta pediátrica (trastornos del desarrollo no oportunamente descubiertos, enfermedades malignas no diagnosticadas a tiempo, resurgir de enfermedades prevenibles por vacuna, etc.).

Es posible que, después de todo, SARS-CoV-2 afecta a los niños más de lo que pensábamos, por mecanismos lejos de la acción directa del virus.

Comentario

Esta carta publicada en Archives of Disease in Childhood se suma a muchas otras que aparecen en diferentes medios, con la premura que requiere comunicar un hecho de observación que parece no tener fronteras: la reducción en el número de consultas pediátricas en los servicios de emergencia de diferentes

partes del mundo, en el contexto de la pandemia por el COVID-19.

Como era de esperar, la reducción comienza en forma coincidente con la instauración de la cuarentena.

El hospital donde se realizó el relevamiento, es un hospital pediátrico cuya área de influencia se extiende a varios municipios vecinos y atiende una población en su mayoría, de bajos recursos y sin cobertura de salud.

En forma coincidente, otro hospital pediátrico de la misma Ciudad de Buenos Aires, ha visto reducido el número de consultas de emergencias, bajo riesgo y orientación de primera vez de 13 321 consultas en el mes de junio de 2019 a 2243 consultas en junio de 2020: una reducción del 84 %. El mes de junio es el mes en que habitualmente se produce un pico de consultas por el incremento de la patología respiratoria estacional.

Seguramente esta reducción, como dicen los autores es compleja y multicausal: el seguimiento de las indicaciones de los organismos de salud, las mejores prácticas higiénicas y la menor exposición de los niños que han reducido los riesgos de adquirir infecciones respiratorias, la baja disponibilidad de transporte público, el miedo al contagio, las consultas a distancia, la actitud "expulsiva" de los hospitales que han suspendido los turnos programados de atención.

La carta de Ferrero y col. es un llamado de atención, no sólo para evaluar a posteriori los efectos colaterales de la pandemia, sino para iniciar ya acciones de recuperación de los espacios de salud perdidos por los niños y alertar a la población, porque ya se están relevando las muertes y secuelas en niños con enfermedades no producidas por el COVID que han consultado tardíamente a los servicios de salud.

M. Susana Rodríguez

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

REFERENCIAS

- Dann L, Fitzsimons J, Gorman KM, Hourihane J, Okafor I. Disappearing act: COVID-19 and paediatric emergency department attendances. *Arch Dis Child.* 2020;0:1-2. doi:10.1136/archdischild-2020-319654
- Lazzarini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, et al. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(5):e10-e11.
- Isba R, Edge R, Jenner R, Broughton E, et al. Where have all the children gone? Decreases in paediatric emergency department attendances at the start of the COVID-19 pandemic of 2020. *Arch Dis Child.* 2020;105(7):704.

PEDIATRICS. 2020 JUL;146(1):E20193518

Uso de celulares inteligentes y tablets en niños pequeños

Young children's use of smartphones and tablets

Radesky JS, Weeks HM, Ball R, Schaller A, Yeo S, Durnez J, Tamayo-Rios M, Epstein M, Kirkorian H, Coyne S, Barr R.

Resumen

Introducción y objetivos: El uso de dispositivos móviles por parte de los niños es cada vez más frecuente pero las investigaciones están limitadas a encuestas a los padres que podrían no captar las maneras complejas en que esos dispositivos se usan. El objetivo fue implementar el muestreo de dispositivos móviles, un conjunto nuevo de métodos para medir objetivamente el uso de estos dispositivos por los niños.

Métodos: Se reclutaron 346 padres angloparlantes y cuidadores de niños de 3 a 5 años para formar parte de una cohorte prospectiva de estudio del uso de los medios por los niños. Todas las interacciones con los participantes fueron a través del correo electrónico, encuestas en línea y muestreo de dispositivos móviles; se utilizó una aplicación de detección pasiva (*Chronicle*) en dispositivos Android y capturas de pantalla del uso de batería de los dispositivos iOS. Los datos basales fueron analizados para describir las conductas de uso y comparar los datos de los móviles con la duración del uso referida por los padres.

Resultados: La muestra consistió en 126 usuarios de Android (35 tablets, 91 celulares inteligentes) y 220 usuarios de iOS (143 tablets, 77 celulares inteligentes); 35 % de los niños tenían su propio dispositivo. Las aplicaciones más usadas fueron YouTubeKids, buscador de internet, búsqueda rápida o Siri y reproducción de videos. El promedio diario de uso entre los 121 niños con su propio dispositivo fue de 115,3 minutos/día (DE 115,1; rango 0,20-632,5) y fue similar entre los dispositivos Android e iOS. En comparación con los datos de los móviles, la mayoría de los padres subestimaron (35,7 %) o sobreestimaron (34,8 %) el uso de sus niños.

Conclusiones: El muestreo de dispositivos móviles es un método discreto y preciso para medir el uso de estos dispositivos. El informe de los padres sobre el tiempo de uso en los niños pequeños tiene poca precisión y el uso

de mediciones objetivas es necesario en futuras investigaciones.

Comentario

El uso de dispositivos electrónicos en niños aumenta día tras día y la percepción paterna de su uso muchas veces no concuerda con la realidad.

*En este trabajo prospectivo, los autores implementaron un método de seguimiento de uso más específico a través de una aplicación para Android (*Chronicle*) y foto de pantalla del uso de batería para IOS (donde consta el tiempo de uso de cada aplicación).*

Se reclutaron 346 padres angloparlantes con niños entre 3 a 5 años de edad. La interacción con los participantes se realizó vía e-mail, encuestas online y muestreo de dispositivos móviles.

De estos, se constataron 126 usuarios de Android (35 tablets y 91 celulares) y 220 usuarios de IOS (143 tablets y 77 celulares). El 35 % de los niños tenían su propio dispositivo electrónico. El promedio de uso fue de 115,3 min/día. Comparando con los datos obtenidos de medición de uso, el 35,7 % de los padres subestimó el mismo, mientras que el 34,8 % lo sobreestimó.

Este estudio demuestra que no hay coincidencia entre la percepción paterna y los datos obtenidos, por lo que es apropiado buscar herramientas que midan su uso en forma más precisa.¹

Debido a esto, un correcto asesoramiento dentro de un contexto familiar, junto con una evidencia más sólida sobre los impactos a largo plazo del uso de la tecnología digital, permitirán a los pediatras apoyar adecuadamente a las familias en el uso responsable (duración y contenidos) de los dispositivos electrónicos.²

Se siguen estudiando diversos parámetros para valorar estos efectos, como trastornos de aprendizaje, alteraciones emocionales, manejo de la frustración, etc. Considero que es un tema a charlar en las consultas médicas y su abordaje siempre debe ser desde la inclusión de la tecnología a la vida diaria, pero remarcando un uso responsable de la misma.

Dr. Fernando Lamas

Subcomisión Tecnologías de Información y Comunicación
Sociedad Argentina de Pediatría

REFERENCIAS

1. Milkovich LM, Madigan S. Using mobile device sampling to objectively measure screen use in clinical care. *Pediatrics*. 2020;146(1):e20201242.
2. Melamud A, Waisman I. Pantallas: discordancias entre las recomendaciones y el uso real. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(5):349-51.

PEDIATRICS. 2020 Jun;145(6):e20193621

Leyes sobre manejo con distracción y accidentes fatales de automóviles

Distracted driving laws and motor vehicle crash fatalities

Flaherty MR, Kim AM, Salt MD, Lee LK.

Resumen

Introducción: Los accidentes automovilísticos continúan siendo la causa principal de muerte entre los jóvenes de 16 a 24 años en los EE. UU. Manejar distraído está demostrado que aumenta el riesgo de accidentes en todos los conductores, particularmente en los jóvenes. El objetivo fue determinar la asociación entre el índice de accidentes automovilísticos fatales en conductores de 16 a 19 años y las leyes estatales sobre manejo con distracción.

Métodos: Análisis retrospectivo de los accidentes fatales en los EE. UU. que involucraron a conductores y pasajeros de 16 a 19 años desde 2007 a 2017 mediante el Sistema de Análisis de Reportes de Fatalidades. Se realizó análisis de regresión multivariable negativa binomial para comparar los índices de accidentes en todos los estados sobre la base de diferentes tipos y rigor de las leyes sobre manejo con distracción.

Resultados: Hubo 38 215 conductores de 16 a 19 años involucrados en accidentes fatales desde 2007 a 2017. La incidencia de accidentes fatales fue mayor para los conductores de 19 años (27,2/100 000 personas de 19 años) y menor para los de 16 años (10,7/100 000). Los estados con prohibiciones estrictas sobre escribir mensajes de texto tuvieron menores índices de accidentes fatales en conductores de 16 a 19 años (razón ajustada de incidencias 0,71; IC 95 % 0,67-0,76). La prohibición de escribir mensajes de texto y del uso de dispositivos móviles para todos los conductores se asoció con un descenso en los accidentes fatales en todos los grupos de edad.

Conclusiones: En los EE. UU. principalmente las leyes estrictas sobre conducción con distracción se asociaron con menor incidencia de accidentes fatales en conductores de 16 a 19 años. La prohibición de uso de todos los dispositivos móviles y de la escritura de mensajes de texto, se asoció con la mayor disminución en los accidentes fatales. La adopción de la prohibición universal del uso de dispositivos móviles en todos los estados podría reducir la incidencia de conducción distraída y disminuir los accidentes fatales.

Comentario

En el artículo *Distracted driving laws and motor vehicle crash fatalities de Flaherty y col.*, se describe en un análisis retrospectivo de casos, el número de víctimas fatales por choques en automóviles, de adolescentes entre 16 y 19 años y la asociación con leyes de distintos estados de EE. UU., que prohíben el uso del teléfono celular principalmente para enviar mensajes, entre 2007 y 2017. Observa mayor incidencia de fallecimientos por choques de automóviles en el grupo de 19 años y menor incidencia en el de 16; los estados con leyes que prohíben enviar mensajes tienen menor tasa de fallecimientos en el grupo etario 16 a 19 años, como así también para todas las edades. Concluye que las leyes que sancionan el uso del teléfono celular, están asociadas con disminución en el número de víctimas fatales por choques de automóviles.¹

Las lesiones ocasionadas por el tránsito son un grave y urgente problema de salud pública; ocasionan enormes pérdidas humanas y económicas, y gran demanda de recursos de salud, lo cual insume entre un 2 y un 4 % del producto bruto interno.² La asociación entre impulsividad y percepción de necesidad urgente de responder, convierte al teléfono celular en un dispositivo peligroso principalmente entre los adolescentes debido a factores como inexperiencia y toma de conductas de riesgo.³

Según el Instituto Nacional de Epidemiología, en Argentina fallecieron 1423 adolescentes entre 16 y 19 años, ocupantes de automóviles, entre 2007 y 2017; la franja etaria de 18 y 19 años tuvo la mayor incidencia. La Ley Nacional de tránsito 24449 en su artículo 48 prohíbe conducir utilizando auriculares y sistemas de comunicación de operación manual continua, pero no es muy exigente en el otorgamiento del permiso de conducir a principiantes.⁴

La sanción y posterior cumplimiento de la ley es fundamental y necesaria, pero no suficiente para lograr disminuir el riesgo de choques fatales; debe complementarse luego con otras estrategias para ser aun más efectiva, por ejemplo, aplicaciones que silencien automáticamente las notificaciones e impidan enviar textos mientras se conduce. Los padres también tienen la oportunidad de modificar la conducta de sus hijos adolescentes al conducir y no usar el celular.

Dr. Lucas David Navarro
Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia
Santa Fe

REFERENCIAS

1. Flaherty MR, Kim AM, Salt MD, Lee LK. Distracted Driving Laws and Motor Vehicle Crash Fatalities. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20193621.

2. Organización Mundial de la Salud. La seguridad vial como problema de equidad social. En Informe mundial sobre prevención de los traumatismos ocasionados por el tránsito. Ginebra: OMS; 2004: 4.
3. McDonald CC, Delgado MK, Zonfrillo MR. Opportunities to Reduce Distracted Driving and adolescent Driver Motor Vehicle Crashes. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200419.
4. Ley N° 24449. Ley de tránsito. INFOLEG. Buenos Aires, Argentina, 23 de diciembre de 1994. [Consulta: 15 de julio de 2020]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/0-4999/818/texact.htm>

PEDIATRICS. 2020;145(6):E20193728

Biomarcadores y gravedad de la enfermedad en niños con neumonía adquirida en la comunidad

Biomarkers and disease severity in children with community-acquired pneumonia

Florin TA, Ambroggio L, Brokamp C, Zhang Y, et al.

Resumen

Introducción: los biomarcadores predicen la gravedad de la enfermedad en los adultos con neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Se evaluó la asociación entre el recuento de glóbulos blancos, número absoluto de neutrófilos, proteína C-reactiva (PCR) y procalcitonina con el desarrollo de evolución grave en niños con NAC.

Métodos: Estudio prospectivo de cohorte con niños de 3 meses a 18 años de edad, con NAC atendidos en el Departamento de Urgencias. La variable principal fue la gravedad de la enfermedad: leve (manejo ambulatorio), moderada (hospitalización pero sin gravedad), moderada/grave (hospitalización con fluidos endovenosos, oxígeno suplementario, neumonía complicada) y grave (cuidados intensivos, drogas vasoactivas, drenaje pleural, sepsis grave). Los resultados se examinaron en la cohorte con sospecha de NAC y en el subgrupo con NAC radiológica.

Resultados: De 477 niños, no hubo diferencias significativas en el recuento de glóbulos blancos, número absoluto de neutrófilos, PCR o procalcitonina entre todas las categorías de gravedad. Ningún biomarcador tuvo una capacidad discriminatoria adecuada entre enfermedad grave y no grave (área bajo la curva [AUC] 0,53-0,6 para sospecha de NAC y 0,59-0,64 para NAC radiológica). En el análisis ajustado

por la edad, el uso de antibióticos, la duración de la fiebre y la detección de un patógeno viral, la PCR se asoció con enfermedad moderada/grave (*odds ratio* 1,12; IC 95 % 1,0-1,25). La PCR y la procalcitonina tuvieron buena discriminación en niños con empiema que requirió drenaje pleural (AUC: 0,83) y sepsis con infusión de drogas vasoactivas (PCR, AUC: 0,74; procalcitonina, AUC: 0,78), aunque la prevalencia de estos cuadros fue baja.

Conclusiones: el recuento de glóbulos blancos, de neutrófilos, la PCR y la procalcitonina no son generalmente útiles para discriminar la enfermedad moderada de la grave en los niños con NAC, aunque la PCR y la procalcitonina podrían tener alguna utilidad en predecir los cuadros más graves.

Comentario

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección frecuente en pediatría, y constituye una importante causa de consulta al servicio de emergencia. En este escenario existen dos desafíos, inferir la etiología de la infección para decidir el tratamiento, y determinar si existen factores o marcadores que puedan predecir la evolución de la enfermedad hacia formas graves y obligar a la toma de conductas anticipadas y racionales para manejo y tratamiento.

La radiografía de tórax y algunos estudios de laboratorio, han demostrado utilidad para inferir etiología.¹ Algunos de estos mismos elementos podrían, además, predecir la evolución de la enfermedad a formas graves. Estudios en adultos han demostrado que algunos biomarcadores como la proteína C-reactiva (PCR) y la procalcitonina² tendrían cierto valor pronóstico en la evolución de la NAC.

El estudio de Florin y col. evalúa la asociación entre biomarcadores y el desarrollo de neumonía grave en niños. Incluyó 477 pacientes que consultaron al servicio de emergencias con signos y síntomas de infección respiratoria baja y sin ningún factor de riesgo conocido, enrolados en el estudio CARPE DIEM entre los años 2013 y 2017. Se les realizó radiografía de tórax, recuento de glóbulos blancos, recuento absoluto de neutrófilos, PCR y procalcitonina. Luego de analizarlos, concluye que los biomarcadores medidos en la consulta inicial no son útiles para identificar aquellos niños que evolucionarán a formas graves de neumonía.

Este estudio remarca la importancia de publicar datos negativos,³ ya que los autores, mediante un estudio correctamente diseñado, sugieren la baja utilidad de dosar PCR y procalcitonina para predecir

la evolución de NAC en niños. Queda implícita la necesidad de una correcta comunicación con los cuidadores, con el objeto de brindar las adecuadas pautas de alarma que deben ser tenidas en cuenta como posibles marcadores de empeoramiento clínico para la toma de conductas.

Dra. Gabriela Sanaluis Fenelli

Dr. Fernando Torres

Comité de Docencia e Investigación

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

REFERENCIAS

1. Moreno L, Krishnan JA, Duran P, Ferrero F. Development and validation of a clinical prediction rule to distinguish bacterial from viral pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(4):331-7. [published correction appears in *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(5):494]
2. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):2004.
3. Mlinarić A, Horvat M, Šupak Smolčić V. Dealing with the positive publication bias: Why you should really publish your negative results. *Biochem Med (Zagreb).* 2017;27(3):030201.

Archivos hace 75 años

Hospital de Niños. Sala IV. Jefe: Dr. Rómulo Cabrera

ASCARIDIOSIS MÚLTIPLE *

POR LOS

DRES. ALFREDO SEGERS, MARTIN F. GINASTERA y ADOLFO TOCE

Al enunciarse la presentación de un caso de ascaridiosis múltiple en la infancia, da lugar a sugerir a "prima facie" la idea de que se trata de uno de los tantos casos comunes y vulgares que en la práctica diaria pueden observarse. Sin embargo, creemos ser de particular interés, por su rareza, el caso que pasamos a exponer.

Historia clínica N° 8031. Niña de 3 años, que desde la edad de 2 años expulsa periódicamente por boca y ano áscaris cada 5, 10 ó 15 días, dos o tres por vez. Desde entonces los padres observan que el abdomen de la niña aumenta paulatinamente de tamaño haciéndose globuloso. En forma intermitente se queja de dolores difusos en abdomen, sin llegar a tener la intensidad del dolor de tipo cólico ni tampoco relación con la ingesta alimenticia. Pero desde hace aproximadamente 4 meses las crisis dolorosas se hacen subintrantes y de mayor intensidad; a su vez observan que el tamaño del abdomen aumenta en forma rápida y progresiva, motivo que induce a los padres a concurrir al hospital, donde se levanta la historia clínica de la cual nos particularizaremos en detallar la sintomatología vinculada con el motivo de nuestra exposición.

La niña habita en el Delta; buen estado de nutrición, facies rosada y sonriente, sin síntomas aparentes de anemia, el examen de sangre da la siguiente fórmula: Glóbulos rojos, 4.450.000; glóbulos blancos, 6000; neutrófilos, 59 %; eosinófilos, 1 %; linfocitos, 34 %; mononucleares, 6 %; valor globular, 0,98 y hemoglobina, 85 %. Abdomen globuloso y de superficie irregular, onfalocele y diástasis de rectos por encima y debajo del ombligo, resaltos transversales de la pared abdominal, ondeados y que exteriorizan movimientos de reptación sin el carácter de ondas peristálticas. En la bipedestación el abdomen toma la forma de bolsa cadente.

A la palpación da la sensación de tocar una masa gelatinosa, quedando en la pared la impresión de los dedos palpatorios por algunos instantes, a la vez que se desplaza el contenido abdominal hacia el lado opuesto al de la presión. La percusión no da mayor timpanismo. La mano palpatoria recibe la impresión de tocar ansas intestinales repletas, de consistencia dura en algunas partes y como si se apretase ovillos de cuerdas, más blandas en otras partes, dando la sensación de paquetes varicosos. En fosa ilíaca derecha se palpa un "bultoma" grande y duro que pensamos se trate de ciego repleto. Todas estas maniobras son completamente indoloras. Hígado en sus límites normales. Bazo no se palpa. No hay ascitis, ni tampoco edemas.

El resto de la semiótica no revela otros datos de importancia y el com-

* Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría en la sesión del 17 de julio de 1945.

plemento informante del laboratorio, realizado por el Dr. Toce, informa que las materias fecales revelan la presencia de huevos de áscaris lumbricoides y trichiuros trichiura, aparte del estudio experimental del mismo, que dió por resultado las imágenes radiográficas que se mostrarán.

Ante este cuadro sintomatológico no llegamos a definir un diagnóstico preciso, pues para nosotros, la observación y palpación del abdomen nos revelaban signos y detalles que eran ajenos en nuestra memoria, por su atipia, a los que en nuestra práctica habitualmente encontramos en las diversas afecciones de la cavidad abdominal. Recurrimos a la radiología y con la inteligente contribución del radiólogo Dr. Sofio Calisti, hacemos el estudio radiológico del abdomen que nos brinda las interesantes radiografías que pasamos a exponer.

1º Normal de abdomen de la paciente en cuestión. Muestra acúmulo de gases en colon ascendente, así como en el descendente. El transverso denota estar desplazado hacia la parte superior de la cavidad abdominal,

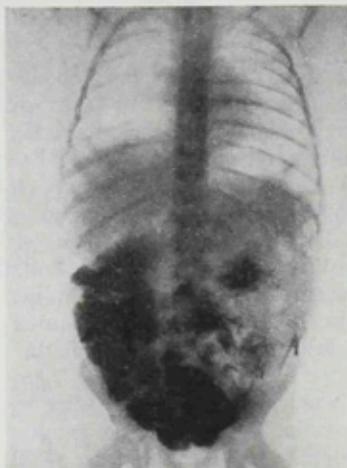


Figura 2

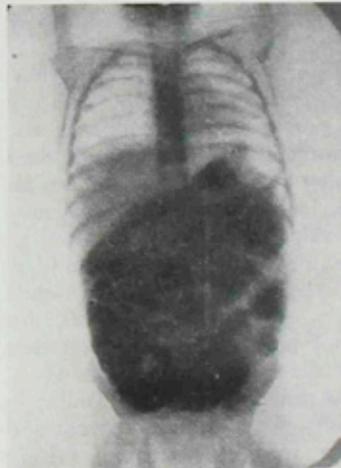


Figura 3

adosándose a la concavidad hepática, lo que no es habitual, pues esta porción del colon tiende a descender en forma de curva a la inversa de la posición que muestra la película; desplazamiento invertido que puede explicarse por la ocupación de los múltiples tumores que ocupan la cavidad abdominal.

2º Previa preparación con contraste, se visualiza una serie de imágenes de caracteres no habituales en las observaciones que por ingesta del contraste se pueden observar en el tracto intestinal. Serie de conglomerados más o menos redondos de permeabilidad irregular a los rayos que dan el aspecto de esponja, asemejándose a ovillos de cuerdas mal arrollados, que le llamamos "imagen de madeja de hilos". El ciego y colon ascendente bien relleno y hacia adentro de éste, en su parte media, se distingue una sombra alargada de doble tinte filiforme de unos 7 cm. de largo que corresponde a uno de los parásitos, así como en la fosa iliaca izquierda un mayor número de los mismos, con iguales caracteres.

3º Después de dos horas de obtenida la anterior, permite visualizar con

más claridad las sombras representativas de los parásitos, que ocupan el íleon en su porción del hipogastrio, colon transverso y descendente, llegando al recto donde también se observan, al parecer, dos áscaris en vías de hacer abandono del hogar.

Bien, reunidos los datos clínicos, de laboratorio y radiológicos nos hizo suponer que los tumores de referencia en la historia clínica eran constituídos por grupos de áscaris, que fué de fácil control con la administración de cuatro dosis de santonina con intervalo de tres a cuatro días cada una, consiguiendo con ello la evacuación de un total de doscientos parásitos contabilizados, aparte de los que la niña, por su referencia, eliminaba al ir por su cuenta al retrete.

A pedido de los familiares la enfermita es retirada a los quince días de su ingreso, indicándosele que debían seguir con el tratamiento. En este momento el estado general de la niña era satisfactorio, pero su abdomen mostraba aún los caracteres clínicos antes citados un tanto disminuidos en conjunto y previa radiografía que presento; se le da de alta condicional, para que vuelva cuando le sea posible.

4° La nueva radiografía muestra con más claridad los contornos de los parásitos, así como la disminución de los ovillos de referencia.

Como complemento presentamos dos placas radiográficas que muestran, la una el parásito a su estado normal y la otra los mismos enduidos con la mezcla baritada.

Este estudio muestra que la substancia opaca que permite visualizar a los parásitos así como las sombras difusas de los ovillos, es producida por la misma que recubre la superficie de los áscaris, en especial la ranura ventral de las hembras, así como las sombras de los ovillos producida por el relleno de los espacios entre unos y otros.

CONSIDERACIONES

1° No es común el hallazgo de un número tan elevado de áscaris en el tracto intestinal, que creemos sin pecar de exagerados, se podría calcular en 500 más o menos.

2° Tan elevado porcentaje de parásitos no ha influido mayormente en el estado general de la niña, sin anemia, fórmula sanguínea normal con un eosinófilo, funciones digestivas normales, buen apetito y sin los trastornos funcionales de reacción a distancia que originan la presencia de este parásito y que sería largo enumerar.

3° Los dolores abdominales de que padece la niña serían producidos por espasmos u oclusiones parciales de intestinos, producidos por los conglomerados parasitarios.

4° La sintomatología clínica que ha presentado esta niña se ha manifestado con caracteres propios tan definidos, que difícilmente encuentra semejanza con las demás afecciones de tipo tumoral o inflamatorio de que es dable hallar, en lo que al decir de los clásicos se denomina la cavidad abdominal con su contenido, la "boite a surprise".

¿Cuántos participantes son necesarios? Un método para estimar el tamaño muestral en SEM

Sr Editor:

Los modelos de ecuaciones estructurales (*Structural Equation Modeling* [SEM]) son técnicas que permiten identificar la varianza común a través de la relación entre variables observadas. Esta varianza común, conceptualmente se define como un constructo e involucra variables no observadas como la depresión, ansiedad, adicciones entre otras, que han sido estudiadas en niños y adolescentes. Una clasificación simple de SEM comprende: Análisis factorial confirmatorio (AFC), *path* análisis, modelos de cambio latente y las regresiones estructurales.¹ Específicamente en el AFC, los usuarios suelen preguntarse: ¿Cuántos participantes son necesarios para desarrollar un modelo factorial? En ese sentido, el propósito de esta carta es brindar un método para su estimación.

Tradicionalmente, identificar el número de participantes en estudios factoriales ha estado sujeto a reglas generales. Así, algunos autores postulaban que el mínimo sea 100 o 200 personas o 10 veces más que el número de ítems ($N = 10k$).² Si bien, estas recomendaciones fueron válidas en un contexto determinado, un estudio de simulación³ demostró que, en medidas con cargas factoriales fuertes ($\lambda \geq .50$) con un solo factor y cuatro ítems, solo son necesarios 190 participantes y este número desciende a 90 cuando se cuenta con seis y ocho ítems; además, en el caso de estructuras bidimensionales con tres ítems por factor, se requiere 460 participantes, cifra que se reduce a 190 y 160 con seis y ocho ítems respectivamente. Finalmente, en estructuras con tres factores y tres ítems por factor se estima 420 casos, cifra que disminuye a 190 y 160 con seis y ocho ítems respectivamente.

En ese sentido, recientemente se ha planteado otro método para determinar el tamaño muestral en SEM, que está basado en la potencia estadística, tamaño del efecto, nivel de probabilidad, cantidad de variables latentes y variables observadas.⁴ Así, proporcionando esta información y haciendo uso de una calculadora *on line* (<https://bit.ly/2BSgX5N>), se puede obtener una cantidad mínima para detectar el efecto en un tamaño de muestra determinado. Este procedimiento sigue la misma lógica del programa de acceso libre G*Power, que también permite estimar el tamaño muestral para estudios de correlación, diferencias de media y regresiones, entre otros. Por ejemplo,

en un estudio publicado recientemente en *Archivos Argentinos de Pediatría*, se utilizó una muestra de 302 adolescentes pacientes con enfermedades crónicas para evaluar las evidencias psicométricas de una medida acerca de la ansiedad y depresión.⁵ En el estudio no se menciona el procedimiento para la determinación del tamaño muestral. Utilizando la calculadora online de Soper,⁴ en base a catorce variables observadas, dos variables latentes, tamaño del efecto anticipado de 0,30 (mínimo valor λ para modelos factoriales), probabilidad deseada de 0,05 y un nivel de potencia estadística de 0,95, el tamaño mínimo recomendado es 400 casos. Por lo tanto, el estudio anterior utilizó una cantidad de participantes próximo a la cantidad de personas sugeridas.

En conclusión, en la actualidad los métodos para la estimación de un tamaño muestral deben seguir los criterios de potencia estadística o estudios de simulación. Se visualiza que las recomendaciones iniciales que se han expuesto,² serán reemplazadas por propuestas que sustentan que los modelos con mayor cantidad de indicadores requieren menos casos.⁵ Estos postulados, permitirán replantear la práctica metodológica en SEM y abrirán una discusión necesaria en el campo de la investigación en pediatría.

Dr. José Ventura-León

Mg. Tomás Caycho-Rodríguez

Mg. Miguel Barboza-Palomino

Facultad de Ciencias de la Salud,

Universidad Privada del Norte, Lima, Perú.

REFERENCIAS

1. Raykov T, Marcoulides GA. A first course in structural equation modeling. New Jersey: Routledge; 2012.
2. Morales Vallejo P. El Análisis Factorial en la construcción e interpretación de tests, escalas y cuestionarios. Madrid, 2011. [Consulta: 20 de junio de 2020]. Disponible en: http://www.eio.uva.es/~valentin/ad3d/anadat/afc/comillas_AnalisisFactorial.pdf
3. Wolf EJ, Harrington KM, Clark SL, Miller MW. Sample size requirements for structural equation models: An evaluation of power, bias, and solution propriety. *Educ Psychol Meas*. 2013;73(6):913-34.
4. Soper, DS. A-priori Calculadora de tamaño de muestra para modelos de ecuaciones estructurales. 2020. [Software] [Consulta: 20 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.danielsoper.com/statcalc>
5. Valero-Moreno S, Lacomba-Trejo L, Casaña-Granell S, Prado-Gascó VJ, et al. La estructura factorial de la Escala hospitalaria de Ansiedad y Depresión en pacientes adolescentes con enfermedad crónica. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(4):252-8.

Reflexiones sobre la pandemia – desamparo y coraje

¡Qué maravilloso es que nadie tenga que esperar un instante antes de comenzar a mejorar el mundo!

Anna Frank (1929-1945)

En esta época de pandemia que nos toca transitar, los pediatras nos enfrentamos a varios desafíos que nos impone la realidad que abruptamente irrumpió en la vida de las familias del mundo entero. La tecnología tantas veces despreciada o desaconsejada por nosotros, se convirtió hoy en día en un aliado que valoramos, nos acerca a los afectos, nos permite actualizarnos sobre los avances de la enfermedad y sus novedades día a día. También se constituyó en un recurso laboral, y muchos que no imaginábamos esta posibilidad, hemos tenido que comenzar a responder consultas pediátricas a distancia, de manera *online*. Sorpresivamente descubrí lo positivo que resulta ante la contingencia este modo de práctica profesional, a través de la cual puedo resolver ciertas situaciones que se les plantean a las familias, angustias ante algunas conductas nuevas que fueron apareciendo en sus hijos, respuestas a preguntas que los preocupan y que con mi palabra alcanzan un alivio. Personalmente pude revalorizar la función de los padres/madres a través de estas entrevistas virtuales. Me mostraron los recursos con los que contaban para acompañar a sus hijos/as en esta difícil situación, desplegando toda su creatividad para ofrecerles distintas actividades recreativas y hasta educativas, la percepción que tienen sobre sus conductas, sus angustias y el esfuerzo que realizan para aliviarlos. En resumen, una sabiduría que a veces pasa desapercibida en la vorágine que nos impone las consultas apresuradas realizadas en condiciones “normales”, por ponerle un nombre a lo previo a la pandemia.

Otra apreciación que creo muchos tenemos, es la condición que atraviesa actualmente al mundo exterior a nuestro hogar. El afuera se constituyó en una realidad hostil, donde amenaza un peligro, que irrumpió de pronto, desconocido, y que ni siquiera podemos ver. Esto me conduce a la siguiente reflexión: cuando nace un bebé, repentinamente toma contacto con el mundo, en el cual miles de estímulos caen violentamente sobre él. Luces, sonidos, presiones, cambios de temperatura, todo junto y de golpe. Ya no están las barreras naturales de protección, el

líquido amniótico, las membranas, las paredes del útero, los músculos de la panza de mamá. Todo aquello que antes mitigaba, atenuaba esos estímulos, desaparece bruscamente. Y entonces me pregunto: ese afuera hostil para el recién nacido, ¿no es similar al que percibimos ahora, amenazante, que nos angustia y nos da displacer? ¿No nos remite esta realidad a esas sensaciones de desamparo e indefensión que todo recién nacido tiene cuando llega al mundo? Revivimos sin saberlo esa desprotección. El recién nacido necesita indefectiblemente a un otro que lo asista, lo abrigue, lo alimente, lo proteja de esos estímulos que exageradamente caen sobre él. Así es como necesitamos en este momento al/ los otros, el lazo social, aunque sea a través de la tecnología. Es fundamental que estos vínculos se mantengan, tanto para los adultos como para los niños, para permitirnos superar con la mejor salud mental posible esta situación.

Encabezo esta carta con una frase de la recordada Anna Frank, quien permaneció junto a su familia y otro grupo familiar, dos años oculta en una casa, sin poder ver el afuera ni siquiera a través de las ventanas. Pero que con sus 13 añitos y durante ese tiempo, creció, tuvo su primer menarquia, se enamoró, desarrolló su vocación de escritora, y escribió su diario con el cual trascendió en la historia y sigue viva a través de sus palabras. “*Quiero que algo de mí perdure después de la muerte*”, decía Anna.

Las contingencias de la vida atraviesan a las subjetividades de distintas maneras. Elijo como cierre otra frase de esta niña-mujer que en el peor contexto que podemos imaginar, nos dejó este pensamiento: “*yo sé lo que quiero, tengo un objetivo, una opinión, tengo una religión y amor. Déjame ser yo misma. Sé que soy una mujer, una mujer con fuerza interior y un montón de coraje*”.

Dra. Claudia Cristina Muent

Médica Pediatra

Centro de Salud y Atención Primaria

Municipalidad de Ezeiza

Diagnóstico de fístulas arterio-venosas pulmonares

Sr Editor:

He leído con interés la presentación del caso clínico publicado bajo el título “Fístulas arteriovenosas pulmonares en un paciente pediátrico: un reporte de caso” *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2): e170-e173. Las fístulas a-v

pulmonares son poco frecuentes en pediatría. Esta entidad debe tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial frente aun paciente con hipoxemia, una vez descartadas las causas más frecuentes. A tal respecto, creo conveniente hacer algunas reflexiones, respecto del algoritmo diagnóstico presentado por los autores. En el 5^o párrafo de la descripción del caso clínico, los autores afirman que “La gasometría mostró hipoxemia con gradiente alvéolo-arterial aumentado (Q_s/Q_t del 32,25 %), lo que sugirió *shunt* como causa de la hipoxemia”. Me llama la atención la forma en que se expresaron los resultados, dando a entender que a partir de la estimación del gradiente alvéolo-arterial de O_2 en gases en sangre arterial en condiciones basales, puede calcularse el porcentaje de cortocircuito pulmonar. La gasometría arterial y el cálculo del gradiente alvéolo-arterial de O_2 (A-a), son pruebas iniciales que permiten confirmar la presencia de una alteración en el intercambio gaseoso y sugerir posibles mecanismos. La presencia de hipoxemia con gradiente A-a aumentado, referida por los autores, puede responder fisiopatológicamente a distintas causas: trastorno V/Q (ventilación/perfusión), alteraciones en el proceso de difusión del O_2 o *shunt*. A partir de este primer resultado, la respuesta del sistema respiratorio al aporte de O_2 a altas concentraciones (prueba de hiperoxia) va a permitir determinar la presencia de *shunt* y hacer una estimación aproximada del grado del mismo. El ecocardiograma con contraste evidencia la presencia de una comunicación anatómica entre circuitos derecho e izquierdo. Por otro lado, también desde la gasometría, puede calcularse el grado del cortocircuito o *shunt* pulmonar aplicando la citada fórmula del Q_s/Q_t (proporción del gasto cardíaco que no está siendo efectivamente oxigenado). Es una prueba diferente, más compleja, que requiere muestras de gases en sangre arterial y venosa mixta y mediciones de Hb. La fórmula es la siguiente: $Q_s/Q_t = (C_cO_2 - C_aO_2) / (C_cO_2 - C_vO_2)$ en la que C_aO_2 y C_vO_2 son los contenidos de oxígeno arterial y venoso y C_cO_2 es el contenido capilar de O_2 . Los contenidos arteriales y venosos se calculan a partir de las muestras de sangre arterial y venosa. Para la estimación del Cc se utiliza el cálculo de presión alveolar de O_2 y la fórmula general de los contenidos.

Dra Verónica Aguerre

Editor Asistente Archivos Argentinos de Pediatría
Laboratorio de Función Pulmonar

Servicio de Neumonología
Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan

REFERENCIAS

- Gómez Duque A, Fernández G, Gutiérrez AA, Montenegro G, et al. Cálculo de los contenidos arterial y venoso de oxígeno, de la diferencia arteriovenosa de oxígeno, tasa de extracción tisular de oxígeno y *shunt* intrapulmonar con unas nuevas fórmulas, basadas en la saturación de oxígeno. *Rev Fac Med (Bogotá)*. 2020;48(2):67-76.
- Whyte MK, Peters AM, Hughes JM, Henderson BL, et al. Quantification of right to left shunt at rest and during exercise in patients with pulmonary arteriovenous malformations. *Thorax*. 1992;47(10):790-6.
- Al-Saleh S, Dragulescu A, Manson D, Golding F, et al. Utility of contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformation screening in pediatric hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Pediatr*. 2012;160(6):1039-43.

En respuesta a: Diagnóstico de fístulas arterio-venosas pulmonares

Señor Editor:

Damos alcance a su comunicación de mayo 11 de 2020 que contiene observaciones acerca del caso clínico publicado en *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2): e170-e173.

De acuerdo con la afirmación de su baja incidencia en paciente pediátrico.

Con base a la reflexión realizada alrededor del algoritmo de estudio nos permitimos considerar los siguientes hallazgos que fundamentaron la orientación diagnóstica:

1. Se soportó en la historia clínica del paciente con base a la narración cronológica y la evolución de su sintomatología y signología clínicas.
2. Sobre esta base se tuvo en cuenta descartar las otras dos causas de aumento del gradiente alvéolo arterial, que como en el caso de la alteración en la difusión pulmonar, se presenta un aumento en el gradiente alvéolo arterial e hipoxemia durante el ejercicio, lo cual no sucedía en la paciente.
3. En relación con el desequilibrio en la ventilación/perfusión (V/Q), se sabe que es la causa más común de hipoxemia con un gradiente alvéolo arterial aumentado y que generalmente se presenta en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas, insuficiencia cardíaca o embolismo pulmonar, condiciones que por historia clínica era posible descartar al ingreso.
4. Como se describió en el caso clínico, no obstante haber aportado suplemento de oxígeno, persistía la hipoxemia, lo cual orientó

a descartar otras alteraciones que suelen mejorar con el aporte de oxígeno.

5. Por la imagen inicial de la placa de tórax con presencia de nódulos no calcificados, se procedió a estudiar y se descartó etiología infecciosa.
6. El ecocardiograma fue normal.
7. Con relación al hallazgo del Qs/Qt aumentado en los gases arteriales, se consideró como la herramienta que articulada con los hallazgos clínicos y paraclínicos, sirvió de base para proponer que un *shunt* fuese la causa de la hipoxemia. Esta propuesta se fundamentó en que por su fisiopatología, la región *shunt* carece de ventilación y los suplementos de oxígeno aumentarán la PAO₂ solo en las zonas del pulmón donde no exista *shunt*, como consecuencia, los suplementos de oxígeno tuvieron escasa respuesta sobre la oxigenación arterial, aunada la mezcla de sangre arterio-venosa.
8. Considerando que lo descrito hace sospechar la presencia de un *shunt*, se confirmó en la tomografía de tórax.
9. En las fistulas arterio-venosas pulmonares es habitual que se evidencie una hipocapnia (PCO₂: 29,5 mmHg) por el estímulo sobre la ventilación causado por la hipoxemia, la cual no se describió como hallazgo prioritario, sin embargo, para dar respuesta a las reflexiones planteadas, se adjuntan los estudios de gasometría arterial.

Gases arteriales

FIO ₂	0,21
pH	7,451
PaCO ₂	29,5 mmHg
PaO ₂	44,7 mmHg
HCO ₃	20,1 mmol/L
BE	-2,2 mmol/L
Qs/Qt	32,25 %
Lactato	2,0 mmol/L

10. De acuerdo con la profesional que realiza las observaciones respecto al perfil ideal de estudio, sin embargo, se utilizaron las herramientas disponibles en la institución hospitalaria en donde se realizó la atención de la paciente.

Agradecemos el interés suscitado por el caso clínico y los valiosos aportes realizados que contribuyen con el desarrollo del conocimiento alrededor de casuísticas realmente poco frecuentes. Quedamos pendientes de futuras observaciones.

Dra. Yuly Tatiana Samboni^a
 Dra. Liliana Paola Tordecilla^a
 Dr., PD. Gilberto Acuña^a
 Ana Luisa Muñoz, MSc, PhD^b

^aFacultad de Medicina,
 Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia
^bFacultad de Ciencias,
 Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia

REFERENCIAS

- Arnedillo Muñoz A, García Polo C, García Jiménez JD. Valoración del paciente con insuficiencia respiratoria aguda y crónica. En Soto Campos JG. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumonología. 2da ed. Madrid: Ergón; 2009: 225-32.
- Maza Ortega C, Morales Morales JM, Tirado Conde G. Valoración del paciente con insuficiencia respiratoria. En Soto Campos JG. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumonología. Madrid: Ergón; 2005:229-34.
- Gutiérrez Muñoz FR. Insuficiencia respiratoria aguda. *Acta Med Peruana*. 2010;27(4):286-97.
- Rivera Chávez F. Insuficiencia respiratoria. En Undurraga Pereira A (ed). Enfermedades respiratorias. Bases de la medicina clínica. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. [Consulta: 14 de julio de 2020]. Disponible en: <http://www.basesmedicina.cl/respiratorio.htm>

Recomendaciones para la evaluación del tamaño al nacer y del crecimiento posnatal de los recién nacidos prematuros

Recommendations for the assessment of birth size and postnatal growth of preterm newborns

Dra. Mariana del Pino, Dr. Ricardo Nieto, Dr. Javier Meritano, Dra. Rocío Rabosto Moleon, Dra. Alicia B. Orden, Dra. Liliana Villafañe, Dr. Enrique Abeyá Gilardon, Dra. Patricia Fernández, Lic. Marcela Arimany, Dra. Carolina Ascitutto, Lic. Aldana Ávila, Dr. Sergio Balbiano, Dra. Celia Lomuto, Lic. Ana Quiroga y Dra. Diana Fariña

RESUMEN

Es innegable la necesidad de contar con curvas estándar de tamaño al nacer y crecimiento para evaluar y contribuir a orientar las acciones en la atención del neonato. Durante muchos años, se utilizaron las referencias de Lejarraga y Fustiñana, que fueron progresivamente reemplazadas por las de Fenton y Kim.

Recientemente, el proyecto INTERGROWTH-21st construyó estándares de crecimiento prescriptivo para evaluar el tamaño al nacer desde las 33 semanas de edad gestacional, referencias para evaluar el tamaño al nacer desde las 24 a las 32,6 semanas de edad gestacional y curvas para el seguimiento longitudinal del crecimiento de recién nacidos pretérmino desde las 27 semanas de edad gestacional. Los Comités de Crecimiento y Desarrollo y de Estudios Feto-neonatales de la Sociedad Argentina de Pediatría, en conjunto con la Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación, acordaron recomendar el reemplazo de las curvas de Fenton y Kim por las de INTERGROWTH-21st.

Palabras clave: recién nacido prematuro, estándares de referencia, estatura, peso al nacer, cefalometría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.S142>

Cómo citar: del Pino M, Nieto R, Meritano J, Rabosto Moleon R, et al. Recomendaciones para la evaluación del tamaño al nacer y del crecimiento posnatal de los recién nacidos prematuros. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):S142-S152.

Textos completos como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría, en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")