



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

El efecto placebo y la ética en la práctica médica

J. M. Ceriani Cernadas

Comentario editorial

¿Por qué tantos estudios publicados y tan pocos
progresos logrados en enterocolitis necrotizante?

E. Alda

Comentarios

Poliomielitis, una enfermedad erradicada de América.
Aproximación desde la filatelia iberoamericana

A. Donoso F., et al.

La pandemia, el futuro en la salud de los niños y el
desarrollo de la pediatría

N. E. Vain, et al.

Artículos originales

Seroprevalencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en
médicos de un hospital pediátrico

C. Instúa, et al.

Virus sincicial respiratorio en niños nacidos prematuros:
19 años de vigilancia epidemiológica activa en un
hospital pediátrico

Á. Gentile, et al.

Uso de pantallas en niños pequeños y preocupación
parental

S. B. Pedrouzo, et al.

Utilidad de una escala de alerta temprana como predictor
precoz de deterioro clínico en niños internados

M. Elencwajg, et al.

Enterocolitis necrosante: análisis retrospectivo de
1428 recién nacidos prematuros en una unidad de
cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un
período de cuatro años

H. Ongun, et al.

Utilidad clínica del equivalente de hemoglobina
reticulocitaria en niños en hemodiálisis

D. Di Pinto, et al.

Comunicaciones breves

Estudio epidemiológico de alergia alimentaria en una
población de niños argentinos

N. A. Petriz, et al.

Pacientes asistidos en el Departamento de Medicina
de un hospital pediátrico en el inicio de la pandemia
COVID-19 en Buenos Aires, Argentina

H. Cairolí, et al.

Artículos especiales

Pediatría y psicología en la Argentina: un estudio
histórico (1930-1960)

A. S. Briolotti

Gestión de un artículo científico. ¿Cómo llega lo que
leemos a las revistas médicas?

M. E. Serra

Actualizaciones

Recomendaciones para el manejo inicial del síndrome
inflamatorio multisistémico relacionado temporalmente
con COVID-19, en niños y adolescentes

G. Kohn-Loncarica, et al.

Inflamación sistémica y sepsis. Parte I: generación de la
tormenta

J. B. Dartiguelongue

Presentación de casos clínicos

Artículos seleccionados

Archivos hace 75 años

Diabetes, gestación y recién nacido

H. I. Burgos

Cartas al editor

SUPLEMENTO 6

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Hipertensión arterial en el recién nacido

*Comité Nacional de Nefrología y Comité de Estudios Feto
Neonatales (CEFEN)*

Bronquiectasias no relacionadas con fibrosis quística en
niños: guías de diagnóstico, seguimiento y tratamiento

Comité de Neumonología

Bioética en tiempos de pandemia

Subcomisión de Ética Clínica

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

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

- 370 El efecto placebo y la ética en la práctica médica
José María Ceriani Cernadas

Comentario editorial

- 372 ¿Por qué tantos estudios publicados y tan pocos progresos logrados en enterocolitis necrotizante?
Ernesto Alda

Comentarios

- 375 Poliomielitis, una enfermedad erradicada de América. Aproximación desde la filatelia iberoamericana
Alejandro Donoso F. y Daniela Arriagada S.
- 378 La pandemia, el futuro en la salud de los niños y el desarrollo de la pediatría
Néstor E. Vain, Gustavo R. Cardigni y Daniel R. Capra

Artículos originales

- 381 Seroprevalencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en médicos de un hospital pediátrico
Claudia Insúa, Graciela Stedile, Verónica Figueroa, Claudia Hernández, Alejandra Svartz, Fernando Ferrero, María F. Ossorio y Oscar Brunetto
- 386 Virus sincicial respiratorio en niños nacidos prematuros: 19 años de vigilancia epidemiológica activa en un hospital pediátrico
Ángela Gentile, María F. Lucion, María del Valle Juárez, Vanesa Castellano, Julia Bakir, Anabella Pacchiotti, María S. Areso, Mariana Viegas, Stephanie Goya y Alicia Mistchenko
- 393 Uso de pantallas en niños pequeños y preocupación parental
Silvina B. Pedrouzo, Valeria Peskins, Ana M. Garbocci, Sergio G. Sastre y Jorge Wasserman
- 399 Utilidad de una escala de alerta temprana como predictor precoz de deterioro clínico en niños internados
Magalí Elencwajg, Nicolás A. Grisolia, Claudia Meregalli, Micaela A. Montecucio, María V. Montiel, Gabriela M. Rodríguez y Carla C. Serviddio
- 405 Enterocolitis necrosante: análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un período de cuatro años
Hakan Ongun, Selim Demirezen y Meltem Demir
- 411 Utilidad clínica del equivalente de hemoglobina reticulocitaria en niños en hemodiálisis
Diana Di Pinto, Marcos Paz, Marta Adragna y Laura López

Comunicaciones breves

- 418 Estudio epidemiológico de alergia alimentaria en una población de niños argentinos
Natalia A. Petriz, Carolina Antonietti, Cecilia Parente, Romina Mehaudy, Mercedes Parrales Villacreses, Florencia Ursino, María B. Jauregui, Marina Orsi y Claudio A. S. Parisi

- 423 Pacientes asistidos en el Departamento de Medicina de un hospital pediátrico en el inicio de la pandemia COVID-19 en Buenos Aires, Argentina
Héctor Cairoli, Silvina Raiden, María J. Chiolo, Sandra Di Lalla y Fernando Ferrero

Artículos especiales

- 427 Pediatría y psicología en la Argentina: un estudio histórico (1930-1960)
Ana S. Briolotti
- 433 Gestión de un artículo científico. ¿Cómo llega lo que leemos a las revistas médicas?
María E. Serra

Actualizaciones

- e514 Recomendaciones para el manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado temporalmente con COVID-19, en niños y adolescentes
Guillermo Kohn-Loncarica, Ana Fustiñana, Franco Díaz-Rubio, Juan C. Jaramillo-Bustamante, Sebastián González-Dambrauskas, Pablo Vásquez-Hoyos, Jaime Fernández-Sarmiento, Gustavo González, Alejandro Mansur, Javier Ponce y Roberto Jabornisky
- e527 Inflamación sistémica y sepsis. Parte I: generación de la tormenta
Juan B. Dartiguelongue

Presentación de casos clínicos

e536-e561

Artículos seleccionados

e562 Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

e566 Diabetes, gestación y recién nacido

Horacio I. Burgos

Cartas al editor

e587-e595

SUPLEMENTO 6

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

S153 Hipertensión arterial en el recién nacido

Comité Nacional de Nefrología y Comité de Estudios Feto Neonatales (CEFEN)

S164 Bronquiectasias no relacionadas con fibrosis quística en niños: guías de diagnóstico, seguimiento y tratamiento

Comité de Neumonología

S183 Bioética en tiempos de pandemia

Subcomisión de Ética Clínica

Editorial (full text in e-version)

- 370 **The placebo effect and ethics in medical practice**
José María Ceriani Cernadas

Editorial comment (full text in e-version)

- 372 **Why so many published studies and so little progress in necrotizing enterocolitis?**
Ernesto Alda

Comments (full text in e-version)

- 375 **Poliomyelitis, a disease eradicated in America. An Ibero-American philatelic approach**
Alejandro Donoso F. and Daniela Arriagada S.
- 378 **The pandemic, the future of children's health, and the development of pediatrics**
Néstor E. Vain, Gustavo R. Cardigni and Daniel R. Capra

Original articles (full text in e-version)

- 381 **Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among physicians from a children's hospital**
Claudia Insúa, Graciela Stedile, Verónica Figueroa, Claudia Hernández, Alejandra Svartz, Fernando Ferrero, María F. Ossorio and Oscar Brunetto
- 386 **Respiratory syncytial virus in preterm infants: 19 years of active epidemiological surveillance in a children's hospital**
Ángela Gentile, María F. Lucion, María del Valle Juárez, Vanesa Castellano, Julia Bakir, Anabella Pacchiotti, María S. Areso, Mariana Viegas, Stephanie Goya and Alicia Mistchenko
- 393 **Screen use among young children and parental concern**
Silvina B. Pedrouzo, Valeria Peskins, Ana M. Garbocci, Sergio G. Sastre and Jorge Wasserman
- 399 **Usefulness of an early warning score as an early predictor of clinical deterioration in hospitalized children**
Magalí Elencwajg, Nicolás A. Grisolia, Claudia Meregalli, Micaela A. Montecuco, María V. Montiel, Gabriela M. Rodríguez and Carla C. Serviddio
- 405 **Developing necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal intensive care unit over a four years period**
Hakan Ongun, Selim Demirezen and Meltem Demir
- 411 **Clinical usefulness of the reticulocyte hemoglobin equivalent in children on hemodialysis**
Diana Di Pinto, Marcos Paz, Marta Adragna and Laura López
- ## Brief reports (full text in e-version)
- 418 **Epidemiological study of food allergy in a population of Argentine children**
Natalia A. Petriz, Carolina Antoniotti, Cecilia Parente, Romina Mehaudy, Mercedes Parrales Villacreses, Florencia Ursino, María B. Jauregui, Marina Orsi and Claudio A. S. Parisi

- 423 **Patients assisted at the Department of Medicine of a pediatric hospital at the beginning of the COVID-19 pandemic in Buenos Aires, Argentina**
Héctor Cairolí, Silvina Raiden, María J. Chiolo, Sandra Di Lalla and Fernando Ferrero

Special articles (full text in e-version)

- 427 **Pediatrics and psychology in Argentina: a historical study (1930-1960)**
Ana S. Briolotti
- 433 **Scientific paper management. How do articles get published in medical journals?**
María E. Serra

Reviews (full text in e-version)

- e514 **Recommendations for the initial management of multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19, in children and adolescents**
Guillermo Kohn-Loncarica, Ana Fustiñana, Franco Díaz-Rubio, Juan C. Jaramillo-Bustamante, Sebastián González-Dambrauskas, Pablo Vásquez-Hoyos, Jaime Fernández-Sarmiento, Gustavo González, Alejandro Mansur, Javier Ponce and Roberto Jabornisky
- e527 **Systemic inflammation and sepsis. Part I: Storm formation**
Juan B. Dartiguelongue

Case reports

e536-e561

Selected papers from current literature

e562 Abstracts and commentaries

Archivos 75 years ago

e566 **Diabetes, pregnancy and newborn**
Horacio I. Burgos

Letters

e587-e595

SUPPLEMENT 6

Commissions, Committees and Working Groups

S153 **Arterial hypertension in the newborn**
National Committee on Nephrology and Committee on fetal and neonatal studies

S164 **Bronchiectasis not related to cystic fibrosis in children: Guidelines for diagnosis, monitoring and treatment**
Committee on Neumonology

S183 **Bioethics in times of pandemic**
Subcommittee on Clinical Ethics

El efecto placebo y la ética en la práctica médica

The placebo effect and ethics in medical practice

El placebo está incluido dentro de la actividad médica desde hace muchos siglos, siendo que era una palabra en latín, denominada "agradaré". Durante muchos años, la sustancia que generaba el efecto del placebo, le resultaba para muchos médicos que el contenido no era apropiado. No obstante, fueron suponiendo que la acción podría ser convencional, y de esa manera solían mantenerse a través de la costumbre. Luego, varios médicos comenzaron a ver que aunque la sustancia no fuera apropiada, luego de dárselo a los pacientes, ellos podían mejorar por un tratamiento terapéutico. Posteriormente, ciertas investigaciones más recientes han ido demostrando que el efecto del placebo es un evento psicológico y psicofisiológico, por lo tanto, se atribuye que es un contexto terapéutico. Desde hace unos años, también se sabe que la composición principal del placebo es el psicológico, y esto se debe a que las consecuencias son solamente físicas, tal como sucede cuando el dolor desapareció, o ha disminuido. La reducción del dolor por el efecto placebo, es una de sus acciones que más interesa a la comunidad científica, ya que los estudios publicados demuestran que puede sustituir en forma adecuada la acción de los opiáceos. Los placebos, usualmente llamados puros, suelen llevar pastillas de azúcar o una solución salina. y así, el médico lo puede efectuar por sí mismo para tratar de tranquilizar al paciente, o por la petición del propio paciente. Los efectos solo se limitan a aliviar síntomas relativamente superficiales y cuando existe un desequilibrio psicológico, pero no curan totalmente la enfermedad de fondo.

Por lo tanto, el efecto del placebo se señala como psicofisiológico, ya que así, abarca lo físico y asimismo, lo que genera la psicología. Entre los principales resultados psicofisiológicos, el de mayor importancia consiste en la esperanza, luego las expectativas de ciertas respuestas, el poder reducir la ansiedad, la motivación, un cierto condicionamiento, el buen resultado del analgésico, y aquello relativo a lo somático, etc.

La administración de placebos puede promover una mejoría o eventualmente una curación, aunque eso va a depender de la enfermedad, de la personalidad del paciente, y asimismo, de esa capacidad que tenga el médico en sus expectativas al utilizar el placebo.

Los porcentajes del uso del placebo son elevados en las medicinas complementarias y las alternativas (MCA). En EE.UU., en un hospital universitario el 80 % de los adjuntos admitió utilizar ocasionalmente placebos en su práctica clínica, en Dinamarca, un 48 % de los médicos de familia los habían recetado en varias ocasiones a lo largo de un año.

Sin embargo, aún no se define si las MCA son realmente efectivas por sus acciones, o por lo que suele suponer el paciente mediante sus esperanzas positivas que lo lleva a estar satisfecho, y asimismo, porque mantiene una muy buena relación con el médico que lo escuchó y lo comprendió. Esto ocurre cuando verbalmente los pacientes reciben en forma detallada cuál es el medicamento y sus probables resultados. No obstante, muchas veces la indicación no es correcta, ya sea porque el médico no dice claramente cómo será la acción del medicamento, ni le señala el resultado, y por lo tanto ha manipulado al paciente.

Actualmente, se siguen definiendo diversos aspectos que puedan generar una eficacia real de la MCA, mediante varios estudios que evaluaron científicamente diferentes resultados terapéuticos, en ciertos trastornos y enfermedades. Los estudios que más se han ido estimando en las modalidades pertenecientes a las MCA, han sido evaluadas mayormente por el grupo de la *Cochrane Library*.

Entre los múltiples estudios que aborda la Cochrane, está la homeopatía, que desde un aspecto científico es algo para discutir sus resultados, ya que está relacionado con la práctica de indicar dosis mínimas, aun en enfermedades graves. Por lo tanto, la medicina no puede señalar si la homeopatía es adecuada en cualquier enfermedad, debido a que es un sistema terapéutico individualizado, y al no evaluarlo en forma apropiada podría generar un trastorno grave en el paciente, debido a que el médico no respeta la ética en su inadecuada conducta.

En relación con los ensayos clínicos aleatorizados, estamos entrando en el terreno de la ética en medicina, porque varias acciones no son correctas. Los ensayos clínicos se suelen dividir en dos grupos de pacientes, uno recibe el medicamento, el otro se denomina grupo control y recibe un placebo. Esta acción en la práctica médica surgió en el siglo 20, y en especial,

después de la segunda guerra mundial, y en forma paulatina fue aumentando marcadamente. Mediante el contexto de las innovaciones terapéuticas se fue incluyendo la metodología, y así, en esos años fue creciendo la ciencia en la medicina y luego nació la medicina basada en la evidencia. Es lamentable que de a poco, esta medicina fuera invadida por el mercantilismo con sus intereses comerciales inadecuados. Esto fue creciendo enormemente, en especial en algunas industrias farmacéuticas, y en la agobiante tecnología. Es así, que las acciones éticas deben estar siempre presente, ya que el uso inadecuado de los placebos lleva a una actitud no científica y no correcta.

Asimismo, se observa una creciente demanda de la MCA que también plantea algunas cuestiones éticas. Para evaluarlo adecuadamente, se puede contar con diversos aspectos combinados, a través de métodos cualitativos de la investigación, aplicada con la epistemología. ■

Dr. José María Ceriani Cernadas
Editor en Jefe

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.370>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.370>

Cómo citar: Ceriani Cernadas JM. El efecto placebo y la ética en la práctica médica. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):370-371.

REFERENCIAS

- Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA, Schwille-Kiuntke J, et al. Placebo effects in children: a review. *Pediatr Res*. 2013;74(1):96-102.
- Grelotti DJ, Kaptchuk TJ. Placebo by proxy. *BMJ*. 2011; 343:d3435.
- Curie A, Yang K, Kirsch I, Gollub RL, et al. Placebo Responses in Genetically Determined Intellectual Disability: A meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133316.
- Bolton P, Shotton L, Young A, Grace J. The ethics of using placebo medication in a non-capacitous patient. *Brain Inj*. 2012;26(11):1397-400.
- Colloca L, Barsky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med*. 2020;382(6):554-61.
- Guerreiro Fregnani JH, Lopes Carvalho A, Rocha F, Souza Viana L, et al. Ética del uso del placebo en la investigación clínica: propuesta de algoritmos para la toma de decisiones. *Rev Bioét*. 2015; 23(3):456-67.
- Stub T, Foss N, Liodden I. "Placebo effect is probably what we refer to as patient healing power": A qualitative pilot study examining how Norwegian complementary therapists reflect on their practice. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):262.

The placebo effect and ethics in medical practice

Placebo has been part of medical practice for many centuries, and the term comes from Latin; it means "I will please." For many years, many physicians considered that the substance that produced the placebo effect meant that contents were not appropriate. However, they assumed that its action could be conventional, and it stayed that manner by way of habits. Then, several physicians realized that, although the substance was not appropriate, its administration to patients could improve their status with therapeutic management. Later, more recent investigations have demonstrated that the placebo effect is a psychological and psychophysiological event; therefore, it is considered to be a therapeutic context. For some years now, it is also known that the main component of placebo is the psychological factor, and this is because the consequences are purely physical, as when pain is gone or relieved. Pain relief due to the placebo effect is one of the actions that interests the scientific community the most given that published studies have shown that it may adequately replace opiates' actions. Placebo substances referred to as "pure" usually contain a sugar pill or saline solution; thus, physicians may use a placebo themselves in an attempt to calm patients or at the patient's own request. Effects are only limited to solve relatively superficial symptoms and in the case of psychological imbalances, but they are not enough to completely cure an underlying disease.

Therefore, the placebo effect is described as psychophysiological, i.e., encompassing both its effect on the body as well as on the mind. Among the main psychophysiological results, the most relevant one is hope, followed by expectations of certain responses, the power to reduce anxiety, encouragement, certain conditioning, a good analgesic outcome, and somatic-related effects, etc.

Placebo administration may promote an improvement or eventually a cure, although it will depend on the disease, the patient's personality, and also the physician's skills and expectations when using a placebo.

The rate of placebo use is high in the field of complementary and alternative medicine (CAM). In a teaching hospital of the USA, 80 % of attending physicians admitted they had occasionally used placebos in their clinical

practice; in Denmark, 48 % of family physicians had prescribed placebos several times throughout a 1-year period.

However, it has not been established whether CAM is actually effective due to its action or because of what patients assume through positive expectations that leave them satisfied and, also, because they maintain a good relationship with their physician thanks to their listening and understanding. This is the case when patients receive a detailed oral explanation about the medication and its potential effects. However, the indication is not always correct, either because physicians do not clearly explain the medication's effect or indicate its result, thus manipulating patients.

Different aspects that may refer to the actual effectiveness of CAM are still being defined through several studies that have performed scientific assessments of different therapeutic results in certain conditions and disorders. The studies that have been mostly considered in the CAM modalities have been assessed mainly by the Cochrane Library group.

Homeopathy is the subject of multiple investigations conducted by Cochrane because, from a scientific perspective, its outcomes should be discussed since, in practice, minimal doses are usually indicated, even for severe conditions. Therefore, medicine cannot point out whether homeopathy is adequate for any disease because it is an individualized therapeutic approach; an inadequate assessment may lead to severe patient disorders because physicians end up being disrespectful of ethics.

In relation to placebo use in randomized clinical trials, this is the field of medical ethics because several actions are inappropriate. Clinical trials are usually divided into two patient groups: one group receives the drug and the other, called the control group, a placebo. In medical practice, this action first emerged in the 20th century, especially after World War II, and progressively showed a marked increase. In the context of therapeutic innovations, the methodology was slowly included; thus, in those years, first emerged science in medicine and then, evidence-based medicine. Unfortunately, this type of medicine was invaded by commoditization and its inappropriate commercial interests. This phenomenon increased tremendously, especially

in some pharmaceutical industries and in the overwhelming technology use. Thus, ethical actions should always be present because an inadequate placebo use leads to a non-scientific, inadequate attitude.

Likewise, there is a growing demand for CAM, which also poses some ethical problems. For an appropriate assessment, several aspects may be implemented in combination, based on qualitative research methods applied to epistemology.

José María Ceriani Cernadas

Editor-in-chief

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.370>

To cite: Ceriani Cernadas JM. The placebo effect and ethics in medical practice. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):370-371.

REFERENCES

- Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA, Schwille-Kiuntke J, et al. Placebo effects in children: a review. *Pediatr Res*. 2013; 74(1):96-102.
- Grelotti DJ, Kaptchuk TJ. Placebo by proxy. *BMJ*. 2011; 343:d3435.
- Curie A, Yang K, Kirsch I, Gollub RL, et al. Placebo Responses in Genetically Determined Intellectual Disability: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (7):e0133316.
- Bolton P, Shotton L, Young A, Grace J. The ethics of using placebo medication in a non-capacitous patient. *Brain Inj*. 2012; 26(11):1397-400.
- Colloca L, Barsky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med*. 2020; 382(6):554-61.
- Guerreiro Fregnani JH, Lopes Carvalho A, Rocha F, Souza Viana L, et al. Ética del uso del placebo en la investigación clínica: propuesta de algoritmos para la toma de decisiones. *Rev Bioét*. 2015; 23(3):456-67.
- Stub T, Foss N, Liodden I. "Placebo effect is probably what we refer to as patient healing power": A qualitative pilot study examining how Norwegian complementary therapists reflect on their practice. *BMC Complement Altern Med*. 2017; 17(1):262.

¿Por qué tantos estudios publicados y tan pocos progresos logrados en enterocolitis necrotizante?

Why so many published studies and so little progress in necrotizing enterocolitis?

En el artículo *Aparición de enterocolitis necrosante: análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un período de cuatro años*, Ongun y col. hacen un completo análisis retrospectivo de una compleja patología casi exclusiva de las unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN): la enterocolitis necrotizante (ECN); estudio realizado en el Servicio de Neonatología de nivel III (homologable con nuestro nivel IIIB – Ministerio de Salud de la Nación –MSN) perteneciente a la Istinye University Faculty of Medicine, Medical Park Hospital, centro regional situado en Antalya, ciudad en la costa mediterránea del suroeste de Turquía, con una población cercana a los 2 500 000 de habitantes.

Los recién nacidos (RN) incluidos en el estudio son menores a 37 semanas de gestación (< 37 sem.), asistidos durante un período de 4 años (2015-2018), reportando aspectos epidemiológicos y clínicos de la enfermedad.

Me anticipo a expresar que muchos de mis sencillos comentarios, están guiados por conceptos expresados en diferentes comunicaciones sobre el tema de Josef Neu M.D. (Gainesville, Florida, EE. UU.), quien desde hace 40 años investiga aspectos relacionados con el desarrollo y alteraciones gastrointestinales en el período neonatal.¹

Focalizado en el artículo de Ongun y col. llama mi atención la alta prevalencia de ECN en RN < 37 sem.: un 18,3 %; una reciente revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados sobre el tema refiere un 5-10 % en RN < 1500 g,² población que *a priori* podríamos considerarla como de alto riesgo para desarrollar la enfermedad.

La elevada prevalencia de ECN en la población estudiada se podría justificar al analizar un centro de derivación neonatal, donde casi la mitad de los RN fueron trasladados desde instituciones de niveles de complejidad asistencial inferior, seguramente siguiendo recomendaciones de su regionalización perinatal.

No obstante, corresponde preguntarnos de qué hablamos cuando diagnosticamos ECN. Los

criterios radiológicos de Bell fueron descriptos en 1978,³ útiles y sumamente prácticos marcaron esta enfermedad por décadas; en 2007, Gordon y col.⁴ se plantean la necesidad de actualizar dichos criterios con una orientación más clínica sin desestimar su aporte radiológico. Recientemente se ha incorporado el ultrasonido en el diagnóstico de la ECN,⁵ hecho nada menor al considerar su sencillo acceso al RN; no obstante, su característica “operador dependiente” podría interferir en una correcta interpretación diagnóstica.

El análisis de los resultados de ECN adquirida se divide según su gravedad en *sospechosas* o grado I de Bell y *avanzadas* para los grados 2 y 3; asimismo, la perforación intestinal se confirma por radiología o cirugía.

Considero que la definición de casos *sospechosos* (el 54 % de las ECN adquiridas) podrían estar sobre-diagnosticados; signos clínicos como distensión abdominal, residuo gástrico, inestabilidad térmica, suelen ser hallazgos frecuentes de observar en la población de RN prematuros.

Diferentes interpretaciones cabrían para las ECN *avanzadas* y la perforación intestinal, donde signos radiológicos mejor definidos (neumatosis intestinal, aire en porta o libre en cavidad) confirman la gravedad del cuadro clínico y su indicación quirúrgica en la mayoría de los casos.

Ratificando la necesidad de un correcto diagnóstico de ECN, debemos recordar que existen presentaciones clínicas que frecuentemente confunden por su similitud semiológica:⁶

- Perforación espontánea aislada del íleon terminal con localización anti-mesentérica.
- Necrosis intestinal isquémica asociada a cardiopatías congénitas.
- Enterocolitis por intolerancia a la proteína de la leche de vaca (también de madre si la ingesta proteica fuera manifiesta).
- Megacolon congénito que simula ECN.

Adhiero a los comentarios de J. Neu⁶ quien sintetiza a la ECN como una enfermedad neonatal con dramática evolución en 24-48 horas, en un tipo *clínico* (o “*medical NEC*”) con signos clínicos y radiológicos definidos (neumatosis intestinal,

aire en vena porta) y otro *quirúrgico* (o “*surgical NEC*”) caracterizado por perforación intestinal con necrosis visible en la cirugía o en la autopsia.

Volviendo a la presentación de Ongun y col. debemos analizar las características asistenciales del servicio referido: nivel III superior, con 34 unidades y una relación de 1 enfermera por cada 4-5 unidades en la UTIN. Existen evidencias que una relación enfermera-paciente no recomendada repercute en mayor cantidad de eventos adversos asistenciales.⁷

Si centramos nuestra atención en aspectos fisiopatológicos de la ECN, nuestras consideraciones o hipótesis ampliarán su espectro ante datos aún desconocidos. Tal vez la colonización bacteriana intestinal o microbioma y sus cambios desde la vida fetal a la post-natal son los más interesantes al considerar la patogenia de la enfermedad. La edad gestacional y la vía de terminación el embarazo se han propuesto como determinantes; la elevada prevalencia de cesáreas condicionaría una microbiota intestinal o “*dysbiosis*” en RN < 1500 g,⁸ sumado a un aumento en la administración de antibióticos en la etapa perinatal.

Pero tal vez, uno de los factores más significativos en el desarrollo de la enfermedad sea el tipo de leche y momento de su primera administración. La leche de madre recién extraída posee un rol fundamental en la prevención de la ECN. Una reciente revisión sistemática y meta-análisis incorpora con similares resultados a la leche de madre conservada en refrigerador o de banco.⁹

También el momento de la primera administración de leche de madre juega su rol preventivo, cuanto mayor precocidad en su administración, con pequeños volúmenes y lentos incrementos, mayor protección inmunológica se le brinda a los RN < 1500 g o < 32 sem. de gestación; hallazgo demostrado en el presente análisis retrospectivo, donde prolongados ayunos favorecieron el desarrollo de las ECN *avanzadas*.

El uso de probióticos podría ser una alternativa válida en la prevención de la enfermedad; no obstante sus características biológicas no están aún definidas; se requieren estudios prospectivos con rigurosidad científica tanto de eficacia terapéutica como seguridad para el paciente.¹⁰

Otro aspecto a considerar como prevención en el desarrollo de ECN, es el estado clínico que el RN debe presentar al intentar su alimentación enteral; la dificultad respiratoria y el ductus arterioso persistente (DAP) con inestabilidad

hemodinámica, se asocian con grados *avanzados* de la enfermedad en el análisis de Ongun y col. Observación reportada en la bibliografía, pese a no estar definitivamente demostrada.¹¹

Sorprende la elevada mortalidad registrada (el 9 %) en la población global de RN < 37 sem.; el riesgo de morir es 2,1 veces mayor si adquiere una ECN y 11,5 veces si presenta perforación intestinal. En los estadíos *avanzados* la mortalidad fue del 27,3 % y en perforación intestinal del 48,9 %. Hull M y col.¹² en un amplio análisis prospectivo multicéntrico en una población de RN < 1500 g, informan una mortalidad del 21 % en las ECN “*médicas*” y del 35 % en las “*quirúrgicas*”.

La baja puntuación de Apgar a los 5 minutos y el peso al nacimiento < 750 g se describen como factores de riesgo de desarrollar grados avanzados de ECN y perforación intestinal. Estos hallazgos forman parte de esta compleja y grave enfermedad que como otras (retinopatía de la prematuridad por ejemplo) podría representar un índice de calidad general en la atención peri- y neonatal. (B. Darlow, M.D.).

En resumen, interesante estudio retrospectivo y con resultados sorprendentes de un enfermedad que aún desvela a neonatólogos, cirujanos pediatras e investigadores del tema. Tal vez la pregunta de Josef Neu:⁶ “¿Por qué tantos estudios publicados y tan pocos progresos?” permanezca sin respuesta. ■

Dr. Ernesto Alda

Médico Pediatra Neonatólogo SAP - ANM
Servicio de Neonatología
Hospital Privado del Sur - Bahía Blanca
Grupo ROP Argentina

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.372>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.372>

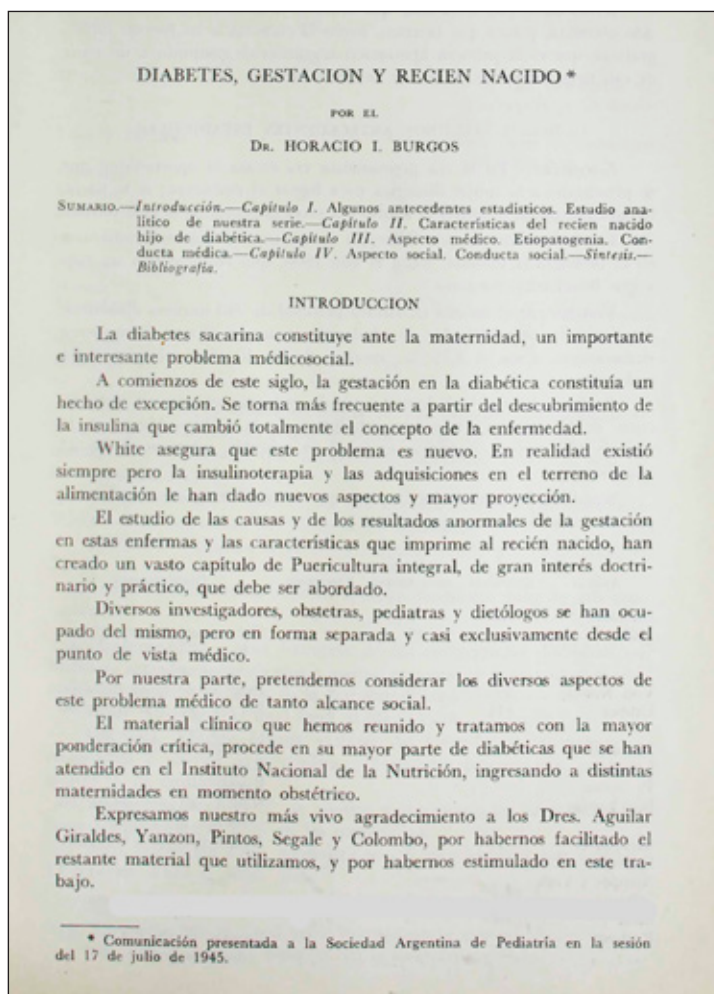
Cómo citar: Alda E. ¿Por qué tantos estudios publicados y tan pocos progresos logrados en enterocolitis necrotizante? *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):372-374.

REFERENCIAS

1. Stevenson D, Hsu Y, McMorrow M, Berseth C, et al. Component concentrations and activation of the complement system in neonatal illness: a preliminary study of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr*. 1980;134(3):255-9.
2. Xiong T, Maheshwari A, Neu J, El-Saie A, Pammi M. An Overview of Systematic Reviews of Randomized-Controlled Trials for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Neonatology*. 2020;117(1):46-56.

- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Marshall R, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187(1):1-7.
- Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol.* 2007;27(11):661-71.
- Kim JH. Role of abdominal US in diagnosis of NEC. *Clin Perinatol.* 2019; 46(1):119-27.
- Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology.* 2020;117(2):240-4.
- Beltempo M, Lacroix G, Cabot M, Blais R, Piedboeuf B. Association of nursing overtime, nurse staffing and unit occupancy with medical incidents and outcomes of very preterm infants. *J Perinatol.* 2017;38(2):175-80.
- Kim C, Claud E. Necrotizing enterocolitis pathophysiology: how microbiome data alters our understanding. *Clin Perinatol.* 2019;46(1):29-38.
- Altobelli E, Angeletti P, Verrotti A, Petrocelli R. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(5):E1322.
- Lenfestey MW, Neu J. Probiotics in newborns and children. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(6):1271-89.
- Kessler U, Schulte F, Cholewa D, Nelle M, et al. Outcome in neonates with necrotizing enterocolitis and patent ductus arteriosus. *World J Pediatr.* 2016;12(1):55-9.
- Hull M, Fisher J, Gutierrez I, Jones B, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg.* 2014;218(6):1148-55.

Archivos hace 75 años



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

Why so many published studies and so little progress in necrotizing enterocolitis?

In the article *Developing necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal intensive care unit over a four years period*, Ongun et al. conducted a complete retrospective analysis on a complex condition which is almost exclusive to the neonatal intensive care unit (NICU): necrotizing enterocolitis (NEC). This study was conducted in the level-III Division of Neonatology (equivalent to level IIIB in Argentina, as determined by Argentina's Ministry of Health) of Istinye University Faculty of Medicine, Medical Park Hospital, a regional center located in Antalya, a city on the Mediterranean coast, in the southwest of Turkey, with a population of about 2 500 000 inhabitants.

The study included newborns (NB) younger than 37 weeks of gestation (< 37 weeks), seen over a 4-year period (2015-2018), and reported the epidemiological and clinical characteristics of the disease.

First of all, I would like to point out that many of my humble remarks are guided by concepts expressed in several papers on the topic by Josef Neu, M.D. (Gainesville, Florida, USA), who has been investigating aspects related to gastrointestinal development and alterations in the neonatal period for 40 years.¹

When focusing on the article by Ongun et al., my attention was drawn to the high prevalence of NEC in NB < 37 weeks: 18.3 %. A recent systematic review of randomized-controlled trials on this topic reported a value of 5-10 % in NB < 1500 g,² a population that, *a priori*, could be considered at high risk for this condition.

The high prevalence of NEC in the studied population could be justified by the fact that a neonatal referral center was analyzed, where almost half of NB were transferred from institutions of lower levels of care, probably because of perinatal regionalization recommendations.

Nevertheless, we should ask ourselves what we mean when diagnosing NEC. Bell's radiological criteria were described in 1978³ and marked this condition for decades because of their usefulness and practicality. In 2007, Gordon et al.⁴ envisaged the need of updating those criteria with a more clinical approach without neglecting the radiological contribution. Ultrasound examination has been recently incorporated to

the diagnosis of NEC,⁵ which is no small feat if we consider its simple access to NB. Nevertheless, its "operator-dependent" modality may interfere with a correct diagnostic interpretation.

The analysis of results for acquired NEC is divided, based on severity, into *suspected* or grade I in Bell's classification and *advanced* or grade II or III; in addition, intestinal perforation is confirmed by radiology or surgery.

I believe that the determination of *suspected* cases (54 % of acquired NEC) may be overdiagnosed; clinical signs such as abdominal distention, gastric residuals and temperature instability, are common findings in the population of preterm NB.

Different interpretations would apply to *advanced* NEC and intestinal perforation, where better-defined radiological signs (intestinal pneumatosis, portal venous gas or free air in the abdominal cavity) confirm the severity of the clinical features and indications for surgery in most cases.

Ratifying the need for a correct NEC diagnosis, we should bear in mind that there are clinical presentations which frequently create confusion because of their similar symptomatology:⁶

- Spontaneous isolated perforation in the terminal ileum in an antimesenteric location.
- Ischemic intestinal necrosis secondary to heart disease.
- Cow's milk protein-induced enterocolitis (and also breast milk-induced if the mother was exposed to protein intake).
- Congenital megacolon mimicking NEC.

I agree with J. Neu's remarks,⁶ who summarizes NEC as a neonatal disease that progresses rapidly within 24-48 h and distinguishes "medical NEC" with well-defined clinical and radiological signs (intestinal pneumatosis, portal venous gas) and "surgical NEC" characterized by intestinal perforation with necrosis seen at surgery or autopsy.

Going back to the presentation by Ongun et al., we should analyze the characteristics of the care provided at the reported division: a high-complexity level-III division with 34 beds and a nurse-to-patient ratio of 1 nurse per 4-5 patients in the NICU. There is evidence suggesting that an inadequate nurse-to-patient ratio leads to more healthcare-related adverse events.⁷

If we focus our attention on the pathophysiological aspects of NEC, the range of our considerations or hypotheses will be broadened in the face of still unknown data. Probably the intestinal bacterial colonization or the gut microbiome and its changes from fetal to postnatal life are the most interesting aspects to be analyzed when considering the pathogenesis of NEC. Gestational age and mode of delivery have been proposed as determining factors; the high prevalence of C-sections would determine an intestinal microbiota or “dysbiosis” in NB < 1500 g,⁸ together with an increased antibiotic use in the perinatal period.

But maybe one of the most significant factors in disease development is the type of milk and the timing of its first administration. Freshly expressed breast milk plays a critical role in the prevention of NEC. A recent systematic review and meta-analysis showed similar results for breast milk stored in refrigerators and breast milk from milk banks.⁹

The timing of the first administration of breast milk also plays a preventive role: the earlier its administration, with small volumes and slow increases, the higher the immune protection of NB < 1500 g or < 32 weeks of gestation; this finding was demonstrated in this retrospective analysis, where prolonged fasting favored the development of *advanced* NEC.

Probiotic use may be a valid alternative for the prevention of NEC; nevertheless, its biological characteristics have not yet been defined. Prospective studies with scientific rigor are required to assess its therapeutic effectiveness and patient safety.¹⁰

Another aspect to be taken into account in the prevention of NEC is the clinical condition the NB should have when attempting enteral feeding; respiratory distress and patent ductus arteriosus (PDA) with hemodynamic instability are associated with *advanced* grades of NEC in the analysis conducted by Ongun et al. This observation has been reported in the bibliography, despite not being definitely proved.¹¹

The high mortality rate (9 %) observed in the overall population of NB < 37 weeks is surprising; the risk of death is 2.1 times higher with NEC development and 11.5 times higher with intestinal perforation. In *advanced* stages, the mortality rate was 27.3 %, and 48.9 % with intestinal perforation. In a broad, prospective, multicenter analysis conducted in a population of NB < 1500 g, Hull M et al.¹² reported a mortality rate of 21 % among

“*medical*” NEC cases and of 35 % for “*surgical*” NEC.

Low 5-minute Apgar scores and birth weight < 750 g are described as risk factors for developing advanced NEC grades and intestinal perforation. These findings are part of this complex and serious disease which, like many others (e.g., retinopathy of prematurity), might represent an overall quality index in peri- and neonatal care (B. Darlow, M.D.).

To sum up, this was an interesting retrospective study with surprising results regarding a condition that still puzzles neonatologists, pediatric surgeons, and researchers. Maybe Josef Neu’s question⁶ “*Why so many studies and so little progress?*” will remain unanswered. ■

Ernesto Alda, M.D.

Pediatrician and Neonatologist SAP - NAM
Department of Neonatology
Hospital Privado del Sur - Bahía Blanca
ROP Argentina Group

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.372>

To cite: Alda E. Why so many published studies and so little progress in necrotizing enterocolitis? *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):372-374.

REFERENCES

1. Stevenson D, Hsu Y, McMorrow M, Berseth C, et al. Component concentrations and activation of the complement system in neonatal illness: a preliminary study of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr*. 1980;134(3):255-9.
2. Xiong T, Maheshwari A, Neu J, El-Saie A, Pammi M. An Overview of Systematic Reviews of Randomized-Controlled Trials for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Neonatology*. 2020;117(1):46-56.
3. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Marshall R, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1-7.
4. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell’s criteria? *J Perinatol*. 2007;27(11):661-71.
5. Kim JH. Role of abdominal US in diagnosis of NEC. *Clin Perinatol*. 2019; 46(1):119-27.
6. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology*. 2020;117(2):240-4.
7. Beltempo M, Lacroix G, Cabot M, Blais R, Piedboeuf B. Association of nursing overtime, nurse staffing and unit occupancy with medical incidents and outcomes of very preterm infants. *J Perinatol*. 2017;38(2):175-80.
8. Kim C, Claud E. Necrotizing enterocolitis pathophysiology: how microbiome data alters our understanding. *Clin Perinatol*. 2019;46(1):29-38.
9. Altobelli E, Angeletti P, Verrotti A, Petrocilli R. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(5):E1322.
10. Lenfestey MW, Neu J. Probiotics in newborns and children.

Pediatr Clin North Am. 2017;64(6):1271-89.

11. Kessler U, Schulte F, Cholewa D, Nelle M, et al. Outcome in neonates with necrotizing enterocolitis and patent ductus arteriosus. *World J Pediatr.* 2016;12(1):55-9.
12. Hull M, Fisher J, Gutierrez I, Jones B, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg.* 2014;218(6):1148-55.

Poliomielitis, una enfermedad erradicada de América. Aproximación desde la filatelia iberoamericana

Poliomyelitis, a disease eradicated in America. An Ibero-American philatelic approach

**En recuerdo del pediatra y salubrista
iberoamericano Dr. Patricio Hevia Rivas
(1935-2020).**

Una forma de acceder al testimonio gráfico de los eventos históricos, culturales o científicos relevantes de un determinado país o región geográfica es mediante la filatelia. Es aquí donde las enfermedades infectocontagiosas y su arduo intento por controlarlas y erradicarlas, como otros logros de la política sanitaria, ocupan un sitio de privilegio dentro de las diversas disciplinas temáticas de esta afición.¹

En la actualidad, el conocimiento y colección de los sellos postales es un pasatiempo cada vez más inusual e ignorado. Además, en ocasiones, existe un marcado desconocimiento histórico (“una enfermedad del pasado”), pérdida de la valoración de las medidas eficaces para su control (vacunas)² o evidente ausencia de empatía por parte de la población actual, ante un contexto epidemiológico similar, que olvida el dantesco impacto de la poliomiélitis, como de muchas otras enfermedades infectocontagiosas, en la vida cotidiana de la sociedad de la época.

Ya han transcurrido más de 25 años de la certificación de la erradicación de la poliomiélitis en América, suceso que, junto con los 65 años desde el inicio de la vacunación en la Argentina y los 60 años en Chile,^{2,3} son fechas importantes para recordar y conmemorar en esta ocasión mediante el testimonio visual ofrecido por la fuente histórica que es la filatelia.

De poliomiélitis y estampillas

El 6 de mayo de 1840, se puso en circulación el primer sello postal del mundo, “Penny Black”, cuyo valor era un penique y mostraba la efigie de una joven reina Victoria de Gran Bretaña. Su inventor fue Sir Rowland Hill. En Chile, la emisión del primer sello fue en 1853: de 5 y de 10 centavos con la figura de Cristóbal Colón. En la Argentina, esto ocurrió en la provincia de Corrientes en 1856 con la figura de Ceres, la diosa romana de la agricultura, las cosechas y la fecundidad, en homenaje al país, que se consideraba el granero del mundo.

Existe casi certeza de que la poliomiélitis es una enfermedad muy antigua en la historia de la humanidad, con evidencias en los bajorrelieves de la pirámide de Saqqara y en estelas funerarias egipcias. Probablemente, este virus nos acompaña desde que el hombre se reunió en grandes grupos o sociedades.

El pediatra sueco Karl Oskar Medin (1847-1927) describió, en 1890, con gran detalle, la epidemia de parálisis infantil de la península escandinava y destacó que, además de la mielitis, existían diversas formas clínicas de complicaciones neurológicas (bulbares, encefalíticas, polineuríticas y atáxicas) hasta entonces desconocidas.^{3,4} En nuestro continente, la poliomiélitis se presentó con brotes epidémicos desde mediados del siglo xx y dejó un rastro de mortalidad y morbilidad residual para una parte de la población infantil.^{3,5}

Investigación y desarrollo de las vacunas antipolio

En 1909, Landsteiner, Popper, Flexner y Lewis consiguieron reproducir la enfermedad a nivel experimental animal.³ Pero no sería hasta el mes de enero de 1938, con la creación, en Estados Unidos, de la Fundación Nacional para la Parálisis Infantil, impulsada por el presidente Franklin D. Roosevelt, cuando la lucha contra la poliomiélitis adquirió toda su magnificencia.⁶ Una década después, comenzaría la búsqueda de una vacuna eficaz, tarea a la que se dedicaría de lleno la comunidad científica. En 1949, tres virólogos estadounidenses, Enders, Weller y Robbins, quienes trabajaban en el Children’s Medical Center de Boston, provocaron una verdadera revolución en virología, pues lograron multiplicar los tres virus de la poliomiélitis, en cultivos *in vitro* de células no nerviosas, lo que abrió el camino a la existencia de una vacuna.⁷

No obstante, fue el virólogo Jonas E. Salk (1914-1995), de la Universidad de Pittsburg, quien logró desarrollarla por primera vez con éxito.³ El Dr. Salk obtuvo una vacuna con virus muertos que mostraba una elevada eficacia, por lo que se iniciaron, en 1954, las pruebas clínicas con resultados positivos en 1,8 millones

de niños, lo que le permitió obtener su licencia el año siguiente. En un comienzo, esta presentó problemas de seguridad derivados de la necesidad de disponer de ella rápidamente y la escasa existencia de controles antes de su liberación, los que, finalmente, se solucionaron. Sin embargo, esto afectó al Dr. Salk, quien decidió viajar a Europa para consolidar los principios de la vacunología y, así, producir una nueva vacuna, la que se registró más de una década después.³

A pesar del éxito logrado con la vacuna inactivada de Salk, continuó el interés por desarrollar una vacuna viva atenuada (vacuna oral) y fue así como el investigador polaco estadounidense Dr. Albert Bruce Sabin (1906-1995), de Cincinnati, logró, en 1953, su primera cepa atenuada, y se patentó, un decenio después, la vacuna oral trivalente. Al año siguiente, el Comité Asesor de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría recomendó el uso único de la vacuna oral, la que imperó en

el mundo dadas sus evidentes ventajas en cuanto a costo, entrega y mecanismo de acción. En América del Sur, esta fue la que se usó en forma sistemática y universal como la vacuna contra la polio.⁵

Pero ¿cuál es la relación de la filatelia con esta enfermedad?

El impacto de la poliomielitis en la comunidad se hace evidente al constituirse en motivo de diversos sellos postales iberoamericanos, los que mostraban desde síntomas hasta campañas de propaganda para la vacunación y su erradicación, entre otros (Figura 1). En el caso de Chile, se distingue un sello postal del año 1944 (Figura 1) correspondiente a una asociación sin fines de lucro, cuyos miembros eran voluntarios dedicados a la protección de los niños; particularmente, estaba orientada a la prevención de salud y a la ayuda de los enfermos de poliomielitis. Se puede observar, en el diseño, la imagen de un niño

FIGURA 1. Filatelia y poliomielitis



Sellos postales de Iberoamérica que muestran síntomas de la parálisis causada por la poliomielitis, campañas de vacunación y conmemoración de su erradicación.

envuelto en géneros en la mitad inferior de su cuerpo, lo que es similar a las del Il Bambino de L' Ospedale degli Innocenti en Florencia, Italia. Se elaboró en colores azul y rojo.

Respecto a las estampillas argentinas, se destacan la representación de la cabeza de una adolescente atacada por el mal y una mano que le acaricia la frente (1956); otra en agradecimiento a la ayuda internacional para luchar contra la poliomielitis; una conmemorativa del vigesimoquinto aniversario de la fundación de la Asociación para la Lucha contra la Parálisis Infantil (ALPI), 1943, una iniciativa del Dr. Marcelo J. Fitte que permitió crear esta Institución, la cual fue responsable de una gran campaña de vacunación a nivel nacional. Finalmente, se aprecia un sello conmemorativo del año 2005 que celebra el centenario del Rotary International con una imagen de niños corriendo junto al texto "Por un mundo libre de polio" (Figura 1).

Como se puede apreciar, la filatelia de los países iberoamericanos no fue indiferente al contexto histórico de su época. Inclusive, se puede señalar que, en ocasiones, fue este el que impulsó la emisión de determinados sellos. Es así como este breve acercamiento a la filatelia pediátrica nos ha permitido recordar que los sellos postales han sido usados con propósitos de campañas sanitarias u otros tópicos médicos. Se destacan notoriamente materias como la educación en salud, la supervisión del crecimiento y del desarrollo infantil, la estimulación de la lactancia materna, la inmunización y el reconocimiento de diversos hitos alcanzados en la pediatría iberoamericana. Las estampillas pueden ser miradas como un tema docente y fuente de investigación, pues fueron una importante herramienta de promoción de la salud infantil y educación para la comunidad, en particular, en los países en vías de desarrollo.¹

El último caso de poliomielitis detectado en América fue en el año 1991, en un niño llamado Luis Fermín del Departamento de Junín, Perú. En Chile, no se reportan casos desde 1975 y, en la Argentina, desde 1984. De esta manera,

la poliomielitis fue la segunda enfermedad prevenible por vacunación en ser eliminada de las Américas cuando la Comisión Internacional para la Certificación de la Erradicación de la Poliomielitis declaró que se había interrumpido (primera región del mundo) la transmisión del poliovirus salvaje (1994).³

En la actualidad, la poliomielitis continúa siendo una enfermedad endémica en Nigeria, Pakistán y Afganistán, y, esporádicamente, aparece en países en conflicto bélico.³ La región de las Américas debe mantener altos niveles de vacunación hasta que el mundo sea certificado como libre de poliomielitis. Una misión pendiente, llena de ilusión. ■

Alejandro Donoso F.^a y Daniela Arriagada S.^a

^a Médico, Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Dra. Eloísa Díaz I., La Florida, Santiago, Chile.

Correspondencia:

Dr. Alejandro Donoso F., adonosofuentes@gmail.com.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.375>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.375>

Cómo citar: Donoso F. A, Arriagada S. D. Poliomielitis, una enfermedad erradicada de América. Aproximación desde la filatelia iberoamericana. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):375-377.

REFERENCIAS

1. Senanayake MP. Paediatric philately. *Arch Dis Child*. 1997;76(3):287-8.
2. Hevia Rivas P. Apoyo de un sistema pediátrico a los planes de vacunación. *Sal Públ Mex*. 1979;XX(4):409-19.
3. Dibarboure H. Reflexiones sobre la historia de las vacunas contra la poliomielitis *Rev Chil Infectol*. 2018;35(4):436-44.
4. Laval RE. Anotaciones para la historia de la poliomielitis en Chile. *Rev Chil Infect*. 2007;24(3):247-50.
5. Sabin A. Vacuna oral contra la poliomielitis. Realizaciones y problemas en su uso a escala mundial. *Arch Argent Pediatr*. 1978;79(4):180-5.
6. Katz SL. From culture to vaccine-Salk and Sabin. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1485-7.
7. Chastel C. Sixty years ago, cell cultures finally permitted the poliomyelitis virus to multiply easily. *Hist Sci Med*. 2009;43(4):345-55.

La pandemia, el futuro en la salud de los niños y el desarrollo de la pediatría

The pandemic, the future of children's health, and the development of pediatrics

La pandemia causada por coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) llegó a la Argentina los primeros días de marzo de 2020 después de su efecto devastador en China y Europa, y del comienzo de su etapa más agresiva en los Estados Unidos. Toda la información que se publicaba en las revistas médicas, aunque con escasa evidencia, indicaba que los niños parecían tener una baja incidencia y, en todo caso, un impacto, habitualmente, no grave. De forma similar, los recién nacidos no se afectaban o lo hacían rara vez y de modo mínimo.

La Argentina intentó prepararse lo mejor posible: los Ministerios de Salud de cada provincia y el de la nación se pusieron de acuerdo en que era indispensable lograr un aislamiento, distanciamiento social y otras medidas que dieran tiempo a reforzar el sistema sanitario y enlentecieran la curva de crecimiento del número de casos. El cumplimiento de todas estas medidas fue, en el inicio, casi universal y, a medida que pasaron los meses, se fue relajando parcialmente, además de tener la liberación progresiva de algunas actividades por parte de las autoridades. Sin embargo, lo que fue estricto y de cumplimiento universal fue el cierre de escuelas, jardines de infantes y centros de cuidado infantil.

También hubo un enorme efecto de concientización en la población en cuanto al lavado de manos y otros aspectos de la higiene de la casa. Las imágenes de padres y niños caminando por las calles utilizando barbijos caseros y las múltiples comunicaciones personales de los intensos cuidados de higiene hogareña resultaron elocuentes.

Sin duda, para los padres de niños pequeños, en especial, aquellos que mantuvieron sus trabajos durante la pandemia, esto fue y es un desafío enorme. La concientización de muchos padres en cuanto al riesgo de enfermarse y contagiar a los adultos mayores, que son las víctimas más sensibles de esta enfermedad, fue fundamental para que, en una gran parte de ellos, se mantuvieran el aislamiento y los cuidados personales.

El encierro, la falta de juego colectivo e interacción social y la pérdida de rutinas generaron distintos efectos negativos en la población de niños, niñas y adolescentes, cuyo análisis será imprescindible para una evaluación global de la situación. Se han identificado, además, otras situaciones con implicancias importantes para su salud integral.

Parecería haber aumentado relativamente la frecuencia de accidentes domésticos, y existe la sensación de que muchos pacientes con patologías en curso llegan tarde a la consulta.^{1,2} Además, se ha detectado un porcentaje importante de retraso en las inmunizaciones, principalmente, durante el primer año de vida, y de las consultas pediátricas, lo cual incide de modo negativo en el acompañamiento en el crecimiento, el apoyo a la lactancia y la detección de problemas de desarrollo.^{3,4}

En sentido opuesto, cabe señalar la marcada disminución de la frecuencia de infecciones respiratorias. De hecho, la internación por bronquiolitis en la provincia de Buenos Aires en las primeras 29 semanas de 2020 se redujo un 83 % en comparación con el mismo período de 2019. En la nación, en las primeras 24 semanas, la reducción fue del 80 %. Cuando analizamos la detección de virus por infecciones respiratorias bajas, encontramos que, en ese mismo período, el virus sincicial respiratorio (VSR) representó el 2 % de los aislamientos, mientras que, en años anteriores, superaba el 60 %.^{5,6}

Esto nos lleva a varias reflexiones y preguntas. Muchos recordamos que, durante la epidemia H1N1, hubo también una disminución de la incidencia de otras enfermedades virales.⁷ Más aún, los que trabajamos en terapias intensivas observamos que la frecuencia de infección intrahospitalaria fue mucho menor ese año. Es probable que un factor importante para este efecto haya sido que el miedo a una enfermedad con grave riesgo para los miembros del equipo de salud hiciera que los cuidados fueran mayores y, en las unidades de cuidado intensivo, el lavado de manos, entre otros aspectos, fuera más estricto durante dicha pandemia. Es probable que esta situación se esté repitiendo durante la pandemia de *coronavirus*

disease 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés).

Con el legado en el cuidado de la higiene y el distanciamiento que nos dejará la pandemia, ¿mantendrán las familias esas precauciones en los próximos años? ¿Se trasladará ese aprendizaje a las escuelas y centros de cuidado infantil? Irónicamente, alguien podría sugerir que, en ese caso, ¡los pediatras deberíamos tener miedo a quedarnos sin trabajo en los próximos años! O, por el contrario, ¿el virus sincicial respiratorio reaparecerá con mayor virulencia después de un año de estar poco presente?

Las y los pediatras y el equipo de salud han experimentado cambios en el accionar diario, cualquiera sea el lugar en que se desempeñen. La dinámica cambiante de la enfermedad, la incertidumbre y los temores similares a los de la población han incrementado la tensión en el trabajo. Todo ello, sumado, en muchos casos, al exceso de trabajo por el contagio de colegas y la transformación que ha sucedido en las instituciones donde fue necesario habilitar áreas pediátricas para la atención de pacientes adultos.⁸

La prolongación de esta situación y la imposibilidad de contar con precisiones que permitan definir su duración, seguramente, contribuirán a aumentar el desgaste que, por lo general, puede acompañar el ejercicio de la profesión y, por ende, es otro aspecto para tener en cuenta en el presente y para el futuro.⁹

Ante lo ocurrido en otros países donde la pandemia llegó a su pico, antes que en nuestro país, hay otro aspecto que preocupa: a pesar de lo realizado para evitarlo, el sistema sanitario puede verse desbordado, y los pediatras, obligados a asistir a pacientes adultos.¹⁰ ¿Cuál sería el impacto emocional o profesional en los intensivistas pediátricos ante la alta probabilidad de que esto ocurriera y que las camas de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos sean ocupadas por adultos a los que tendríamos que atender?

Volviendo a nuestros pacientes, en el caso de los niños que tuvieron la “suerte” de tener entretenimiento electrónico, ¿lograremos despegarlos de esos aparatos cuando se los invite a retornar a la escuela y a las actividades sociales y deportivas? ¿Cómo será la escuela en el futuro, totalmente presencial, o aprovecharemos algunos aspectos positivos de la enseñanza a distancia para evitar el efecto perjudicial de las aulas sobrecargadas en algunos puntos del Área Metropolitana de Buenos Aires? ¿Qué podrán capitalizar los docentes de nuestros niños en relación con todo esto?

Para los profesionales de la salud, y, en especial, aquellos que debieron estar más aislados por pertenecer a la población de riesgo, esto fue y sigue siendo un aprendizaje con muchas aristas duras, pero otras positivas. El descubrimiento de que se pueden desarrollar ateneos de alta calidad a distancia y que convocan a muchos más participantes que los presenciales fue una sorpresa general. De igual manera, muchos de los congresos y simposios se convirtieron en actividades virtuales que fueron masivas, bajaron totalmente los costos y mantuvieron, de todos modos, su capacidad educativa (aunque suprimieron el aspecto turístico, lo cual puede ser considerado bueno o malo según cómo se mire).

La teleconsulta ha sido muy bien aceptada en algunas especialidades, principalmente, las más técnicas, como imágenes; las que se basan mucho en resultados de laboratorio, como nefrología o hematología, pero también otras, como la psicología, la psiquiatría, etc. Para los pediatras, los especialistas que, con seguridad, estamos entre los que más apreciamos la transmisión de los afectos, el apretón de manos, la mano en el hombro de un padre o una madre y el beso a la niña o niño son aspectos que difícilmente podamos aceptar que desaparezcan. La Sociedad Argentina de Pediatría ha desarrollado una intensa actividad con llegada a todos los rincones del país en la discusión de estas problemáticas.

En este contexto de falta de certezas, los niños y sus familias nos necesitan, quizás, más que nunca. El desafío es analizar estos cambios y capitalizar esta experiencia para tener una visión amplia, junto con los distintos especialistas, que nos permita, en el futuro, ser todavía mejores y poder responder adecuadamente a esas demandas. ■

Dr. Néstor E. Vain

nestorvain@gmail.com

Servicios de Pediatría y Neonatología, Sanatorios de la Trinidad Palermo, San Isidro y Ramos Mejía

Dr. Gustavo R. Cardigni

gcardigni20@gmail.com

Servicio de Pediatría,

Sanatorio de la Trinidad Palermo

Dr. Daniel R. Capra

dcapra@hotmail.com

Servicio de Pediatría,

Sanatorio de la Trinidad Ramos Mejía

Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica,

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas

Buenos Aires, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.378>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.378>

Cómo citar: Vain NE, Cardigni GR, Capra DR. La pandemia, el futuro en la salud de los niños y el desarrollo de la pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):378-380.

REFERENCIAS

1. Bressan S, Gallo E, Tirelli F, Gregori D, et al. Lockdown: more domestic accidents than COVID-19 in children. *Arch Dis Child*. [Publicado en línea antes de imprimir, 2 de junio de 2020] 2020;archdischild-2020-319547.
2. French National Academy of Medicine. CoViD-19, containment and accidents in children's domestic life. *Bull Acad Natl Med*. [Publicado en línea antes de imprimir, 15 de mayo de 2020]. 2020;10.1016/j.banm.2020.05.016.
3. Tuñón I, Sánchez ME. Las infancias en tiempos de cuarentena. Observatorio de la Deuda Social Argentina - UCA. Mayo 2020. [Acceso: 5 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/2YmWSSY>.
4. Sociedad Argentina de Pediatría. Encuentros virtuales 2020. El desafío de vacunar en pandemia. 2 de Julio de 2020. [Acceso: 5 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/publicaciones/contenidos-extras/26/encuentros-virtuales-covid-2020.html>.
5. Argentina. Dirección de Epidemiología, prevención y promoción de la Salud. Ministerio de salud. Boletín epidemiológico semana 30 de 2020. [Acceso: 5 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/media/files/2020/07/Bolet%C3%ADn-EPI-30.pdf>.
6. Argentina. Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia, semana 26 de 2020. [Acceso: 5 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_502_se_26_15-7.pdf.
7. Yang L, Chan KH, Suen LK, Chan KP, et al. Impact of the 2009 H1N1 Pandemic on Age-Specific Epidemic Curves of Other Respiratory Viruses: A Comparison of Pre-Pandemic, Pandemic and Post-Pandemic periods in a subtropical city. *PLoS One*. 2015; 10(4):e0125447.
8. Yager PH, Whalen KA, Cummings BM. Repurposing a Pediatric ICU for Adults. *N Engl J Med*. 2020; 382(22):e80.
9. Matsuo T, Kobayashi D, Taki F, Sakamoto F, et al. Prevalence of Health Care Worker Burnout During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Japan. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(8):e2017271.
10. Christian M, Kissoon N. Caring for Critically Ill Adults in PICUs Is not "Child's Play". *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(7):679-81.

Poliomyelitis, a disease eradicated in America. An Ibero-American philatelic approach

**In memory of Ibero-American pediatrician
and public health medical officer
Patricio Hevia Rivas, M.D. (1935-2020)**

A way of accessing the graphic testimony of the historical, cultural or scientific events of a specific country or geographic region is philately. This is where infectious diseases and a laborious attempt to control and eradicate them, as many other achievements in health policy, find a privileged position through the different thematic disciplines of this hobby.¹

Knowledge about and collection of postage stamps have now become an increasingly rare and neglected pastime. In addition, there is sometimes a marked historical ignorance (“a disease from the past”), a lack of appreciation of effective control measures (vaccines)² or an obvious absence of empathy from today’s population in a similar epidemiological context, who have forgotten the horrific effects of polio, like those of many other infectious diseases, on the everyday life of the society of that time.

More than 25 years have elapsed since the eradication of polio in America was certified, an event that, together with the 65 year-anniversary since the initiation of immunizations in Argentina and 60 year-anniversary in Chile,^{2,3} are important dates to remember and celebrate, this time, through the visual testimony offered by philately, a source of history.

About poliomyelitis and stamps

The world’s first postage stamp, “Penny Black,” was issued on May 6th, 1840; it had a face value of 1 penny and featured the profile of a young Queen Victoria of Great Britain. It was invented by Sir Rowland Hill. In Chile, the first stamp, which featured Christopher Columbus, was issued in 1853 and had a face value of 5 and 10 cents. In Argentina, the first stamp was issued in the province of Corrientes in 1856 and showed Ceres, the Roman goddess of agriculture, grain crops, and fertility, in honor of the country, which was at the time considered the granary of the world.

Almost certainly, polio is an ancient disease in the history of humankind, as evidenced in the bas-reliefs of the Saqqara pyramid and Egyptian funerary steles. This virus has probably been with us since men first gathered in large groups or societies.

In 1890, Swedish pediatrician Karl Oskar Medin (1847-1927) described, in great detail, the epidemic of infantile paralysis in the Scandinavian Peninsula and pointed out that, in addition to myelitis, there were several, previously unknown, clinical presentations of neurological complications (bulbar, encephalitic, polyneuritic, and ataxic).^{3,4} In our continent, polio first occurred in epidemic outbreaks since the mid-20th century and left a trail of residual morbidity and mortality in part of the pediatric population.^{3,5}

Polio vaccine research and development

In 1909, Landsteiner, Popper, Flexner, and Lewis managed to reproduce polio at the level of animal experimentation.³ But it would not be until January 1938, with the establishment, in the United States, of the National Foundation for Infantile Paralysis, promoted by president Franklin D. Roosevelt, that the fight against polio would reach its peak of magnificence.⁶ A decade later, the scientific community started devoting its efforts to finding an effective vaccine. In 1949, three American virologists working at the Boston Children’s Medical Center, Enders, Weller, and Robbins, brought about a true revolution in virology by multiplying the three polio viruses *in vitro* in non-nervous cells cultures, which paved the way towards a vaccine.⁷

However, virologist Jonas E. Salk (1914-1995), from the University of Pittsburgh, first developed it successfully.³ Salk obtained a highly effective inactivated vaccine so, in 1954, clinical trials started with positive results in 1.8 million children and an authorization for its use was granted the following year. At first, the vaccine showed safety concerns resulting from the need to have it available rapidly and the limited controls before its release, which were finally resolved. However, this affected Salk, who decided to travel to Europe to consolidate the principles of vaccinology and

thus produce a new vaccine, which was registered more than a decade later.³

In spite of Salk's inactivated vaccine success, he went on to develop a live, attenuated (oral) vaccine. Then, in 1953, Polish-American investigator Albert Bruce Sabin, M.D. (1906-1995), from Cincinnati, obtained the first poliovirus attenuated strain and patented, a decade later, the trivalent oral polio vaccine. The following year, the Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics recommended a single dose of the oral vaccine, which prevailed worldwide given its evident advantages in terms of cost, delivery, and mechanism of action. In South America, this was the systematic and universal polio vaccine.⁵

Ibero-American postage stamps depicting symptoms of paralysis resulting from

poliomyelitis, immunization campaigns, and the celebration of its eradication.

So, what is the relation between philately and poliomyelitis?

The impact of polio on the community becomes evident in the fact that it was featured in several Ibero-American postage stamps, which depicted symptoms, immunization campaigns, and its eradication, among other things (Figure 1). In Chile, it is worth noting a postage stamp from 1944 (Figure 1) corresponding to a non-profit association whose members were volunteers devoted to children protection, especially dedicated to health prevention and helping children infected with polio. As seen, the design shows a child with the lower half of the body wrapped in cloth, similar to the images of *Il*

FIGURE 1. Philately and poliomyelitis



Postage stamps from Latin America showing symptoms of paralysis caused by poliomyelitis, vaccination campaigns and commemoration of its eradication

Bambino de L'Ospedale degli Innocenti, in Florence, Italy. The Chilean stamp was in blue and red.

In relation to Argentine stamps, it is worth noting the representation of the head of a female adolescent attacked by polio and a hand stroking her forehead (1956); another one in appreciation of international help to fight polio; one to commemorate the 25th anniversary of the Association for the Fight against Infantile Paralysis (Asociación para la Lucha contra la Parálisis Infantil, ALPI), which was founded in 1943 by the initiative of Marcelo J. Fitte, M.D., and helped with a large, national immunization campaign. Finally, there is a commemorative stamp from 2005 in celebration of the 100th anniversary of the Rotary International showing children running around and the text "For a world free of polio" (Figure 1).

As observed, Ibero-American philately did not remain detached from the historical context of the times. It may even be pointed out that, sometimes, the historical context inspired the issuance of certain stamps. This way, such brief approach to pediatric philately has allowed us to bear in mind that postage stamps have been used for health campaigns or other medical themes. Subjects like health education, child growth and development supervision, breastfeeding promotion, immunization, and recognition of different milestones achieved in Ibero-American pediatrics are worth noting. Stamps may be seen as an educational theme and a source of investigation because they were a relevant tool for pediatric health promotion and community education, especially in developing countries.¹

The last polio case in America was detected in 1991, in a child called Luis Fermín from the Department of Junín, Peru. In Chile, no cases have been reported since 1975 and, in Argentina,

since 1984. This way, polio was the second vaccine-preventable disease to be eradicated in the Americas once the Global Commission for the Certification of the Eradication of Poliomyelitis declared wild poliovirus transmission interrupted (first region in the world) in 1994.³

Nowadays, polio is still an endemic disease in Nigeria, Pakistan, and Afghanistan, and emerges occasionally in countries at war.³ The Region of the Americas must maintain the current immunization levels until the entire world has been certified as free of polio. A pending but enthusiastic mission.

Alejandro Donoso F.^a and Daniela Arriagada S.^a

^a M.D., Unit of Pediatric Critical Patients,
Hospital Dra. Eloísa Díaz I, La Florida,
Santiago, Chile.

E-mail address of Alejandro Donoso F., M.D.:
adonosofuentes@gmail.com.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.375>

To cite: Donoso F. A., Arriagada S. D. Poliomyelitis, a disease eradicated in America. An Ibero-American philatelic approach. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):375-377.

REFERENCES

1. Senanayake MP. Paediatric philately. *Arch Dis Child*. 1997;76(3):287-8.
2. Hevia Rivas P. Apoyo de un sistema pediátrico a los planes de vacunación. *Sal Púb Mex*. 1979; XX(4):409-19.
3. Dibarboure H. Reflexiones sobre la historia de las vacunas contra la poliomyelitis. *Rev Chil Infectol*. 2018; 35(4):436-44.
4. Laval RE. Anotaciones para la historia de la poliomyelitis en Chile. *Rev Chil Infect*. 2007; 24(3):247-50.
5. Sabin A. Vacuna oral contra la poliomyelitis. Realizaciones y problemas en su uso a escala mundial. *Arch Argent Pediatr*. 1978; 79(4):180-5.
6. Katz SL. From culture to vaccine-Salk and Sabin. *N Engl J Med*. 2004; 351(15):1485-7.
7. Chastel C. Sixty years ago, cell cultures finally permitted the poliomyelitis virus to multiply easily. *Hist Sci Med*. 2009; 43(4):345-55.

The pandemic, the future of children's health, and the development of pediatrics

The pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) arrived in Argentina in the beginning of March 2020, after having a catastrophic effect in China and Europe, and after it began its most aggressive stage in the United States. Despite its scarce evidence, all the information published in medical journals indicated that a low incidence was apparently observed among children and, in any case, the impact of the disease was generally not severe. Similarly, newborn infants were not affected at all, or were seldom and minimally affected.

Argentina tried to be prepared in the best possible way: the National and Provincial Ministries of Health agreed on the imperativeness of implementing confinement, social distancing, and other measures that would allow time to strengthen the health care system and slow the growth curve of the number of cases. At the beginning, the compliance with these measures was almost universal and, as the months went by, it gradually decreased, in addition to the fact that some activities started being progressively allowed by the authorities. Nevertheless, the compliance with the closing of schools, kindergartens, and daycare centers was strict and universal.

There was also a greater awareness of hand washing and other aspects related to home hygiene among the population. It was really telling to see parents with their children walking on the streets while wearing homemade face masks and people communicating about extensive measures of home hygiene.

Undoubtedly, for parents of young children, especially for those who kept their jobs during the pandemic, this was and still is a huge challenge. The awareness among many parents of the risk of getting sick and passing it on to older adults, who are the most affected victims of this disease, was essential for maintaining isolation and self-care in most cases.

The confinement, the lack of group games and social interaction, and the loss of routine had different negative effects on the population of children and adolescents, and its analysis will be essential in order to assess the situation globally. Other situations with significant implications for comprehensive health have also been identified.

The frequency of domestic accidents appears

to have increased relatively, and there seems to be delayed consultation among many patients with ongoing diseases.^{1,2} In addition, an important percentage of delayed immunizations has been detected, mainly during the first year of life, as well as of delayed pediatric visits, which has a negative impact on growth follow-up, breastfeeding support, and the detection of developmental disorders.^{3,4}

Conversely, it is worth noting the marked reduction observed in the frequency of respiratory infections. In fact, in the first 29 weeks of 2020, hospitalizations for bronchiolitis in the province of Buenos Aires decreased by 83 % when compared to the same period in 2019. At a national level, in the first 24 weeks, they decreased by 80 %. When analyzing virus detection in lower respiratory tract infections, in the same period, respiratory syncytial virus (RSV) accounted for 2 % of isolations, whereas in previous years it exceeded 60 %.^{5,6}

This leads us to several considerations and questions. Many of us remember that, during the H1N1 epidemic, the incidence of other viral diseases also decreased.⁷ Furthermore, those of us who work in intensive care units noted that the frequency of nosocomial infections was much lower that year. Probably, an important factor contributing to this effect was that greater care was taken among members of the health care team for fear of contracting a high-risk disease; and in intensive care units, hand washing, among other things, was stricter during said pandemic. This situation is probably repeating itself during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic.

Given the legacy of hygiene care and distancing brought about by the pandemic, will families maintain those precautions in the years to come? Will this learning be transferred to schools and daycare centers? Ironically, someone may suggest that, if that happens, pediatricians should be afraid of losing their jobs in the coming years. Or, on the contrary, will the respiratory syncytial virus reappear with more virulence after a year of low presence?

Pediatricians and members of the health care team have experienced changes in their daily practice, no matter where they work. The changing dynamics of the disease, uncertainty, and fears

similar to those of the general population have heightened tension at work. All of this, together with, in many cases, excessive working hours due to colleagues getting ill and the transformation that took place in hospitals where it was necessary to repurpose pediatric areas for adults.⁸

The extended duration of this situation and the impossibility of precisely defining its length will probably contribute to increase the burnout syndrome typical of health care workers' practice and should therefore be also taken into account in the present and in the future.⁹

Given what has happened in other countries where the pandemic reached its peak, before than in Argentina, there is another concerning aspect: despite the efforts made to avoid this situation, the pandemic may exceed the health system's capacity and pediatricians may be required to care for adult patients.¹⁰ How will pediatric intensivists be affected both emotionally and professionally if this were to happen and beds in pediatric intensive care units were allocated to adults who would need to be cared for?

Going back to our patients, for those children who were "lucky" enough to have electronic entertainment, will we be able to detach them from these devices when returning to school, sports, and social activities? What will the school of the future be like? Will it be completely face-to-face or will we leverage some positive aspects of distance learning to avoid the harmful effect of overcrowded classrooms in some locations of the Metropolitan Area of Buenos Aires? What aspects will teachers be able to turn into their advantage regarding this situation?

For health care professionals, and especially for those who had to stay more isolated because they belonged to a risk population, this was and still is a learning process with many difficult aspects, but also positive ones. It was surprising to find out that high-quality ground rounds can be held remotely and attract more participants than face-to-face ones. Likewise, many conferences and symposiums were transformed into virtual activities with a large audience, costs were greatly reduced, and their educational power was still maintained (although the tourist aspect was removed, which can be considered positive or negative, depending on the point of view).

Teleconsultation has been widely accepted in some specialties, especially in technical ones, such as imaging; those that are based mainly on lab test results, such as nephrology or hematology; but also, others, such as psychology, psychiatry,

etc. For pediatricians, who are certainly one of the groups of specialists who value the most sharing affection, shaking hands, placing a hand on a parent's shoulder, and giving a kiss to patients, these are gestures that will be difficult to see disappearing. The Argentine Society of Pediatrics has developed an intense activity reaching every corner of Argentina in order to discuss these issues.

Given the lack of certainties, children and their families need us today, maybe more than ever before. The challenge entails analyzing these changes and leveraging this experience in order to have, together with other specialists, a wide vision that would allow us to be better professionals in the future and respond adequately to these needs.

Néstor E. Vain, M.D.

nestorvain@gmail.com

Departments of Pediatrics and Neonatology,
Sanatorios de la Trinidad Palermo,
San Isidro y Ramos Mejía.

Gustavo R. Cardigni, M.D.

gcardigni20@gmail.com

Department of Pediatrics,
Sanatorio de la Trinidad Palermo.

Daniel R. Capra, M.D.

dcapra@hotmail.com

Department of Pediatrics,
Sanatorio de la Trinidad Ramos Mejía

Pediatric Intensive Care Unit,

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas
Buenos Aires, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.378>

To cite: Vain NE, Cardigni GR, Capra DR. The pandemic, the future of children's health, and the development of pediatrics. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):378-380.

REFERENCES

1. Bressan S, Gallo E, Tirelli F, Gregori D, et al. Lockdown: more domestic accidents than COVID-19 in children. *Arch Dis Child*. [Epub ahead of print, June 2nd, 2020] 2020;archdischild-2020-319547.
2. French National Academy of Medicine. CoViD-19, containment and accidents in children's domestic life. *Bull Acad Natl Med*. [Epub ahead of print, May 15th, 2020]. 2020;10.1016/j.banm.2020.05.016.
3. Tuñón I, Sánchez ME. Las infancias en tiempos de cuarentena. Observatorio de la Deuda Social Argentina - UCA. Mayo 2020. [Accessed on: August 5th, 2020]. Available at: <https://bit.ly/2YmWSSY>.
4. Sociedad Argentina de Pediatría. Encuentros virtuales 2020. El desafío de vacunar en pandemia. 2 de Julio de 2020. [Accessed on: August 5th, 2020]. Available at: <https://www.sap.org.ar>

- sap.org.ar/publicaciones/contenidos-extras/26/encuentros-virtuales-covid-2020.html.
5. Argentina. Dirección de Epidemiología, prevención y promoción de la Salud. Ministerio de salud. Boletín epidemiológico semana 30 de 2020. [Accessed on: August 5th, 2020]. Available at: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/media/files/2020/07/Bolet%C3%ADn-EPI-30.pdf>.
 6. Argentina. Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia, semana 26 de 2020. [Accessed on: August 5th, 2020]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_502_se_26_15-7.pdf.
 7. Yang L, Chan KH, Suen LK, Chan KP, et al. Impact of the 2009 H1N1 Pandemic on Age-Specific Epidemic Curves of Other Respiratory Viruses: A Comparison of Pre-Pandemic, Pandemic and Post-Pandemic periods in a subtropical city. *PLoS One*. 2015; 10(4):e0125447.
 8. Yager PH, Whalen KA, Cummings BM. Repurposing a Pediatric ICU for Adults. *N Engl J Med*. 2020; 382(22):e80.
 9. Matsuo T, Kobayashi D, Taki F, Sakamoto F, et al. Prevalence of Health Care Worker Burnout During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Japan. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(8):e2017271.
 10. Christian M, Kissoon N. Caring for Critically Ill Adults in PICUs Is not "Child's Play". *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(7):679-81.

Seroprevalencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en médicos de un hospital pediátrico

Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among physicians from a children's hospital

Lic. Claudia Insúa^{*a}, Dra. Graciela Stedile^{*a}, Dra. Verónica Figueroa^a,
Dra. Claudia Hernández^a, Bioq. Alejandra Svartz^b, Dr. Fernando Ferrero^c,
Dr. María F. Ossorio^d y Dr. Oscar Brunetto^a

RESUMEN

Introducción. En pocos meses, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se transformó en una pandemia, alcanzando millones de casos y centenas de miles de muertos. Por la enorme capacidad de contagio, el personal de salud se encuentra más expuesto a contraerla. Sin embargo, aún hay muy poca información al respecto, particularmente, entre pediatras.

Objetivo. Evaluar la seroprevalencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en médicos de un hospital pediátrico, a 3 meses del primer caso en la Argentina. Explorar si algunas características demográficas, profesionales y epidemiológicas son factores de riesgo para presentar seropositividad para SARS-CoV-2.

Métodos. Estudio transversal, con médicos seleccionados aleatoriamente de la nómina de un hospital pediátrico. En todos, se pesquisaron anticuerpos anti SARS-CoV-2 por quimioluminiscencia (inmunoglobulinas G/M -IgG/IgM-) y se recogieron antecedentes epidemiológicos (edad, lugar de residencia, categoría profesional, contacto con enfermos), para explorar asociación entre los predictores y seropositividad.

Resultados. Se incluyeron 116 médicos, con una edad promedio de $45,6 \pm 13,3$ años. El 62,9 % eran médicos de planta, y el resto, residentes. El 42,2 % prestaban servicios en áreas dedicadas a la asistencia directa de pacientes con COVID-19. Cuatro (el 3,5%) refirieron contacto con enfermos sin la debida protección, y 6 (el 5,2 %), viaje previo a zonas de riesgo. Solo se identificaron anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (IgG) en un profesional. Debido a ello, no se pudo evaluar asociación entre los potenciales predictores y la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2.

Conclusión. Se encontró que solo el 0,9 % de los médicos de un hospital pediátrico presentaban anticuerpos anti-SARS-CoV-2.

Palabras clave: infecciones por coronavirus, COVID-19, prevalencia, personal de salud.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.381>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.381>

* Ambos autores contribuyeron de igual manera al trabajo y son considerados como primer autor.

- a. División Endocrinología.
 - b. División Laboratorio Central.
 - c. Departamento de Medicina.
 - d. Docencia e Investigación.
- Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Lic. Claudia Insúa:
clauinsu@hotmail.com

Financiamiento:

El reactivo fue provisto por el distribuidor local.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 21-6-2020

Aceptado: 29-7-2020

Cómo citar: Insúa C, Stedile G, Figueroa V, Hernández C, et al. Seroprevalencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2 en médicos de un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):381-385.

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, se informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) acerca de una neumonía de causa desconocida detectada en Wuhan, China. El brote fue declarado emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero de 2020. El 11 de febrero de 2020, la OMS anunció un nombre para la nueva enfermedad por coronavirus: *coronavirus disease 2019 (COVID-19)*.¹

En el término de pocos meses, la enfermedad alcanzó una distribución que configura la pandemia más importante que ha sufrido la humanidad en los últimos 50 años, con millones de casos y decenas de miles de muertos.² Además, por las características actuales de comunicación y transporte, ha provocado un impacto muy importante en la sociedad.³

La enorme capacidad de contagio que posee este virus hace que el personal de salud sea especialmente susceptible, en particular, cuando no se toman las medidas adecuadas.⁴ Existen detalladas guías sobre el uso de equipo de protección personal (EPP) de acuerdo con el grado de exposición del personal de salud en las distintas áreas.⁵

A pesar de que es razonable pensar que, con el transcurso de la pandemia, una porción del personal de salud adquiera la infección, hay muy poca información al respecto,^{6,7} particularmente, en relación con los pediatras. Aunque existe evidencia que muestra que la enfermedad en pediatría presentaría un espectro más leve que en otros rangos etarios,⁸ aún existen dudas sobre el rol de los niños en la difusión de la enfermedad.⁹

Contar con mejor información sobre la proporción de personal de salud que se infecta ayudará a diseñar mejores políticas para enfrentar esta y otras epidemias, y a proteger a los que la enfrentan directamente, día a día. Nuestro objetivo fue evaluar la seroprevalencia de anticuerpos anti coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; anti-SARS-CoV-2*, por sus siglas en inglés) en médicos de un hospital pediátrico y explorar si algunas características demográficas, profesionales y epidemiológicas eran factores de riesgo para presentar seropositividad para SARS-CoV-2.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño: Estudio transversal. Para el objetivo principal, se adoptó un enfoque descriptivo y, para el objetivo exploratorio (riesgo), se contempló un enfoque analítico.

Población: Médicos de planta y médicos residentes del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE).

Variable de resultado: Presencia de anticuerpos *anti-SARS-CoV-2* (inmunoglobulina G-IgG- y/o inmunoglobulina M-IgM-).

Variables de predicción (exploratorio): Edad, lugar de residencia (Ciudad Autónoma de Buenos Aires o provincia de Buenos Aires), categoría profesional (médico de planta/médico residente), departamento (Medicina, Urgencias, Consultorios Externos, Cirugía, Diagnóstico, Docencia e Investigación), área de asistencia a pacientes con COVID-19 (sí/no), contacto profesional (haber tenido contacto estrecho no adecuadamente protegido con pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el curso de su práctica profesional), contacto social (haber tenido contacto estrecho no adecuadamente protegido con personas con diagnóstico de COVID-19 fuera de su práctica profesional) y antecedente de viaje a zonas con circulación viral antes del 16/3/2020 (EE. UU., Corea, China, Japón, Irán, Europa, Brasil, Chile).

Cálculo del tamaño muestral: Considerando que el Hospital contaba con alrededor de

600 médicos y esperando una prevalencia de seropositividad del $10\% \pm 5\%$, se calcularon 112 determinaciones para estimar esa prevalencia con un nivel de confianza del 95 %.

Muestreo: Con la autorización previa del Comité de Ética en Investigación, se solicitó a la Subgerencia de Recursos Humanos y al Comité de Docencia e Investigación la lista de todos los médicos (de planta y residentes) que prestaban servicio en el Hospital al 30 de abril de 2020. A partir de esta, ordenada alfabéticamente, se calculó la fracción muestral y se efectuó un muestreo sistemático con arranque aleatorio para cubrir el número de determinaciones requeridas. Los profesionales seleccionados fueron invitados a participar, con el consentimiento informado previo. Ante la negativa a participar o la imposibilidad de obtener la muestra, se invitó a participar al profesional que se encontraba inmediatamente siguiente en la lista.

Procesamiento estadístico: Se calculó la prevalencia de seropositividad para SARS-CoV-2 para toda la población con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95 %. Se contemplaba evaluar la posible asociación entre los predictores y la variable de resultado por medio de χ^2 , pero no fue posible, debido a la bajísima prevalencia de anticuerpos *anti-SARS-CoV-2*. El procesamiento de datos se efectuó con IBM SPSS Statistics 20.0.

Obtención de las muestras: Se obtuvieron 4 cc de sangre por venopunción. Fue colocada en tubo con gel, con tapón, durante 2 horas a temperatura ambiente; luego, se centrifugó a 4500 revoluciones por minuto (rpm) durante 15 minutos. Se separó el suero. Todas las extracciones se efectuaron los días 8 y 9 de junio de 2020 para limitar el sesgo relacionado con el tiempo de exposición a la enfermedad.

Prueba diagnóstica: Todas las muestras fueron procesadas al mismo tiempo. La determinación de anticuerpos *anti-SARS-CoV-2* (IgG e IgM) se efectuó simultáneamente para ambas inmunoglobulinas por medio de quimioluminiscencia indirecta cualitativa automatizada en suero humano,¹⁰ empleándose el equipo de MAGLUMI 2019-nCoV IgM (CLIA) y MAGLUMI 2019-nCoV IgG (CLIA) de la empresa SNIBE. Según el fabricante, el equipo mostraba una sensibilidad del 95,6 % y una especificidad del 96 % (IgG e IgM) (Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co, Shenzhen, China). Los resultados se interpretaron de la siguiente manera: < 1 AU/ml = no reactivo y ≥ 1 AU/ml = reactivo.

Consideraciones éticas: El estudio se guio por las normas de buenas prácticas clínicas, lo establecido en la Declaración de Helsinki y la normativa del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires vigente. Se solicitó y obtuvo autorización al Comité de Ética en Investigación y a la Dirección de la Institución. Se obtuvo el consentimiento informado de los sujetos para participar en el estudio. Los participantes recibieron el resultado de la prueba en forma confidencial.

RESULTADOS

De los 672 médicos incluidos en el listado de la Institución, se estudiaron muestras de 116 (el 17,2 %). La edad promedio de los médicos fue $45,6 \pm 13,3$ años. El 62,9 % eran médicos de planta, que representaban a 6 departamentos. El 42,2 % prestaban servicios en áreas dedicadas a la asistencia de pacientes con COVID-19. Los antecedentes epidemiológicos relacionados con la enfermedad fueron muy poco frecuentes (Tabla 1).

Solo se identificaron anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (IgG) en un profesional (el 0,9 %; IC 95 %: 0,1-5,5). No se identificaron anticuerpos IgM

en ninguno. Debido a que solo se encontraron anticuerpos en un médico, no se pudo evaluar la asociación entre los potenciales predictores y la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (IgG o IgM).

DISCUSIÓN

En este estudio, se encontró que la seroprevalencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en médicos de un hospital pediátrico alcanzó al 0,9 % de los sujetos. Nuestros resultados fueron muy inferiores a los reportados por Garcia-Basteiro y col. en un hospital de Barcelona.¹¹ Ellos encontraron que hasta el 11,2 % de los trabajadores de la salud de su institución presentaban anticuerpos específicos.

Si bien puede llamar la atención la baja prevalencia de seropositivos para SARS-CoV-2 entre los médicos de nuestro Hospital, algunas consideraciones podrían ayudar a explicarla. La Argentina tuvo su primer caso de COVID-19 el 3/3/2020, y el primer fallecido, el 7/3/2020. Tan solo 13 días después, el país asumió un aislamiento social preventivo y obligatorio

TABLA 1. Características de la población en la que se pesquisaron anticuerpos anti coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave

		n (%)
Lugar de residencia	Ciudad de Buenos Aires	85 (73,3)
	Provincia de Buenos Aires	31 (26,7)
Categoría profesional	Médico de planta	73 (62,9)
	Médico residente	43 (37,1)
Departamento	Docencia e Investigación****	47 (40,5)
	Consultorios Externos	25 (21,6)
	Urgencias	17 (14,7)
	Medicina	16 (13,8)
	Cirugía	9 (7,8)
Trabajo en área de COVID-19	Diagnóstico	2 (1,7)
	Sí	49 (42,2)
Contacto profesional*	No	67 (57,8)
	Sí	3 (2,6)
Contacto social**	No	113 (97,4)
	Sí	1 (0,9)
Viaje***	No	115 (99,1)
	Sí	6 (5,2)
	No	110 (94,8)

* Haber tenido contacto estrecho no adecuadamente protegido con pacientes con diagnóstico de COVID-19 en el curso de su práctica profesional.

** Haber tenido contacto estrecho no adecuadamente protegido con personas con diagnóstico de COVID-19 fuera de su práctica profesional.

*** Antecedente de viaje a zonas con circulación viral antes del 16/3/2020 (EE. UU., Corea, China, Japón, Irán, Europa, Brasil, Chile).

**** Incluye a los médicos residentes.

COVID-19: enfermedad coronavirus 2019.

de características masivas.¹² A partir de ese momento, tanto el Ministerio de Salud de la Nación¹³ como el de la Ciudad de Buenos Aires¹⁴ establecieron estrictos protocolos destinados al personal sanitario, que contemplaban muy especialmente su protección personal. Aunque aún subsisten algunas dudas sobre la efectividad de los EPP,¹⁵ es muy posible que estas dos medidas, adoptadas tan precozmente, hayan tenido importancia para que nuestros médicos no siguieran el camino de sus colegas españoles⁷ y norteamericanos.¹⁶

Además de las normas nacionales y locales, el Hospital estableció un plan de contingencia muy sólido, que incluyó la provisión de EPP, entrenamiento para el personal, circuitos para el manejo de los pacientes con *COVID-19*, áreas específicas para su hospitalización, creación de equipos para trabajar en forma alterna y la creación de un comité de crisis para coordinar todas las acciones. A esto se agregó el despliegue de una Unidad Febril de Urgencia (UFU) y una Unidad Transitoria de Aislamiento (UTA) en el ingreso del Hospital para colaborar en el adecuado tamizaje de los pacientes.¹⁷

Además, no debe olvidarse que una de las consecuencias de las estrategias de aislamiento social es la disminución de la asistencia de pacientes a los hospitales, lo que disminuye la posibilidad de contagio a partir de ellos. Esto fue muy llamativo en nuestro Hospital, que, a modo de ejemplo, vio caer en más del 80 % las consultas al Servicio de Emergencias a partir de la instauración del aislamiento social.¹⁸ Por último, es posible que los niños no tengan la capacidad de contagio que se sospechaba inicialmente e, incluso, que su infectividad sea menor que la de los adultos.¹⁹

Este estudio presenta la limitación de estudiar exclusivamente a médicos, por lo que puede subestimar la seroprevalencia en otros miembros del equipo de salud. Sin embargo, la información disponible hasta el momento muestra que la prevalencia de seropositivos en el personal de salud es más alta en médicos y enfermeros, y es similar entre ambos.²⁰

También debe considerarse que la presente pandemia ha saturado la industria de pruebas diagnósticas, debido a los enormes requerimientos de estos equipos. Es necesario que la capacidad de estas pruebas sea verificada bajo normas internacionales, como EP15 A3 (desempeño analítico declarado por el fabricante) y EP12 A2 (sensibilidad y especificidad diagnóstica

declarada por el fabricante) del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). En este caso en particular, se pudo verificar el desempeño analítico según EP15 A3 antes de utilizar el método en este estudio.

Finalmente, como con toda la información referida a esta pandemia, hay que ser cautos al interpretarla por lo novedoso de la situación. Debe esperarse el resultado de estudios epidemiológicos más extensos, al controlar la circulación viral, para tener una idea más precisa del tema.

Nuestro trabajo sugiere que, a tres meses de comenzada la pandemia, con cerca de 150 pacientes hospitalizados por *COVID-19* (y muchos de sus acompañantes también infectados) en nuestro Hospital, la tasa de contagios en los médicos es muy baja. A la seroprevalencia encontrada se suman 4 médicos que presentaron la enfermedad en los últimos 2 meses. Aunque la pandemia parecería extenderse en la Argentina, esta información podría mostrar que algunos caminos adoptados para enfrentarla podrían ser los adecuados.

CONCLUSIÓN

Luego de 3 meses del primer caso de *COVID-19* en el país, se encontró que solo el 0,9 % de los médicos de un hospital pediátrico presentaban anticuerpos *anti-SARS-CoV-2*. Dada la baja prevalencia, no pudo evaluarse la asociación con potenciales predictores. Es posible que las medidas de precaución puestas en práctica sean responsables de la baja prevalencia encontrada. ■

Agradecimiento

A los Dres. José Manuel Vera y Juan Rébora por su desinteresada colaboración en el procesamiento de muestras.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. 2020. [Acceso: 28 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 99. 2020. [Acceso: 28 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200428-sitrep-99-COVID-19.pdf?sfvrsn=119fc381_2.
3. Khan S, Siddique R, Ali A, Bai Q, et al. The spread of novel coronavirus has created an alarming situation worldwide. *J Infect Public Health*. 2020; 13(4):469-71.
4. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, Xu K, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(15):472-6.

5. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Using Personal Protective Equipment (PPE). [Acceso: 28 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/using-ppe.html>.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13):1239-42.
7. Minder R, Peltier E. Virus Knocks Thousands of Health Workers Out of Action in Europe. *New York Times*. 2020 March 24. [Acceso: 3 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/03/24/world/europe/coronavirus-europe-covid-19.html>.
8. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020; 109(6):1088-95.
9. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6):e20200702.
10. Padoan A, Cosma C, Sciacovelli L, Faggian D, et al. Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7):1081-8.
11. Garcia-Basteiro A, Moncunill G, Tortajada M, Vidal M, et al. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. *Nat Commun*. 2020; 11(1):3500.
12. Boletín Oficial de la República Argentina. Decreto 297/2020. Aislamiento social preventivo y obligatorio. [Acceso: 16 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>.
13. Ministerio de Salud de la República Argentina. Recomendaciones para equipos de salud. [Acceso: 16 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/equipos-salud>.
14. Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Coronavirus. Información para el equipo de salud. [Acceso: 16 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.buenosaires.gob.ar/coronavirus/equipos-salud>.
15. Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, Sauni R, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 4(4):CD011621.
16. Barrett ES, Horton DB, Roy J, Gennaro ML, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in previously undiagnosed health care workers at the onset of the U.S. COVID-19 epidemic. Preprint. *medRxiv*. 2020; 2020.04.20.20072470.
17. Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Unidades Febriles de Urgencia (UFU). [Acceso: 16 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.buenosaires.gob.ar/coronavirus/unidades-febriles-de-urgencia-ufu>.
18. Ferrero F, Ossorio MF, Torres FA, Debaisi G. Impact of the COVID-19 pandemic in the paediatric emergency department attendances in Argentina [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. *Arch Dis Child*. 2020;archdischild-2020-319833.
19. Munro APS, Faust SN. Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school. *Arch Dis Child*. 2020; 105(7):618-9.
20. Galan I, Velasco M, Casas ML, Goyanes MJ, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence among all workers in a teaching hospital in Spain: unmasking the risk. *medRxiv* 2020.05.29.20116731.

Artículos seleccionados

Los siguientes resúmenes y comentarios de trabajos seleccionados se encuentran disponibles en la versión electrónica de este número.

Front Pharmacol 2020;11:1186.

Suplementación con lactoferrina enteral para prevenir la sepsis y la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros: un metanálisis con análisis secuencial de ensayos de ensayos controlados aleatorios (Gao Y, et al. *Enteral lactoferrin supplementation for preventing sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials*)

Comentario: Dr. José María Ceriani Cernadas. Editor en Jefe *Archivos Argentinos de Pediatría*.

N Engl J Med. 2020;383(4):334-346.

Síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) en niños y adolescentes en Estados Unidos (Feldstein LR, et al. *Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents*)

Comentario: Dr. Luis Eduardo Urrutia. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires

Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among physicians from a children's hospital

Claudia Insúa, B.S.*^a, Graciela Stedile, M.D.*^a, Verónica Figueroa, M.D.^a,
Claudia Hernández, M.D.^a, Alejandra Svartz, Biochemist^b, Fernando Ferrero, M.D.^c,
María F. Ossorio, M.D.^d and Oscar Brunetto, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. In just a few months, coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become a pandemic, causing millions of cases and hundreds of thousands of deaths. Due to its high infectiousness, the health care staff is even more exposed. Nevertheless, there is still very limited information about it, especially among pediatricians.

Objective. To assess the seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among physicians from a children's hospital 3 months after the first case in Argentina. To explore if certain demographic, occupational, and epidemiological characteristics are risk factors for SARS-CoV-2 seropositivity.

Methods. Cross-sectional study of physicians randomly selected from the list of workers of a children's hospital. All of them were screened for SARS-CoV-2 antibodies by chemiluminescence (immunoglobulins G/M [IgG/IgM]) and their epidemiological history was collected (age, place of residence, professional category, contact with infected people) in order to explore the association between predictors and seropositivity.

Results. A total of 116 physicians were included; their average age was 45.6 ± 13.3 years. Of them, 62.9% were staff physicians, and the rest, residents; 42.2% worked in areas designated for direct care of COVID-19 patients. Four (3.5%) referred contact with infected people without the appropriate protection, and 6 (5.2%), having traveled to risk areas. SARS-CoV-2 antibodies (IgG) were only detected in one of the professionals. Because of this, it was impossible to assess the association between potential predictors and the presence of SARS-CoV-2 antibodies.

Conclusion. It was observed that only 0.9% of the physicians from a children's hospital had SARS-CoV-2 antibodies.

Key words: coronavirus infections, COVID-19, prevalence, health care staff.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.381>

To cite: Insúa C, Stedile G, Figueroa V, Hernández C, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among physicians from a children's hospital. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):381-385.

* Both authors contributed equally to this work and share first authorship.

- a. Department of Endocrinology.
- b. Central Lab Department.
- c. Department of Medicine.
- d. Department of Education and Research.

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

E-mail address:
Claudia Insúa, B.S.:
clauinsu@hotmail.com

Funding:
The reagent was provided by its local distributor.

Conflict of interest:
None.

Received: 6-21-2020
Accepted: 7-29-2020

INTRODUCTION

On December 31st, 2019, the World Health Organization (WHO) was informed of cases of pneumonia of unknown cause being detected in Wuhan, China. The outbreak was declared a public health emergency of international concern on January 30th, 2020. On February 11th, 2020, the WHO announced the name of the novel coronavirus disease: coronavirus disease 2019 (COVID-19).¹

In just a few months, the geographic distribution of the disease was so wide that it became the most important pandemic that humanity has suffered in the last 50 years, with millions of cases and tens of thousands of deaths.² In addition, given the current characteristics of communication and transportation, it has had a very important impact on society.³

The high transmission capacity of this virus makes the health care staff especially vulnerable to its infection, particularly when appropriate measures are not taken.⁴ There are detailed guidelines on the use of personal protective equipment (PPE) according to the level of exposure of the health care staff in different areas.⁵

Although it is reasonable to think that, with the unfolding of the pandemic, part of the health care staff will get infected, there is still very limited information about it,^{6,7} especially in relation to pediatricians. Despite the evidence showing that the disease seems to have a milder course in children than in other age ranges,⁸ there are still doubts regarding their role in the spread of the disease.⁹

Having better information on the proportion of members of the health

care staff that get infected will help to develop better policies to face this and other pandemics, and protect those who deal directly with it on a daily basis. Our objective was to assess the seroprevalence of antibodies against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) among physicians from a children's hospital and explore if certain demographic, work, and epidemiological characteristics were risk factors for SARS-CoV-2 seropositivity.

POPULATION AND METHODS

Design: Cross-sectional study. A descriptive approach was adopted for the primary objective and an analytic approach, for the exploratory one (risk).

Population: Staff physicians and residents from Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE).

Outcome variable: Presence of SARS-CoV-2 antibodies (immunoglobulin G [IgG] and/or immunoglobulin M [IgM]).

Predictor variables (exploratory): Age, place of residence (Autonomous City of Buenos Aires or province of Buenos Aires), professional category (staff physician/resident), department (Medicine, Emergency, Outpatient Clinic, Surgery, Diagnostics, Teaching and Research), area caring for COVID-19 patients (yes/no), professional contact (close contact with patients diagnosed with COVID-19 without appropriate protection as part of their professional activity), social contact (close contact with people diagnosed with COVID-19 without appropriate protection outside of their professional activity), and history of travel to areas with virus circulation before 3/16/2020 (USA, Korea, China, Japan, Iran, Europe, Brazil, Chile).

Sample size calculation: Considering that approximately 600 physicians were part of the hospital's staff and expecting a 10 % \pm 5 % prevalence of seropositivity, 112 determinations were required to estimate that prevalence with a 95 % confidence level.

Sampling: Upon approval from the Research Ethics Committee, the Human Resources Office and the Department of Education and Research were asked for the complete list of physicians (both staff physicians and residents) who worked at the hospital by April 30th, 2020. This list, which was ordered alphabetically, was used to estimate the sampling fraction, and a systematic sampling with random start was performed to cover the number of required determinations. Selected

professionals were invited to participate and give their informed consent. If they refused to participate or the sample could not be obtained, the immediately following one in the list was invited to participate.

Statistical processing: The prevalence of SARS-CoV-2 seropositivity was estimated for the entire population with the corresponding 95 % confidence interval (95 % CI). We considered assessing the potential association between predictors and the outcome variable using the χ^2 test, but this was not possible given the extremely low prevalence of SARS-CoV-2 antibodies. IBM SPSS Statistics 20.0 was used for data processing.

Sample collection: Blood samples of 4 cm³ were obtained by venipuncture. They were placed in gel-barrier tubes, with a cap, and left at room temperature for 2 hours; they were then centrifuged at 4500 revolutions per minute (rpm) during 15 minutes. Serum was separated. All blood collections were performed on June 8th and 9th, 2020, to limit the bias related to disease exposure time.

Diagnostic test: All samples were processed at the same time. The determination of anti-SARS-CoV-2 antibodies (IgG and IgM) was performed simultaneously for both immunoglobulins using automated qualitative indirect chemiluminescence in human serum,¹⁰ with the MAGLUMI 2019-nCoV IgM and 2019-nCoV IgG (CLIA) systems from Snibe. According to the manufacturer, their system showed a sensitivity of 95.6 % and a specificity of 96 % (IgG and IgM) (Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Shenzhen, China). Results were interpreted as follows: < 1 AU/mL = non-reactive and \geq 1 AU/mL = reactive.

Ethical considerations: The study followed Good Clinical Practice Guidelines, the Declaration of Helsinki, and the applicable rules of the Government of the Autonomous City of Buenos Aires. The approval of the hospital's Board and Research Ethics Committee was requested and obtained. An informed consent for study participation was obtained from subjects. Test results were communicated to participants in a confidential manner.

RESULTS

Out of the 672 physicians included in the hospital's list, samples of 116 individuals were studied (17.2 %). Physician's average age was 45.6 \pm 13.3 years old. Of them, 62.9 % were staff physicians from 6 different departments; 42.2 %

worked in areas designated for care of COVID-19 patients. COVID-19-related epidemiological history was very rare (Table 1).

SARS-CoV-2 antibodies (IgG) were only detected in one of the professionals (0.9 %; 95 % CI: 0.1-5.5). IgM antibodies were not identified in any of them. Given that antibodies were only found in one physician, it was impossible to assess the association between potential predictors and the presence of SARS-CoV-2 antibodies (IgG or IgM).

DISCUSSION

This study found a 0.9 % seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among physicians from a children's hospital. Our results were much lower than that reported by Garcia-Basteiro et al. in a hospital from Barcelona.¹¹ They observed that up to 11.2 % of the health care workers from their institution had specific antibodies.

Although the low prevalence of SARS-CoV-2 seropositivity observed among physicians from our hospital may be striking, some considerations might help to explain it. Argentina's first COVID-19 case was diagnosed on 3/3/2020, and the first death occurred on 3/7/2020. Just 13 days

afterwards, the country adopted a preventive and mandatory lockdown of massive proportions.¹² Since then, the National Ministry of Health¹³ and the Ministry of Health of the Autonomous City of Buenos Aires¹⁴ established strict protocols for health care workers, which specifically addressed personal protection. Although there are still doubts about PPE effectiveness,¹⁵ it is quite likely that these two measures, which were adopted in an early manner, might have been important to prevent our physicians from following the same fate as their Spanish⁷ and North American¹⁶ colleagues.

In addition to national and local rules, the hospital established a rock-solid contingency plan, which included PPE provision, staff training, a circuit for managing COVID-19 patients, specific areas for their hospitalization, the creation of teams to work alternatively, and the creation of a crisis committee to coordinate all actions. This was complemented with the deployment of an Emergency Fever Unit and a Temporary Isolation Unit at the entrance of the hospital to collaborate with the adequate screening of patients.¹⁷

In addition, it is worth recalling that one of

TABLE 1. Characteristics of the population screened for antibodies against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

		n (%)
Place of residence	Autonomous City of Buenos Aires	85 (73.3)
	Province of Buenos Aires	31 (26.7)
Professional category	Staff physician	73 (62.9)
	Resident	43 (37.1)
Department	Education and Research****	47 (40.5)
	Outpatient Clinic	25 (21.6)
	Emergency	17 (14.7)
	Medicine	16 (13.8)
	Surgery	9 (7.8)
Work in a COVID-19 area	Pathology	2 (1.7)
	Yes	49 (42.2)
Professional contact*	No	67 (57.8)
	Yes	3 (2.6)
Social contact**	No	113 (97.4)
	Yes	1 (0.9)
Travel***	No	115 (99.1)
	Yes	6 (5.2)
	No	110 (94.8)

* Close contact with patients diagnosed with COVID-19 without appropriate protection as part of their professional activity.

** Close contact with people diagnosed with COVID-19 without appropriate protection outside of their professional activity.

*** History of travel to areas with virus circulation before 3/16/2020 (USA, Korea, China, Japan, Iran, Europe, Brazil, Chile).

**** It includes residents.

COVID-19: coronavirus disease 2019.

the consequences of social isolation strategies is the reduced attendance of patients to hospitals, which decreases the likelihood of transmission during those visits. This was really striking in our institution, where, for instance, Emergency Department visits decreased by more than 80 % after the adoption of social isolation.¹⁸ Lastly, children may not have the transmission capacity that was initially suspected and, what is more, their infectiousness may be lower than that of adults.¹⁹

A limitation of this study is that its population was composed exclusively of physicians, which may underestimate seroprevalence among other members of the health care team. Nevertheless, the information available to date shows that the prevalence of seropositivity within the health care staff is higher among physicians and nurses, and similar between both groups.²⁰

It should also be considered that the ongoing pandemic has collapsed the diagnostic testing industry, due to the strict requirements of these systems. The capacity of these tests needs to be verified under international standards, such as EP15 A3 (analytical performance declared by the manufacturer) and EP12 A2 (diagnostic sensitivity and specificity declared by the manufacturer) from the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). In this study in particular, analytical performance as per EP15 A3 could be verified before using the chosen method.

Finally, as with all the information regarding this pandemic, we should be very cautious when interpreting it because of the novelty of the situation. We should wait for the results of more extensive epidemiological studies, controlling virus circulation, in order to get a clearer picture of the topic.

Our study suggests that, three months after the beginning of the pandemic, with approximately 150 patients admitted due to COVID-19 (and many of their caregivers also being infected) in our hospital, the transmission rate among physicians is very low. Four other physicians who had COVID-19 in the last 2 months should be added to the observed seroprevalence. Although the pandemic seems to be expanding across Argentina, this information may show that some of the measures adopted to face it may be adequate.

CONCLUSION

Three months after the first COVID-19 case in Argentina, only 0.9 % of physicians from a

children's hospital were observed to have SARS-CoV-2 antibodies. Given the low prevalence, it was impossible to assess its association with potential predictors. The implemented precautionary measures may account for the low prevalence observed.

Acknowledgments

We would like to thank José Manuel Vera, M.D., and Juan Rébora, M.D., for their selfless help in sample processing.

REFERENCES

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. 2020. [Accessed on: April 28th, 2020]. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 99. 2020. [Accessed on: April 28th, 2020]. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200428-sitrep-99-COVID-19.pdf?sfvrsn=119fc381_2.
3. Khan S, Siddique R, Ali A, Bai Q, et al. The spread of novel coronavirus has created an alarming situation worldwide. *J Infect Public Health*. 2020; 13(4):469-71.
4. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, Xu K, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(15):472-6.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Using Personal Protective Equipment (PPE). [Accessed on: July 28th, 2020]. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/using-ppe.html>.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13):1239-42.
7. Minder R, Peltier E. Virus Knocks Thousands of Health Workers Out of Action in Europe. *New York Times*. 2020 March 24. [Accessed on: May 3rd, 2020]. Available at: <https://www.nytimes.com/2020/03/24/world/europe/coronavirus-europe-covid-19.html>.
8. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020; 109(6):1088-95.
9. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6):e20200702.
10. Padoan A, Cosma C, Sciacovelli L, Faggian D, et al. Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7):1081-8.
11. García-Basteiro A, Moncunill G, Tortajada M, Vidal M, et al. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. *Nat Commun*. 2020; 11(1):3500.
12. Boletín Oficial de la República Argentina. Decreto 297/2020. Aislamiento social preventivo y obligatorio. [Accessed on: June 16th, 2020]. Available at: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>.
13. Ministerio de Salud de la República Argentina. Recomendaciones para equipos de salud. [Accessed on:

- June 16th, 2020]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/equipos-salud>.
14. Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Coronavirus. Información para el equipo de salud. [Accessed on: June 16th, 2020]. Available at: <https://www.buenosaires.gob.ar/coronavirus/equipos-salud>.
 15. Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, Sauni R, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 4(4):CD011621.
 16. Barrett ES, Horton DB, Roy J, Gennaro ML, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in previously undiagnosed health care workers at the onset of the U.S. COVID-19 epidemic. Preprint. *medRxiv*. 2020; 2020.04.20.20072470.
 17. Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Unidades Febriles de Urgencia (UFU). [Accessed on: June 16th, 2020]. Available at: <https://www.buenosaires.gob.ar/coronavirus/unidades-febriles-de-urgencia-ufu>.
 18. Ferrero F, Ossorio MF, Torres FA, Debaisi G. Impact of the COVID-19 pandemic in the paediatric emergency department attendances in Argentina [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. *Arch Dis Child*. 2020;archdischild-2020-319833.
 19. Munro APS, Faust SN. Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school. *Arch Dis Child*. 2020; 105(7):618-9.
 20. Galan I, Velasco M, Casas ML, Goyanes MJ, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence among all workers in a teaching hospital in Spain: unmasking the risk. *medRxiv* 2020.05.29.20116731.

Virus sincicial respiratorio en niños nacidos prematuros: 19 años de vigilancia epidemiológica activa en un hospital pediátrico

Respiratory syncytial virus in preterm infants: 19 years of active epidemiological surveillance in a children's hospital

Dra. Ángela Gentile^a, Dra. María F. Lucion^a, Dra. María del Valle Juárez^a, Dra. Vanesa Castellano^a, Dra. Julia Bakir^a, Dra. Anabella Pacchiotti^a, Dra. María S. Areso^a, Dra. Mariana Viegas^b, Lic. Stephanie Goya^b y Dra. Alicia Mistchenko^{b,c}

RESUMEN

Introducción. El virus sincicial respiratorio (VSR) es el principal agente causal de la infección respiratoria aguda baja (IRAB) en pediatría. Los niños prematuros tienen mayor riesgo de complicaciones asociadas con esta infección. Los objetivos fueron describir y comparar las características clínicas y epidemiológicas asociadas a IRAB por VSR en niños/as nacidos pretérmino y a término, y establecer predictores de letalidad en los prematuros.

Métodos. Estudio prospectivo, transversal, de pacientes ingresados por IRAB, en el período 2000-2018. El diagnóstico virológico se realizó mediante inmunofluorescencia indirecta o reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa de aspirados nasofaríngeos. Se registraron las características clínico-epidemiológicas. Se desarrolló un modelo de regresión logística múltiple para establecer los predictores de letalidad en prematuros.

Resultados. Se incluyeron 16 018 casos de IRAB; 13 545 (el 84,6 %) fueron estudiados; 6047 (el 45 %) positivos; VSR predominó en el 81,1 % (4907); mostró un patrón epidémico estacional; el 14 % (686) fueron prematuros.

Los prematuros mostraron mayor frecuencia de comorbilidades, antecedentes respiratorios perinatales, cardiopatía congénita, desnutrición, enfermedad respiratoria crónica, displasia broncopulmonar, hospitalización previa por IRAB y enfermedad neurológica crónica ($p < 0,001$); requirieron más cuidados intensivos, mayor tiempo de internación y mayor tasa de letalidad ($p < 0,01$). La cardiopatía congénita fue predictor independiente de letalidad por VSR en prematuros [OR 3,67 (1,25-10,8), $p = 0,01$].

Conclusión. VSR mostró un patrón epidémico, afectó a prematuros con ciertas comorbilidades con mayor morbimortalidad que los de término. La letalidad por VSR en prematuros se asoció con la cardiopatía congénita.

Palabras clave: infecciones del sistema respiratorio, virus sincicial respiratorio, recién nacido prematuro, epidemiología.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.386>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.386>

- Epidemiología, División de Promoción y Protección de la Salud.
- Virología, Laboratorio. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. María F. Lucion:
flor_lucion@yahoo.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 2-12-2019

Aceptado: 30-3-2020

Cómo citar: Gentile Á, Lucion MF, Juárez MV, Castellano V, et al. Virus sincicial respiratorio en niños nacidos prematuros: 19 años de vigilancia epidemiológica activa en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):386-392.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) en los niños/as son una de las causas más frecuentes de consulta médica, ausentismo escolar, complicaciones y hospitalización infantil.^{1,2} En nuestro país, las afecciones respiratorias constituyen la tercera causa de mortalidad en los menores de 5 años luego de las afecciones perinatales y las anomalías congénitas.^{3,4}

El virus sincicial respiratorio (VSR) es el principal agente causal de bronquiolitis y neumonía en los lactantes y los niños en todo el mundo.⁴ Por un lado, la mayor parte de los lactantes previamente sanos que padecen una IRAB por VSR no requieren internación o, en caso de necesitarla, es por períodos breves (menores de 5 días).^{2,5} Por el otro, existen poblaciones pediátricas con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave por VSR, como los lactantes prematuros, con diagnóstico de displasia broncopulmonar, cardiopatías congénitas con compromiso hemodinámico, enfermedad neuromuscular y ciertas entidades con inmunodeficiencia.^{2,6-11}

Las tasas de hospitalización son elevadas en los niños menores de 5 años, pero son aún mayores en los menores de 6 meses y en los

lactantes prematuros menores de 1 año.¹² Hasta el momento, no existe terapia antiviral disponible ni vacuna eficaz aprobada para su prevención.

La evaluación del riesgo de morbilidad y mortalidad en los niños nacidos pretérmino es de considerable importancia, para una oportuna toma de decisiones relacionadas con medidas de prevención, diagnóstico precoz y manejo adecuado de los casos. Los objetivos del presente estudio fueron describir y comparar las características clínicas y epidemiológicas asociadas a IRAB por VSR en niños/as nacidos pretérmino y a término, y establecer predictores de letalidad en los prematuros con IRAB por VSR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio de corte transversal prospectivo y analítico de casos de IRAB en niños hospitalizados en un hospital pediátrico.

POBLACIÓN

Los datos analizados fueron obtenidos en el marco del Programa de Vigilancia Epidemiológica (PVE) activa de las IRAB del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) durante los años 2000-2018. Los datos fueron obtenidos de manera prospectiva a través de una ficha epidemiológica de los pacientes hospitalizados en las salas de Internación Clínica y de Cuidados Intermedios e Intensivos del Hospital.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes internados por IRAB por VSR adquirida en la comunidad en el HNRG durante los años 2000-2018 inclusive.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes internados por otra causa que desarrollaron IRAB en el transcurso de dicha internación.

Definiciones clínicas de caso

La IRAB¹³ incluyó las siguientes entidades:

- Bronquiolitis: primer episodio de sibilancias asociado a evidencia clínica de infección viral en un niño menor de 2 años. Se trataba de una inflamación aguda y difusa de las vías aéreas inferiores, de naturaleza infecciosa, expresada clínicamente por obstrucción de la vía aérea pequeña.
- Neumonía: infección aguda del parénquima pulmonar con signos clínicos de ocupación alveolar.

El diagnóstico virológico se realizó por inmunofluorescencia indirecta (IFI) o reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcription polymerase chain reaction*; RT-PCR, por sus siglas en inglés) de aspirados nasofaríngeos tomados dentro de las primeras 48 horas del ingreso. Las muestras se obtuvieron con sonda nasogástrica K-30 introducida a través de las narinas y fueron remitidas en forma inmediata al Laboratorio de Virología del Hospital. Se definió nacido prematuro a la edad gestacional menor de 37 semanas.

Selección y tamaño de la muestra

Los pacientes fueron incluidos de manera consecutiva durante el período de estudio. Se estimó como tamaño muestral suficiente un mínimo de 10 eventos por cada variable para incluir en un modelo múltiple.

Recolección de los datos

En la ficha epidemiológica, se recabaron los siguientes datos: fecha de ingreso, datos demográficos (edad, sexo, procedencia), forma de presentación clínica (bronquiolitis, neumonía focal, multifocal o con derrame), internaciones anteriores relacionadas con patología respiratoria, reinternación del mismo episodio, comorbilidades, antecedentes perinatólogicos. Complicaciones durante la internación y evolución (alta, traslado a otros centros, defunción), tratamiento y tiempo de hospitalización. Como comorbilidades, se consideraron la enfermedad respiratoria crónica o recidivante, desnutrición, cardiopatía congénita, enfermedades genéticas, neurológicas e inmunosupresión.

Como enfermedad respiratoria crónica o recidivante, se registró la presencia de alguna de las siguientes patologías: bronquitis obstructiva recidivante (BOR) o asma, reflujo gastroesofágico, fibrosis quística del páncreas, displasia broncopulmonar, neumonías recurrentes y laringitis recurrente. Se definió BOR la ocurrencia de dos o más episodios broncoobstructivos.

A partir de 2012, también se registraron datos sobre: edad gestacional, peso al nacer, número de controles durante el embarazo, embarazo de alto riesgo, tabaquismo durante el embarazo y tabaquismo pasivo (criterio de la Organización Mundial de la Salud -OMS-).

Estacionalidad

El inicio y el fin de la temporada de VSR se

calcularon según lo descrito por Panozzo et al., en 2007.¹⁴ El inicio de la temporada se definió como la primera de 2 semanas consecutivas en las que, al menos, 2 muestras dieron positivo para VSR y el porcentaje de positividad fue de, por lo menos, el 10 %. El fin de la temporada se definió como la última de 2 semanas consecutivas en las que, al menos, 2 muestras dieron positivo y el porcentaje de positividad fue de, por lo menos, el 10 %. El resto de los virus se describieron de acuerdo con su distribución por semana epidemiológica.

Análisis estadístico

Se realizó, en primer lugar, una descripción general, calculando, para las variables numéricas, media y desvío estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC) según su distribución. Para las variables categóricas, se utilizaron proporciones y sus intervalos de confianza (IC) del 95 %.

Se realizó una regresión logística simple para identificar asociaciones significativas entre la ocurrencia de IRAB por VSR entre prematuros y nacidos a término. Se construyó un modelo de regresión logística múltiple para identificar las variables predictoras de letalidad en los niños prematuros internados por IRAB por VSR.

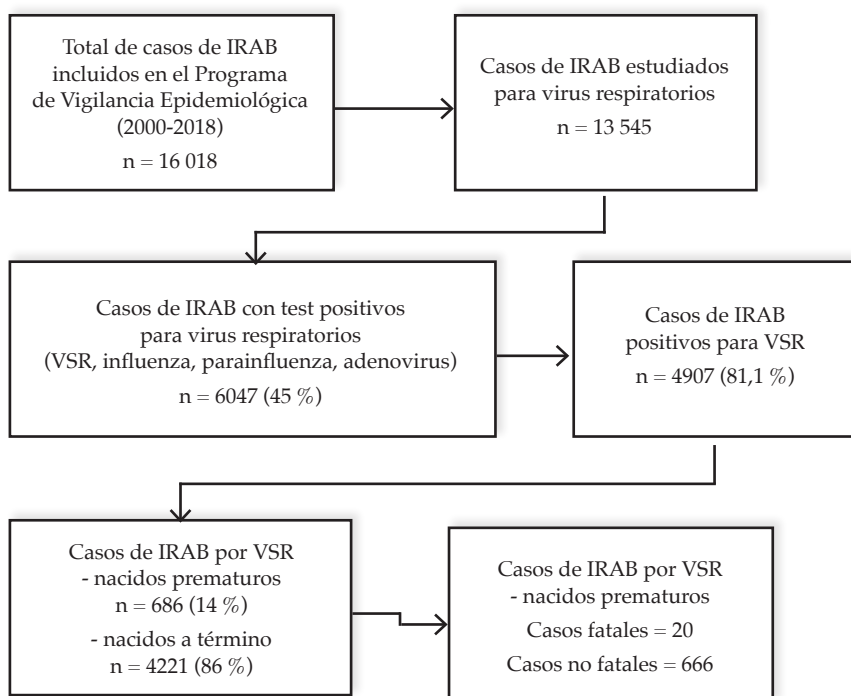
Las variables con asociación significativa en el análisis crudo ($p < 0,2$) y/o aquellas consideradas clínicamente relevantes fueron añadidas una a la vez y solo aquellas asociadas significativamente con letalidad (test de Wald) fueron retenidas en el modelo final. Se utilizó el programa STATA/SE versión 13 para el análisis estadístico. Se utilizó el *odds ratio* (OR) con un IC del 95 % como medida de asociación. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del HNRG.

RESULTADOS

Descripción general de la población

Un total de 16 018 pacientes ingresaron por IRAB adquirida en la comunidad durante un período de 19 años; de ellos, 13 545 (el 85 %) fueron estudiados para virus respiratorios y 6047 (el 45 %) tuvieron resultados positivos (*Figura 1*). El VSR fue el más prevalente durante todo el período estudiado en un 81,1 % (4907). En la *Figura 1*, se describe el flujograma de inclusión de casos y el rescate viral. Las características clínicas de edad gestacional, peso al nacer y antecedentes perinatales de los casos nacidos pretérmino registrados a partir del año 2012 se describen en la *Tabla 1*.

FIGURA 1. Flujograma de la población de casos de infección respiratoria aguda baja incluidos y rescate viral



IRAB: infección respiratoria aguda baja; VSR: virus sincial respiratorio.

Estacionalidad

Los casos de IRAB por VSR mostraron un patrón epidémico estacional que coincidió con los meses de menor temperatura media y mayor humedad relativa, de mayo a julio (Figura 2).

Características clínico-epidemiológicas de la población

Del total de la población incluida en este estudio, hubo un ligero predominio de varones (el 56,5 %) y la mediana de edad fue de 7 meses (RIC: 2-12); casi dos tercios eran lactantes menores de 12 meses y el 42 %, menores de 6 meses. El 14 % (686/4907) fueron casos nacidos pretérmino.

En la Tabla 2, se detallan las características clínico-epidemiológicas de la población y se

comparan los niños nacidos pretérmino y a término. En relación con las complicaciones sufridas durante la hospitalización, estas fueron más frecuentes entre los prematuros. En la Tabla 3, se detalla la evolución durante la internación, complicaciones y letalidad entre los niños nacidos pretérmino y a término.

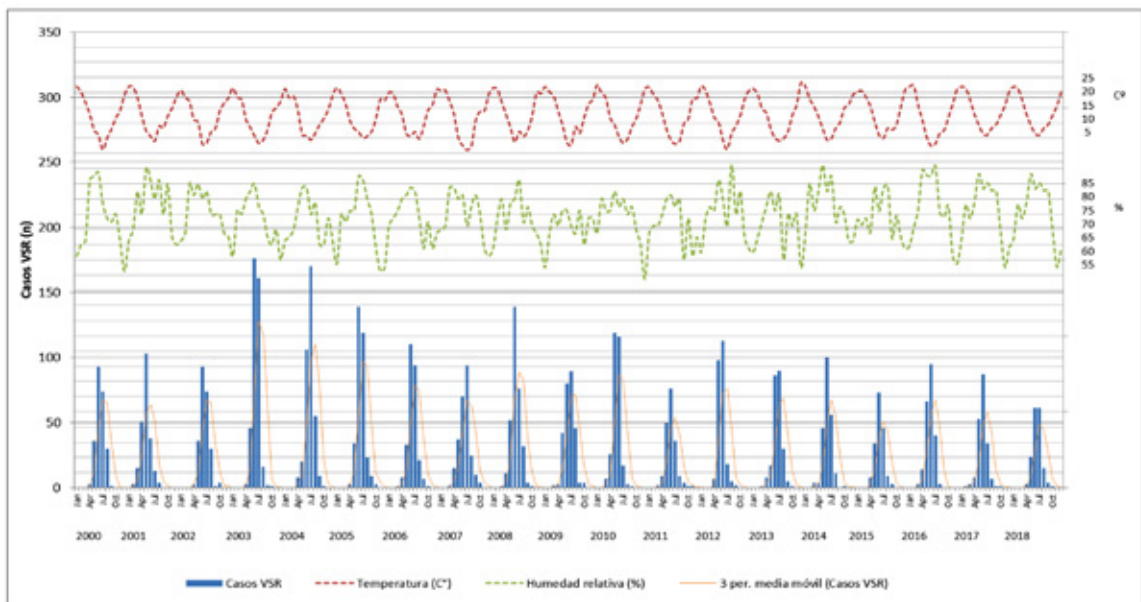
La distribución de las diferentes características clínicas y epidemiológicas de los pacientes prematuros con IRAB por VSR se expresa en la Tabla 4, en la que se comparan los casos fatales y no fatales. En el análisis multivariado, la cardiopatía congénita resultó ser el único factor predictor independiente de letalidad por VSR en prematuros (OR 3,67; IC 95 %: 1,25-10,78; p = 0,017).

Tabla 1. Características clínicas de los casos nacidos pretérmino

n = 166	%
< 28 semanas (prematuros extremos)	6,63
28-32 semanas (muy prematuros)	27,7
32,1-36,6 semanas (prematuros de moderados a tardíos)	65,66
Peso al nacer en gramos (mediana, RIC)	2030 (1500-2500)
Controles durante el embarazo (≥ 3)	93,3
Embarazo de alto riesgo	38,8
Lactancia materna (actual o hasta los 6 meses)	35,2
Tabaquismo durante el embarazo	11,2
Tabaquismo pasivo	32,4

RIC: rango intercuartílico.

Figura 2. Patrón epidémico estacional de los casos de infecciones respiratorias agudas bajas por virus sincial respiratorio, 2000-2018



IRAB: infección respiratoria aguda baja; VSR: virus sincial respiratorio.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se muestran las características de los pacientes prematuros hospitalizados con IRAB por VSR durante 18 temporadas en un hospital pediátrico de forma sistemática. A lo largo del período estudiado, VSR fue el agente aislado con mayor frecuencia sin

variaciones anuales significativas. El grupo etario más afectado fueron los menores de un año. Estos resultados coincidieron con diferentes estudios epidemiológicos realizados en nuestra región.^{15,16}

La circulación de VSR mostró el patrón epidémico estacional habitual de las regiones de clima templado. El inicio y el fin de la circulación

TABLA 2. Características clínico-epidemiológicas de los casos de infección respiratoria aguda baja por virus sincicial respiratorio ingresados en el Programa de Vigilancia entre 2012 y 2018 con comparación de niños nacidos pretérmino y a término

Características	Pretérmino (n = 686)	A término (n = 4221)	OR	IC 95 %	p
Sexo (masculino)	58,2 %	56,1 %	1,1	0,9-1,3	0,28
Edad cronológica en meses (mediana)	7 (4-13)	7 (3-12)	0,22		
Bronquiolitis	60,7 %	61,6 %	0,9	0,8-1,1	0,65
Comorbilidades	56,3 %	38,6 %	2,1	1,7-2,4	<0,001
Antecedentes respiratorios perinatales	46,7 %	5,4 %	15,3	12,6-18,8	<0,001
Cardiopatía congénita	8,4 %	5,7 %	1,5	1,1-2,0	0,005
Desnutrición	9,9 %	3,7 %	2,8	2,1-3,8	<0,001
Enfermedad respiratoria crónica	41,5 %	28,9 %	1,7	1,5-2,1	<0,001
Displasia broncopulmonar	7 %	0,07 %	98,7	32,2-401	<0,001
Inmunosupresión	1 %	2,1 %	0,5	0,2-1,1	0,06
Enfermedad neurológica crónica	7,4 %	3,6 %	2,1	1,5-2,9	<0,001
Hospitalización previa por IRAB	42,6 %	24 %	2,3	1,9-2,7	<0,001
Re-internación	4,8 %	3,1 %	1,6	1,1-2,3	0,02

IRAB: infección respiratoria aguda baja; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

TABLA 3. Evolución durante la internación, complicaciones y letalidad de los casos de infección respiratoria aguda baja por virus sincicial respiratorio ingresados en el Programa de Vigilancia entre 2012 y 2018 que compara a niños nacidos pretérmino y a término

Evolución	Pretérmino (n = 686)	A término (n = 4221)	OR	IC 95 %	p
Tiempo de internación en días (mediana, RIC)	8 (5-11)	7 (5-10)			< 0,001
Requerimientos de cuidados intensivos	11 %	7,7 %	1,5	1,14-1,95	0,003
Infección asociada al cuidado de la salud	7,9 %	6,0 %	1,3	0,98-1,8	0,078
Letalidad	2,9 %	1,5 %	2,0	1,18-3,28	0,012

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartílico.

TABLA 4. Características clínico-epidemiológicas, complicaciones y letalidad en niños prematuros con infección respiratoria aguda baja por virus sincicial respiratorio ingresados en el Programa de Vigilancia entre 2012 y 2018 con comparación de casos fatales y no fatales

	Casos fatales (n = 20)	Casos no fatales (n = 666)	OR	IC 95 %	p	
Sexo (masculino)	50 %	58,3 %	1,4	0,57	3,40	0,607
Edad cronológica en meses (mediana)	4 (2-7,5)	8 (4-14)				0,290
Bronquiolitis	45 %	61 %	0,52	0,21	1,27	0,224
Comorbilidades	60 %	56,3 %	1,16	0,46	3,02	0,920
Antecedentes respiratorios perinatales	70 %	46 %	2,71	1,03	7,15	0,061
Cardiopatía congénita	25 %	8 %	3,81	1,33	10,91	0,023
Desnutrición	25 %	9,4 %	3,2	1,13	9,22	0,052
Enfermedad respiratoria crónica	35 %	41,9 %	0,74	0,29	1,89	0,694
Displasia broncopulmonar	5 %	5,9 %	0,84	0,10	6,45	0,860
Hospitalización previa por IRAB	50 %	42,5 %	1,35	0,55	3,29	0,660
Enfermedad neurológica crónica	10 %	7,27 %	1,4	0,31	6,28	0,979

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; IRAB: infección respiratoria aguda baja.

viral se registraron durante las semanas epidemiológicas 18 y 33, respectivamente, lo que coincidió con los meses de menor temperatura media y mayor humedad relativa en Buenos Aires (mayo-julio).¹⁷⁻²⁰ El 14 % de los pacientes con infección por VSR fueron pacientes nacidos pretérmino, semejante a lo descrito en otros estudios.^{7,15,18,21}

En comparación con los recién nacidos a término, los prematuros con infección por VSR presentaron, en mayor proporción, afecciones subyacentes, como enfermedad respiratoria neonatal, displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, desnutrición y enfermedad neurológica crónica, hospitalización previa de causa respiratoria, así como también fueron rehospitalizados con mayor frecuencia.^{2,5-8,22} Asimismo, presentaron un perfil de mayor gravedad con requerimiento de cuidados intensivos y tiempo de internación más prolongado, como lo descrito en la bibliografía.²³⁻²⁵ En nuestra serie, la tasa de letalidad se duplicó en relación con los nacidos a término.

Diversos trabajos evaluaron la edad gestacional y otros factores socioambientales como determinantes de gravedad de la enfermedad en el primer año de vida.^{12,19,26} Lamentablemente, como no se han registrado datos de edad gestacional en toda la serie, no se pudo incluir esta variable en el análisis. Sin embargo, cabe mencionar la mayor proporción de prematuros de moderados a tardíos, la alta adherencia a los controles durante el embarazo, la baja proporción de lactancia materna y un porcentaje de tabaquismo pasivo considerable en nuestra población.

Una de las fortalezas de este estudio radica en su diseño metodológico, una vigilancia activa prospectiva basada en datos epidemiológicos sólidos, una muestra lo suficientemente grande como para permitir conclusiones estadísticas sólidas y datos individuales de cada paciente. Además, la inmunofluorescencia indirecta es la prueba recomendada para la detección rápida y el diagnóstico de virus respiratorios como método de tamizaje en la población pediátrica. Este método se usa ampliamente porque es una prueba simple, rápida y de bajo costo con alta especificidad y sensibilidad para la detección de los virus que, generalmente, causan IRAB.²⁷⁻³⁰

Como limitación, este estudio se realizó en un solo centro, un hospital de tercer nivel de atención, por lo que la complejidad de los pacientes incluidos hace que sea difícil extrapolar

los resultados a la población general. La alta proporción de comorbilidades en dichos pacientes quizás sobreestime los síntomas y gravedad del VSR cuando se analizan las complicaciones. Por lo tanto, al tratarse de un estudio de base hospitalaria, no es posible inferir resultados en la población general por no ser esta representativa. En este estudio, solo la presencia de cardiopatía mostró asociación con letalidad en prematuros en el análisis multivariado; sin embargo, estos resultados podrían ser diferentes en estudios a gran escala o con mayor número de eventos.

El único método de profilaxis contra VSR disponible es el palivizumab, útil para prevenir la enfermedad grave por VSR en los recién nacidos prematuros extremos o aquellos con cardiopatía congénita o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁶ Hay, aproximadamente, un total de 60 estrategias en desarrollo entre vacunas y anticuerpos monoclonales humanizados contra el VSR, de las cuales 16 están en ensayos de fase 1-3.^{31,32}

CONCLUSIONES

En conclusión, el VSR mostró un patrón epidémico (mayo-julio) y afectó a niños prematuros con ciertas comorbilidades, con cuadros de mayor gravedad, más complicaciones y mayor letalidad que los nacidos a término. La letalidad por VSR en los niños prematuros se asoció con cardiopatía congénita.

Estos datos epidemiológicos, al igual que todos los estudios que se están realizando globalmente, serán fundamentales para trabajar en la prevención de la infección por VSR con vacunas específicas, optimizar edades y esquemas de administración, y luego evaluar su efectividad y ajustar, así, las políticas de salud. ■

REFERENCIAS

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de Infectología Pediátrica. Sincicial Respiratorio. En: *Libro Azul de Infectología Pediátrica*. 4ª ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012. Págs.413-7.
2. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. Págs.682-92.
3. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Información Básica, año 2017. Estadísticas Vitales Serie 5, N° 61. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2019. [Acceso: 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2019/01/Serie5Nro61.pdf>.
4. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial

- virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017; 390(10098):946-58.
5. Sommer C, Resch B, Simoes EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 2011; 5:144-54.
 6. Fernández Jonusas S, Albas Maubett D, Satragno D, Adriana Cattaino, et al. Recomendaciones sobre el uso de palivizumab. Actualización 2015. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(1):84-8.
 7. García CG, Bhole R, Soriano Fallas A, Trost M, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non- RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010; 126(6):e1453-60.
 8. Andres S, Bauer G, Rodríguez S, Novali L, et al. Hospitalization due to respiratory syncytial virus infection in patients under 2 years of age with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88(3):246-52.
 9. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, et al. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(6):485-91.
 10. Gentile A, Lucion MF, Juarez MDV, Areso MS, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus Disease and Mortality Risk Factors in Argentina: 18 Years of Active Surveillance in a Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38(6):589-94.
 11. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, Paes B, et al. The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect Dis Ther*. 2017; 6(2):173-97.
 12. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(4):556-69.
 13. Ministerio de Salud del GCBA. Gerencia Operativa de Epidemiología. Dirección General de Informática Clínica, Estadística y Epidemiología. Subsecretaría de Planificación Sanitaria. Actualización en vigilancia de infecciones respiratorias agudas 2017, CABA. Memo 9 de Junio 2017. [Acceso: 30 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/memorespiratorias_actualizacion_20170609.pdf.
 14. Panozzo CA, Fowlkes AL, Anderson LJ. Variation in timing of respiratory syncytial virus outbreaks: lessons from national surveillance. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(11 Suppl):S41-5.
 15. Piñeros JG, Baquero H, Bastidas J, García J, et al. Respiratory syncytial virus infection as a cause of hospitalization in population under 1 year in Colombia. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89(6):544-8.
 16. Gamiño-Arroyo AE, Moreno-Espinosa S, Llamas-Gallardo B, Ortiz-Hernández AA, et al. Epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections among children and adults in Mexico. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017; 11(1):48-56.
 17. Gurgel RQ, Bezerra PG, Duarte Mdo C, Moura AA, et al. Relative frequency, Possible Risk Factors, Viral Codetection Rates, and Seasonality of Respiratory Syncytial Virus Among Children With Lower Respiratory Tract Infection in Northeastern Brazil. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(15):e3090.
 18. Kamigaki T, Chaw L, Tan AG, Tamaki R, et al. Seasonality of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses and the Effect of Climate Factors in Subtropical-Tropical Asia Using Influenza-Like Illness Surveillance Data, 2010-2012. *PLoS One*. 2016; 11(12):e0167712.
 19. Viegas M, Barrero PR, Maffey AF, Mistchenko AS. Respiratory viruses seasonality in children under five years of age in Buenos Aires, Argentina: a five-year analysis. *J Infect*. 2004; 49(3):222-8.
 20. Lucion MF, Juárez MV, Viegas M, Castellano V, et al. Virus respiratorio sincicial. Patrón clínico epidemiológico en niños internados en un hospital pediátrico durante los años 2000-2013. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(5):397-404.
 21. Resch B, Gusenleitner W, Müller W. The impact of respiratory syncytial virus infection: a prospective study in hospitalized infants younger than 2 years. *Infection*. 2002; 30(4):193-7.
 22. Sheridan Pereira M, Murphy J, Sloan J, Crispino G, et al. Respiratory syncytial virus preterm (32-36 completed weeks of gestation) risk estimation measure for RSV hospitalization in Ireland: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(1):19-24.
 23. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009; 360(6):588-98.
 24. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013; 132(2):e341-8.
 25. McLaurin KK, Farr AM, Wade SW, Diakun DR, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. *J Perinatol*. 2016; 36(11):990-6.
 26. Straňák Z, Saliba E, Kosma P, Posfay-Barbe K, et al. Predictors of RSV LRTI Hospitalization in Infants Born at 33 to 35 Weeks Gestational Age: A Large Multinational Study (PONI). *PLoS One*. 2016; 11(6):e0157446.
 27. Sadeghi C, Aebi C, Gorgievski-Hrisoho M, Mühlemann K, et al. Twelve years' detection of respiratory viruses by immunofluorescence in hospitalized children: impact of the introduction of a new respiratory picornavirus assay. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:41.
 28. Portillo C, Cruz J. Implementación del método rápido de diagnóstico de virus por inmunofluorescencia en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas. *Arch Argent Pediatr*. 2000; 98(2):99-102.
 29. Griffin MR, Walker FJ, Iwane MK, Weinberg GA, et al. Epidemiology of respiratory infections in young children: insights from the new vaccine surveillance network. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(11 Suppl):S188-92.
 30. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375(9725):1545-55.
 31. Anderson LJ. Respiratory syncytial virus vaccine development. *Semin Immunol*. 2013; 25(2):160-71.
 32. Lucion MF, Viegas M, Gentile A. VSR: un futuro promisorio en vacunas. *Rev Hosp Niños (B. Aires)*. 2018; 60(268):118-24.

Respiratory syncytial virus in preterm infants: 19 years of active epidemiological surveillance in a children's hospital

Ángela Gentile, M.D.^a, María F. Lucion, M.D.^a, María del Valle Juárez, M.D.^a, Vanesa Castellano, M.D.^a, Julia Bakir, M.D.^a, Anabella Pacchiotti, M.D.^a, María S. Areso, M.D.^a, Mariana Viegas, M.D.^b, Stephanie Goya, B.S.^b and Alicia Mistchenko, M.D.^{b,c}

ABSTRACT

Introduction. Respiratory syncytial virus (RSV) is the leading cause of acute lower respiratory tract infection (ALRTI) in pediatrics. Preterm infants are at a higher risk for complications. We aimed to describe and compare the clinical and epidemiological characteristics associated with ALRTI due to RSV in preterm and term infants and to establish the predictors of fatality among preterm infants.

Methods. Prospective, cross-sectional study of patients admitted due to ALRTI in the 2000-2018 period. Viral diagnosis was done by indirect immunofluorescence or reverse transcription polymerase chain reaction in nasopharyngeal aspirates. Clinical and epidemiological characteristics were recorded. A multiple logistic regression model established the predictors of fatality among preterm infants.

Results. A total of 16 018 ALRTI cases were included; 13 545 (84.6 %) were tested; 6047 (45 %) were positive; RSV was prevalent in 81.1 % (4907), with a seasonal epidemic pattern; 14 % (686) were preterm infants.

Comorbidities, perinatal respiratory history, congenital heart disease, malnutrition, chronic respiratory disease, bronchopulmonary dysplasia, prior hospitalization due to ALRTI, and chronic neurological disease ($p < 0.001$) were more common among preterm infants; they required more intensive care and a longer length of stay, and had a higher fatality rate ($p < 0.01$). Congenital heart disease was an independent predictor of fatality due to RSV among preterm infants (OR: 3.67 [1.25-10.8], $p = 0.01$).

Conclusion. RSV showed an epidemic pattern and affected more preterm infants with certain comorbidities, with a higher morbidity and mortality, compared to term infants. RSV fatality among preterm infants was associated with congenital heart disease.

Key words: respiratory tract infections, respiratory syncytial virus, preterm newborn infant, epidemiology.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.386>

To cite: Gentile Á, Lucion MF, Juárez MV, Castellano V, et al. Respiratory syncytial virus in preterm infants: 19 years of active epidemiological surveillance in a children's hospital. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):386-392.

INTRODUCTION

Acute lower respiratory tract infections (ALRTIs) in children are one of the most common reasons for medical consultation, school absenteeism, complications, and pediatric hospitalization.^{1,2} In Argentina, respiratory diseases are the third cause of mortality in children younger than 5 years of age, after perinatal conditions and congenital malformations.^{3,4}

Respiratory syncytial virus (RSV) is the main cause of bronchiolitis and pneumonia among infants and children worldwide.⁴ On the one side, most previously healthy infants who experience an ALRTI due to RSV do not require hospitalization or, if they do, it is for a brief period of time (less than 5 days).^{2,5} On the other side, some pediatric populations have a high risk for severe RSV disease, such as preterm infants and those diagnosed with bronchopulmonary dysplasia, congenital heart disease with hemodynamic compromise, neuromuscular disease, and certain conditions involving immune deficiency.^{2,6-11}

Hospitalization rates are high among children younger than 5 years old, but they are even higher among infants under 6 months and preterm infants under 1 year.¹² So far, there is no available antiviral therapy or effective vaccine approved for its prevention.

The assessment of the risk for morbidity and mortality among preterm infants is considerably relevant for a timely decision-making in relation to prevention, early diagnosis, and adequate

- Epidemiology, Department of Health Protection and Promotion.
- Laboratory of Virology. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez," Autonomous City of Buenos Aires.
- Scientific Research Commission of the Province of Buenos Aires. Argentina.

E-mail address:
María F. Lucion, M.D.:
flor_lucion@yahoo.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 12-2-2019
Accepted: 3-30-2020

management actions. The objectives of this study were to describe and compare the clinical and epidemiological characteristics associated with ALRTI due to RSV in preterm and term infants and to establish the predictors of fatality among preterm infants with ALRTI due to RSV.

MATERIAL AND METHODS

Study design

This was a prospective, analytical, and cross-sectional study on ALRTI cases among patients hospitalized at a children's hospital.

POPULATION

Analyzed data were obtained as part of the active Epidemiological Surveillance Program (*Programa de Vigilancia Epidemiológica*, PVE) for ALRTI at Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) in the 2000-2018 period. Data were collected prospectively in an epidemiological card of patients hospitalized in the clinical hospitalization ward and the intermediate and intensive care units of HNRG.

Inclusion criteria

All patients hospitalized due to ALRTI caused by community-acquired RSV between 2000 and 2018 in HNRG were included.

Exclusion criteria

Patients hospitalized for a different cause who developed an ALRTI during their length of stay were excluded.

Clinical case definitions

An ALRTI¹³ encompassed the following conditions:

- **Bronchiolitis:** first wheezing episode associated with clinical evidence of viral infection in children younger than 2 years. It referred to an acute and diffuse lower airway inflammation of infectious origin, with small airway obstruction as the main clinical characteristic.
- **Pneumonia:** acute infection of the lung parenchyma with clinical signs of invasion of the alveolar space.

Viral diagnosis was done by indirect immunofluorescence (IIF) or reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) in nasopharyngeal aspirates obtained in the first 48 hours of admission. Samples were obtained using a K-30 nasogastric tube introduced through the nose and submitted immediately to the

hospital's Laboratory of Virology. Preterm infant was defined as birth with a gestational age of less than 37 weeks.

Sample size and selection

Patients were included by consecutive sampling during the study period. A sample size of at least 10 events for each outcome measure was considered enough to be included in a multiple model.

Data collection

The following data were collected in the epidemiological card: date of admission, demographic data (age, sex, place of origin), clinical presentation (bronchiolitis, focal or multifocal pneumonia or pneumonia with effusion), prior hospitalizations related to a respiratory disease, readmission due to the same episode, comorbidities, perinatal history. Complications during hospitalization and clinical course (discharge, transfer to another facility, death), treatment, and length of stay. Comorbidities were defined as chronic or recurrent respiratory disease, malnutrition, congenital heart disease, genetic condition, neurological disease, and immunosuppression.

The presence of any of the following conditions was recorded as chronic or recurrent respiratory disease: recurrent obstructive bronchitis (ROB) or asthma, gastroesophageal reflux, pancreatic cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, recurrent pneumonia, and recurrent laryngitis. ROB was defined as the occurrence of two or more bronchial obstruction episodes.

As of 2012, the following data were also recorded: gestational age, birth weight, number of antenatal care visits, high-risk pregnancy, smoking during pregnancy, and second-hand smoking (World Health Organization's criterion).

Seasonality

RSV season onset and offset were estimated based on the description made in 2007 by Panozzo et al.¹⁴ Season onset was defined as the first of 2 consecutive weeks during which at least 2 samples tested positive for RSV and the percentage of samples testing positive was at least 10 %. Season offset was defined as the last of 2 consecutive weeks during which at least 2 samples tested positive and the percentage of samples testing positive was at least 10 %. Other viruses were described based on their distribution by epidemiological week.

Statistical analysis

A general description was done in the first place by estimating the mean and standard deviation or the median and interquartile range (IQR) for numerical outcome measures, based on their distribution. The proportion and its corresponding 95 % confidence interval (CI) were used for categorical outcome measures.

A simple logistic regression analysis was done to identify significant associations between the occurrence of ALRTI by RSV among preterm and term infants. A multiple logistic regression model was developed to identify predictor outcome measures of fatality among preterm infants hospitalized due to ALRTI by RSV.

Outcome measures significantly associated in the analysis of crude data ($p < 0.2$) and/or those considered clinically relevant were added one at a time; only those showing a significant association with fatality (Wald test) were maintained in the final model. The STATA/SE software, version 13, was used for statistical analysis. The odds ratio (OR) with a 95 % CI was used as a measure of association. The study was approved by both the Ethics and Research Committees of HNRG.

RESULTS

General description of the population

In the 19-year study period, a total of 16 018 patients were admitted due to community-acquired ALRTI; of them, 13 545 (85 %) were tested for respiratory viruses and 6047 (45 %) had a positive result (Figure 1). RSV was the most prevalent virus across the study period (81.1 %, 4907 patients). Figure 1 shows the flowchart of case inclusion and viral rescue. The clinical characteristics of preterm infants are described in Table 1, including gestational age, birth weight, and perinatal history as of 2012.

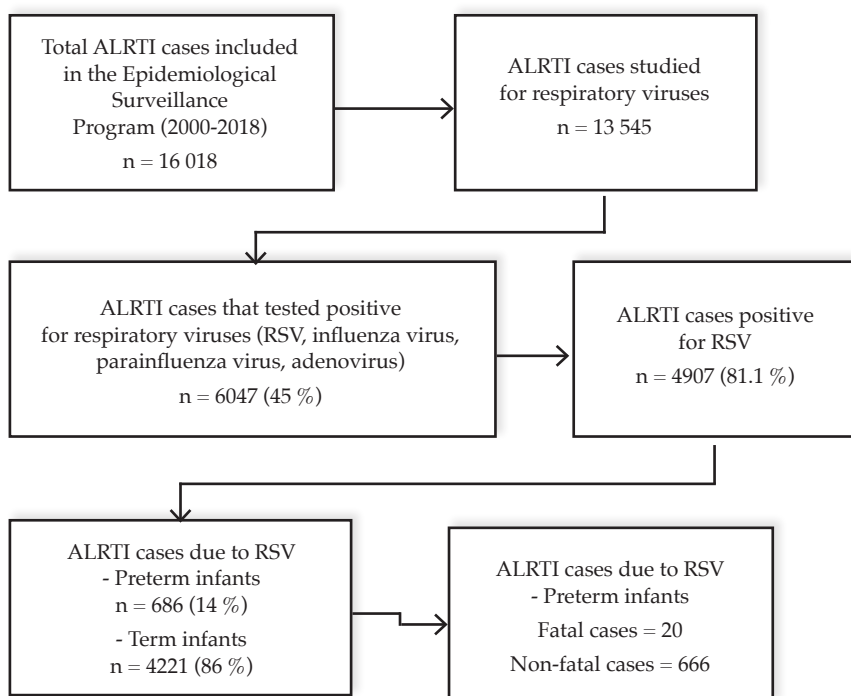
Seasonality

The cases of ALRTI due to RSV showed a seasonal epidemic pattern consistent with the months of higher relative humidity and lower mean temperature values: May through July (Figure 2).

Clinical and epidemiological characteristics of the study population

In the total population included in this study, there was a slight predominance of boys (56.5 %),

FIGURE 1. Flowchart of the population of cases with acute lower respiratory tract infection and viral rescue



ALRTI: acute lower respiratory tract infection; RSV: respiratory syncytial virus.

and median age was 7 months (IQR: 2-12); almost two-thirds were infants under 12 months, and 42 % were younger than 6 months. In addition, 14 % (686/4907) were preterm infants.

Table 2 describes the clinical and epidemiological characteristics of the study population in detail and compares preterm and term infants. In terms of complications during the stay at the hospital, these were more common among preterm infants. Table 3 describes the comparison of clinical course during hospitalization, complications, and fatality between preterm and term infants.

The distribution of the different clinical and epidemiological characteristics of preterm infants with ALRTI due to RSV is described in

Table 4, comparing fatal and non-fatal cases. The multivariate analysis showed that congenital heart disease was the only independent predictor of fatality due to RSV among preterm infants (OR: 3.67; 95 % CI: 1.25-10.78; $p = 0.017$).

DISCUSSION

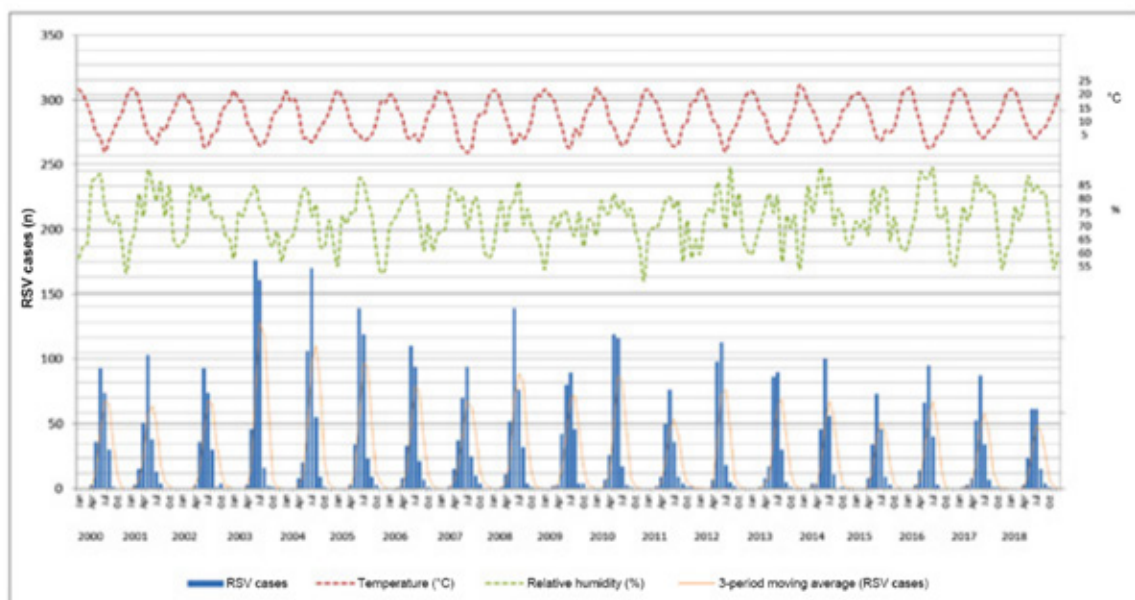
This study describes the characteristics of preterm infants hospitalized systematically due to ALRTI by RSV at a children's hospital for the duration of 18 seasons. Throughout the study period, RSV was the most commonly isolated infectious agent, without significant annual variations. The most frequently affected age group corresponded to infants under 1 year. These results were consistent with those of

TABLE 1. Clinical characteristics of preterm infants

n = 166	%
< 28 weeks (extremely preterm infants)	6.63
28-32 weeks (very preterm infants)	27.7
32.1-36.6 weeks (moderate to late preterm infants)	65.66
Birth weight in grams (median, IQR)	2030 (1500-2500)
Antenatal care visits (≥ 3)	93.3
High-risk pregnancy	38.8
Breastfeeding (currently or up to 6 months old)	35.2
Smoking during pregnancy	11.2
Second-hand smoking	32.4

IQR: interquartile range.

FIGURE 2. Seasonal epidemic pattern of acute lower respiratory tract infection cases caused by respiratory syncytial virus, 2000-2018



ALRTI: acute lower respiratory tract infection; RSV: respiratory syncytial virus.

different epidemiological studies done in our region.^{15,16}

RSV circulation showed the usual seasonal epidemic pattern observed in temperate climate regions. Viral circulation onset and offset corresponded to epidemiological weeks 18 and 33, respectively, consistent with the months of higher

relative humidity and lower mean temperature values in Buenos Aires (May-July).¹⁷⁻²⁰ Among RSV patients, 14 % had been born prematurely, similar to what has been described in other studies.^{7,15,18,21}

Compared to term infants, preterm infants with RSV infection more commonly

TABLE 2. Clinical and epidemiological characteristics of cases of acute lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus admitted to the Epidemiological Surveillance Program between 2012 and 2018 comparing preterm and term infants

Characteristics	Preterm (n = 686)	Term (n = 4221)	OR	95 % CI	p
Sex (male)	58.2%	56.1%	1.1	0.9-1.3	0.28
Chronological age, months old (median)	7 (4-13)	7 (3-12)	0.22		
Bronchiolitis	60.7%	61.6%	0.9	0.8-1.1	0.65
Comorbidities	56.3%	38.6%	2.1	1.7-2.4	<0.001
Perinatal respiratory history	46.7%	5.4%	15.3	12.6-18.8	<0.001
Congenital heart disease	8.4%	5.7%	1.5	1.1-2.0	0.005
Malnutrition	9.9%	3.7%	2.8	2.1-3.8	<0.001
Chronic respiratory disease	41.5%	28.9%	1.7	1.5-2.1	<0.001
Bronchopulmonary dysplasia	7%	0.07%	98.7	32.2-401	<0.001
Immunosuppression	1%	2.1%	0.5	0.2-1.1	0.06
Chronic neurological disease	7.4%	3.6%	2.1	1.5-2.9	<0.001
Prior hospitalization due to ALRTI	42.6%	24%	2.3	1.9-2.7	<0.001
Readmission	4.8%	3.1%	1.6	1.1-2.3	0.02

ALRTI: acute lower respiratory tract infection; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

TABLE 3. Clinical course during hospitalization, complications, and fatality among cases of acute lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus admitted to the Epidemiological Surveillance Program between 2012 and 2018 comparing preterm and term infants

Course	Preterm (n = 686)	Term (n = 4221)	OR	95 % CI	p
Length of stay, days (median, IQR)	8 (5-11)	7 (5-10)			<0.001
Intensive care requirements	11 %	7.7 %	1.5	1.14-1.95	0.003
Health care-associated infection	7.9 %	6.0 %	1.3	0.98-1.8	0.078
Fatality rate	2.9 %	1.5 %	2.0	1.18-3.28	0.012

OR: odds ratio; CI: confidence interval; IQR: interquartile range.

TABLE 4. Clinical and epidemiological characteristics, complications, and fatality among preterm infants with acute lower respiratory tract infection due to respiratory syncytial virus admitted to the Epidemiological Surveillance Program between 2012 and 2018 comparing fatal and non-fatal cases

	Fatal cases (n = 20)	Non-fatal cases (n = 666)	OR	95 % CI	p	
Sex (male)	50 %	58.3 %	1.4	0.57	3.40	0.607
Chronological age, months old (median)	4 (2-7.5)	8 (4-14)				0.290
Bronchiolitis	45 %	61 %	0.52	0.21	1.27	0.224
Comorbidities	60 %	56.3 %	1.16	0.46	3.02	0.920
Perinatal respiratory history	70 %	46 %	2.71	1.03	7.15	0.061
Congenital heart disease	25 %	8 %	3.81	1.33	10.91	0.023
Malnutrition	25 %	9.4 %	3.2	1.13	9.22	0.052
Chronic respiratory disease	35 %	41.9 %	0.74	0.29	1.89	0.694
Bronchopulmonary dysplasia	5 %	5.9 %	0.84	0.10	6.45	0.860
Prior hospitalization due to ALRTI	50 %	42.5 %	1.35	0.55	3.29	0.660
Chronic neurological disease	10 %	7.27 %	1.4	0.31	6.28	0.979

OR: odds ratio; CI: confidence interval; ALRTI: acute lower respiratory tract infection.

had underlying conditions, including neonatal respiratory disease, bronchopulmonary dysplasia, congenital heart disease, malnutrition, and chronic neurological disease, prior hospitalizations due to respiratory conditions, and were more frequently readmitted.^{2,5-8,22} In addition, they showed a more severe profile and required intensive care and a longer length of stay, as described in the bibliography.²³⁻²⁵ In our series, the fatality rate doubled compared to term infants.

Several studies assessed gestational age and other socio-environmental factors as determinants of disease severity in the first year of life.^{12,19,26} Unfortunately, as gestational age was not recorded for the complete series, this outcome measure was not included in the analysis. However, it is worth noting that our population corresponded most to moderate to late preterm infants and showed a high level of adherence to antenatal care visits, a low rate of breastfeeding, and a significant percentage of second-hand smoking.

One of the strengths of this study is its methodological design, a prospective active surveillance based on robust epidemiological data, a large enough sample that allows to draw robust statistical conclusions, and individual patient data. In addition, the recommendation is to use IIF for the rapid detection and diagnosis of respiratory viruses as the screening method in the pediatric population. This is a broadly used method because it is a simple, quick, low-cost technique with high sensitivity and specificity to detect the viruses that usually cause ALRTI.²⁷⁻³⁰

A limitation of this study was that it was done in a single site, a tertiary care hospital, so the complexity of included patients makes it hard to extrapolate the results to the general population. The high proportion of comorbidities in these patients may overestimate RSV symptoms and severity when complications are analyzed. Therefore, considering that this is a hospital-based study, it is not possible to infer results in the general population because it is not representative of it. In this study, only the presence of heart disease was associated with fatality among preterm infants according to the multivariate analysis; however, these results may differ from those of large-scale studies or those with a higher number of events.

The only available method of prophylaxis against RSV is palivizumab, which is useful to prevent severe RSV disease among extremely preterm infants or those with congenital heart

disease or chronic obstructive pulmonary disease.⁶ Approximately 60 strategies are being developed between vaccines and RSV humanized monoclonal antibodies; of these, 16 are being investigated in phase 1-3 trials.^{31,32}

CONCLUSIONS

To conclude, RSV showed a seasonal epidemic pattern (May-July) and affected preterm infants with certain comorbidities, leading to a more severe condition, more complications, and a higher fatality rate than in term infants. RSV fatality among preterm infants was associated with congenital heart disease.

These epidemiological data, together with ongoing global studies, will be crucial to work on the prevention of RSV infection with specific vaccines, optimize immunization schedules and age groups, and then assess their effectiveness and, thus, tighten health policies. ■

REFERENCES

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de Infectología Pediátrica. Sincicial Respiratorio. In: *Libro Azul de Infectología Pediátrica*. 4th ed. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012. Pages 413-7.
2. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. Pages 682-92.
3. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Información Básica, año 2017. Estadísticas Vitales Serie 5, No 61. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2019. [Accessed on: March 30th, 2020]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2019/01/Serie5Nro61.pdf>.
4. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017; 390(10098):946-58.
5. Sommer C, Resch B, Simoes EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 2011; 5:144-54.
6. Fernández Jonusas S, Albas Maubett D, Satragno D, Adriana Cattaino, et al. Recomendaciones sobre el uso de palivizumab. Actualización 2015. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(1):84-8.
7. García CG, Bhore R, Soriano Fallas A, Trost M, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010; 126(6):e1453-60.
8. Andres S, Bauer G, Rodríguez S, Novali L, et al. Hospitalization due to respiratory syncytial virus infection in patients under 2 years of age with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88(3):246-52.
9. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, et al. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(6):485-91.

10. Gentile A, Lucion MF, Juárez MDV, Areso MS, et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus Disease and Mortality Risk Factors in Argentina: 18 Years of Active Surveillance in a Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2019; 38(6):589-94.
11. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, Paes B, et al. The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood. *Infect Dis Ther*. 2017; 6(2):173-97.
12. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(4):556-69.
13. Ministerio de Salud del GCBA. Gerencia Operativa de Epidemiología. Dirección General de Informática Clínica, Estadística y Epidemiología. Subsecretaría de Planificación Sanitaria. Actualización en vigilancia de infecciones respiratorias agudas 2017, CABA. Memo 9 de Junio 2017. [Accessed on: March 30th, 2020]. Available at: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/memorespiratorias_actualizacion_20170609.pdf.
14. Panozzo CA, Fowlkes AL, Anderson LJ. Variation in timing of respiratory syncytial virus outbreaks: lessons from national surveillance. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(11 Suppl):S41-5.
15. Piñeros JG, Baquero H, Bastidas J, García J, et al. Respiratory syncytial virus infection as a cause of hospitalization in population under 1 year in Colombia. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89(6):544-8.
16. Gamiño-Arroyo AE, Moreno-Espinosa S, Llamosas-Gallardo B, Ortiz-Hernández AA, et al. Epidemiology and clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections among children and adults in Mexico. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017; 11(1):48-56.
17. Gurgel RQ, Bezerra PG, Duarte Mdo C, Moura AA, et al. Relative frequency, Possible Risk Factors, Viral Codetection Rates, and Seasonality of Respiratory Syncytial Virus Among Children With Lower Respiratory Tract Infection in Northeastern Brazil. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(15):e3090.
18. Kamigaki T, Chaw L, Tan AG, Tamaki R, et al. Seasonality of Influenza and Respiratory Syncytial Viruses and the Effect of Climate Factors in Subtropical-Tropical Asia Using Influenza-Like Illness Surveillance Data, 2010-2012. *PLoS One*. 2016; 11(12):e0167712.
19. Viegas M, Barrero PR, Maffey AF, Mistchenko AS. Respiratory viruses seasonality in children under five years of age in Buenos Aires, Argentina: a five-year analysis. *J Infect*. 2004; 49(3):222-8.
20. Lucion MF, Juárez MV, Viegas M, Castellano V, et al. Virus respiratorio sincicial. Patrón clínico epidemiológico en niños internados en un hospital pediátrico durante los años 2000-2013. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(5):397-404.
21. Resch B, Gusenleitner W, Müller W. The impact of respiratory syncytial virus infection: a prospective study in hospitalized infants younger than 2 years. *Infection*. 2002; 30(4):193-7.
22. Sheridan Pereira M, Murphy J, Sloan J, Crispino G, et al. Respiratory syncytial virus preterm (32-36 completed weeks of gestation) risk estimation measure for RSV hospitalization in Ireland: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(1):19-24.
23. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009; 360(6):588-98.
24. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013; 132(2):e341-8.
25. McLaurin KK, Farr AM, Wade SW, Diakun DR, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization outcomes and costs of full-term and preterm infants. *J Perinatol*. 2016; 36(11):990-6.
26. Straňák Z, Saliba E, Kosma P, Posfay-Barbe K, et al. Predictors of RSV LRTI Hospitalization in Infants Born at 33 to 35 Weeks Gestational Age: A Large Multinational Study (PONI). *PLoS One*. 2016; 11(6):e0157446.
27. Sadeghi C, Aebi C, Gorgievski-Hrisoho M, Mühlemann K, et al. Twelve years detection of respiratory viruses by immunofluorescence in hospitalized children: impact of the introduction of a new respiratory picornavirus assay. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:41.
28. Portillo C, Cruz J. Implementación del método rápido de diagnóstico de virus por inmunofluorescencia en niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas. *Arch Argent Pediatr*. 2000; 98(2):99-102.
29. Griffin MR, Walker FJ, Iwane MK, Weinberg GA, et al. Epidemiology of respiratory infections in young children: insights from the new vaccine surveillance network. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(11 Suppl):S188-92.
30. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375(9725):1545-55.
31. Anderson LJ. Respiratory syncytial virus vaccine development. *Semin Immunol*. 2013; 25(2):160-71.
32. Lucion MF, Viegas M, Gentile A. VSR: un futuro promisorio en vacunas. *Rev Hosp Niños (B. Aires)*. 2018; 60(268):118-24.

Uso de pantallas en niños pequeños y preocupación parental

Screen use among young children and parental concern

Dra. Silvina B. Pedrouzo^a, Dra. Valeria Peskins^a, Dra. Ana M. Garbocci^a,
Dr. Sergio G. Sastre^a y Dr. Jorge Wasserman^a

Colaboradores: Dra. Laura Krynski e Ing. Víctor D. Podberezski

RESUMEN

Introducción. El uso excesivo de tecnología en niños pequeños es motivo de preocupación en la práctica pediátrica.

Objetivo. Evaluar el uso de pantallas en niños < 4 años y su relación con la presencia de preocupación parental por el desarrollo psicomotor en áreas motora, del lenguaje, cognitiva y personal social.

Población y métodos. Encuesta realizada a padres y/o madres de niños ≥ 18 meses y < 4 años, controlados en consultorio, durante febrero-mayo de 2018. Estudio descriptivo transversal.

Resultados. Se realizaron 150 encuestas. Uso combinado de dispositivos en el 100%: televisión, el 98%; smartphones, el 80%; tabletas, el 52,7%; computadoras, el 24%. Promedio de uso: 2,25 h/día en todas las edades (desvío estándar: 1,2). Uso y calidad: juegos, el 60% (no didácticos, un 23%); videos, el 88% (no didácticos, un 20%). Preocupación parental sobre el desarrollo: el 82% no poseía; el 8,7%, sobre el lenguaje; el 9,3%, sobre falta de atención; las dos últimas coincidieron con mayor exposición: 2,92 h/día (p = 0,0024). Opinión parental sobre uso y efectos en el desarrollo: el 52%, beneficioso; el 12%, no influyó; el 25,3%, perjudicial, y el 10,7%, perjudicial por uso excesivo; las dos últimas coincidieron con menor exposición: 1,8 horas/día (p = 0,0023).

Conclusiones. El 100% de los niños usa dispositivos en forma combinada. La preocupación parental por el desarrollo psicomotor se presenta cuando la exposición está fuera de las recomendaciones vigentes por edades.

Palabras clave: medios de comunicación, dispositivos móviles, niño, padres, concienciación.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.393>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.393>

Cómo citar: Pedrouzo SB, Peskins V, Garbocci AM, Sastre SG, Wasserman J. Uso de pantallas en niños pequeños y preocupación parental. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):393-398.

INTRODUCCIÓN

El uso excesivo de tecnología en los niños menores de 4 años, la exposición a los dispositivos sin supervisión y los posibles efectos negativos en el desarrollo psicomotor del niño son motivos de preocupación en la práctica pediátrica. El desarrollo psicomotor del niño, según Wernicke, es un fenómeno evolutivo de adquisición continua y progresiva de habilidades, que abarcan el lenguaje, la cognición, la motricidad, la interacción social y la conducta, y este es producto de la interacción de factores genéticos y medioambientales (como el uso de tecnología). Por este motivo, es fundamental, en las consultas, el abordaje del uso de pantallas a edades tempranas y su probable relación con los trastornos del desarrollo, cuya prevalencia está en aumento (el 15,04 %).¹

Es importante dar a conocer las recomendaciones sobre el uso de pantallas realizadas por la Sociedad Argentina de Pediatría y la Academia Americana de Pediatría, que desaconsejan la exposición antes de los dos años y limitan su uso a una hora diaria en niños de dos a cinco años, además de indagar en las consultas sobre la presencia de preocupación parental con respecto al desarrollo del niño.^{2,3} El hallazgo en las consultas de preocupación parental acerca del desarrollo del niño es un indicador de riesgo (el 80 % de probabilidad de presentar una alteración).^{4,5}

En un trabajo reciente, se recomienda brindar asesoramiento a las familias, junto con la evidencia más sólida sobre los impactos a largo plazo

a. Institución Obra Social Empleados de Comercio, Policonsultorios Medrano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Silvina B. Pedrouzo:
silvipedrouzo@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 21-1-2020
Aceptado: 26-5-2020

del uso de la tecnología en los niños pequeños.⁶ Es aconsejable también la promoción de hábitos, como el juego al aire libre, la lectura de cuentos, los juegos con pares y con juguetes didácticos, que estimulan sus habilidades e imaginación. Un trabajo realizado en nuestro país afirma que las madres con estudios superiores dedican más tiempo a la lectura con sus hijos.⁷

En oportunidades, el niño pequeño se encuentra solo frente a una pantalla y reemplaza el tiempo de juego necesario para representar, explorar, vincularse con los demás y con el mundo que los rodea. El intercambio en el juego entre padres e hijos puede estar influenciado por su propio apego a las pantallas.

OBJETIVO

Evaluar el uso de pantallas en los niños menores de cuatro años y su relación con la presencia de preocupación parental por el desarrollo psicomotor en las áreas motora, del lenguaje, cognitiva y personal social.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio transversal a través de encuestas anónimas realizadas y administradas por los autores a padre y/o madre acompañante de uno o más niños de 18 meses a 3 años, 11 meses y 29 días, citados a control de salud por Consultorios Externos de la Obra Social de Empleados de Comercio, Sede Medrano, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Período de febrero a mayo de 2018, muestreo consecutivo.

La encuesta se realizó con el consentimiento verbal previo y una explicación breve sobre el desarrollo psicomotor en las áreas motora, personal social, del lenguaje, cognitiva y las características de juegos y videos didácticos/educativos (se llamaron juegos interactivos aquellos que provocaban reacciones basadas en sus propias acciones, con avance de complejidad y que promovían la atención conjunta, que era la habilidad de poder interactuar con otros y también de dirigir la acción hacia un objeto necesaria para el inicio de la comunicación; videos de contenido educativo: canciones, historias sobre animales, oficios, etcétera).

El estudio fue aprobado por Coordinación de Docencia y Autoridades de Pediatría de la Institución para su realización y publicación. Se realizaron veinte encuestas piloto en los días previos a madres y/o padres, y se corrigieron errores (véase el *Anexo*: encuesta en formato electrónico).

La población encuestada accedía a servicios de salud en la obra social a través de un empleo y tenía cubiertas las necesidades básicas (alimentación, vivienda, cloacas y agua potable). Tenían acceso, al menos, a un dispositivo tecnológico en sus hogares.

Se utilizaron los programas *Google Sheet*, para la normalización de datos y el armado de gráficos, lenguaje de programación *Python* con librerías *Panda*, *Numpy* y *Pyplot*, para manipulación de datos y gráficos, y *Epi Info* (7.1.4.0) para cálculos estadísticos. El cálculo estadístico de la muestra realizado arrojó 149 encuestas necesarias en la población estudiada, con un nivel de confianza del 95 %, para una prevalencia estimada de uso de dispositivos del 50 %.

Variables analizadas: edad del niño (meses), sexo del niño (femenino, masculino), tiempo de uso (horas). Valores cualitativos dicotómicos (sí, no) fueron utilizados para evaluar asistencia al jardín; uso de computadora, tableta, *smartphone*, televisión; uso de videos o juegos; uso antes de dormir de algún dispositivo; encendido de la televisión durante las comidas principales, otras actividades. Tipo de videos y juegos utilizados: didácticos y no didácticos; uso acompañado (sí, no, a veces), cuidador del niño (padre, madre, ambos padres, niñera, otros). Preocupación parental por el desarrollo psicomotor: sí, no, ¿cuál? Opinión parental sobre el uso y efectos en el desarrollo psicomotor: beneficioso o perjudicial (sí, no).

Las variables cualitativas dicotómicas para su análisis estadístico se discretizaron en valores 0 y 1; las variables numéricas se analizaron comparando sus medias y desvío estándar (DE). Se realizó la segmentación por edad y sexo para medir el impacto. Para determinar la validez de hipótesis en relaciones de dos variables, se utilizó el valor de *p*.

RESULTADOS

Se realizaron 150 encuestas en forma consecutiva; no hubo rechazos. Participaron 28 padres de niños de 18 meses a 23 meses y 29 días (el 18,7 %) y 122 padres de niños mayores de 2 años hasta 3 años, 11 meses y 29 días (el 81,3 %). Del total, 83 (el 55,3 %) correspondieron a padres de niños, y 67 (el 44,7 %), a padres de niñas. Asistía al jardín el 86 %.

El 100 % de los niños usaba alguno de estos dispositivos en forma combinada. Los más utilizados eran televisión en el 98 % (147

niños), *smartphone* en el 80 % (120 niños), tableta en el 52,7 % (79 niños) y computadora en el 24 % (36 niños). El promedio diario de uso de pantallas en la población analizada fue de 2,25 horas al día ($M = 2,25$; DE : el 1,2 %; intervalo de confianza $-IC- = 2,05-2,45$ horas).

Los resultados sobre la cantidad de horas de exposición diaria por sexo y por edad se exponen en la *Figura 1*. La *Figura 2* muestra los hallazgos sobre la calidad de los contenidos de juegos y videos utilizados.

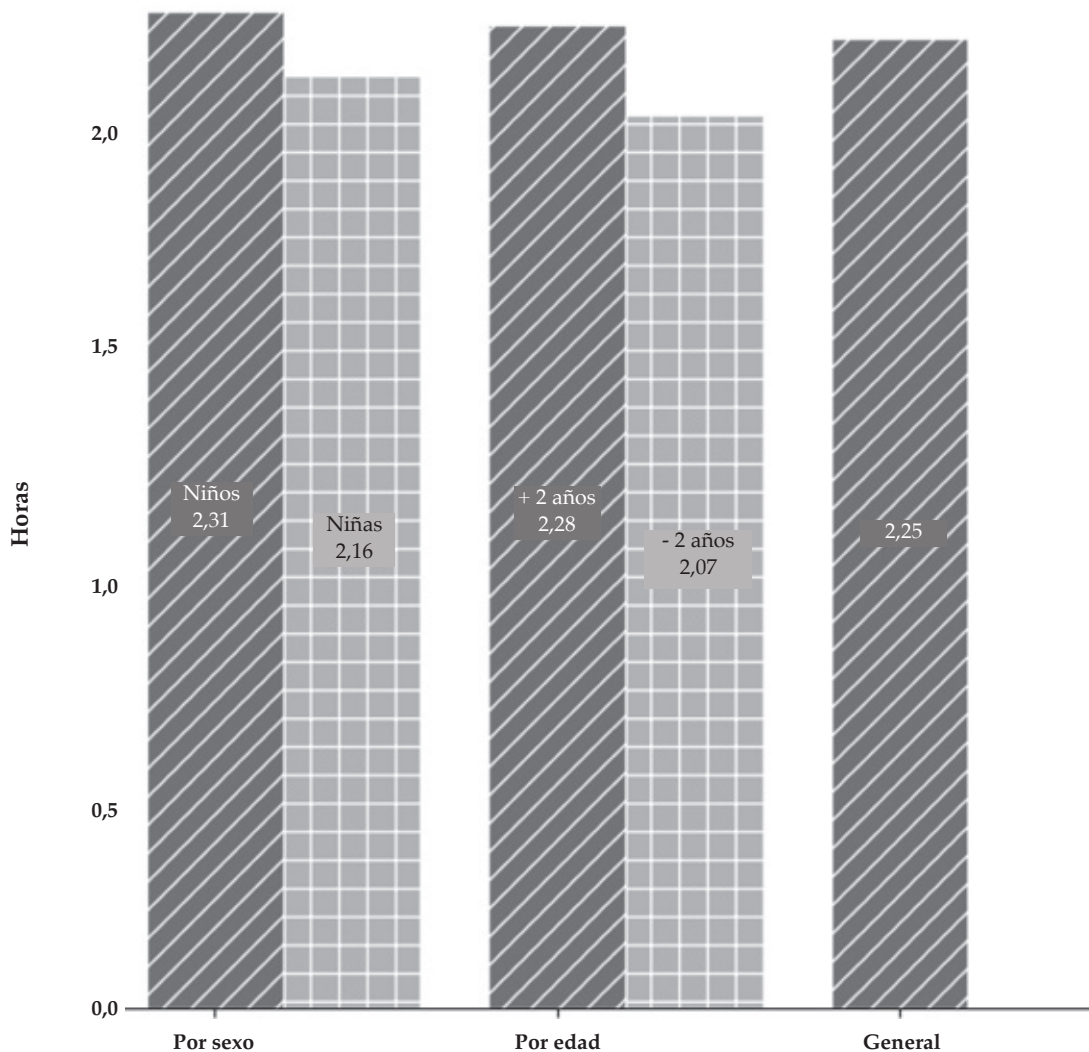
Sobre la utilización de, al menos, un formato de juegos o videos: didácticos de tipo educativo e interactivo en 113 niños (el 75,3 %) y utilización de, al menos, un formato no didáctico en 114 niños

(el 76 %). Supervisión frente a la exposición a juegos y videos: 74 niños (el 49,3 %) con supervisión; 22 niños (el 14,7 %) sin supervisión; 40 niños (el 26,7 %), a veces, con supervisión; 14 niños (el 9,3 %) no utilizaban.

Con respecto a la exposición en relación con la alimentación y con el sueño: televisión encendida durante las comidas principales en 90 niños (el 60 %) y uso de dispositivos antes de dormir en 60 niños (el 40 %). De acuerdo con el cuidador durante el día: 94 niños (el 62,7 %), al cuidado de su mamá; 38 niños (el 25,3 %), de ambos padres, y 18 niños (el 12 %), de niñeras y otros.

Acerca de la preocupación parental sobre el desarrollo psicomotor: 123 no manifestaban

FIGURA 1. Tiempo de exposición en horas en relación a sexo y edad ($n = 150$)



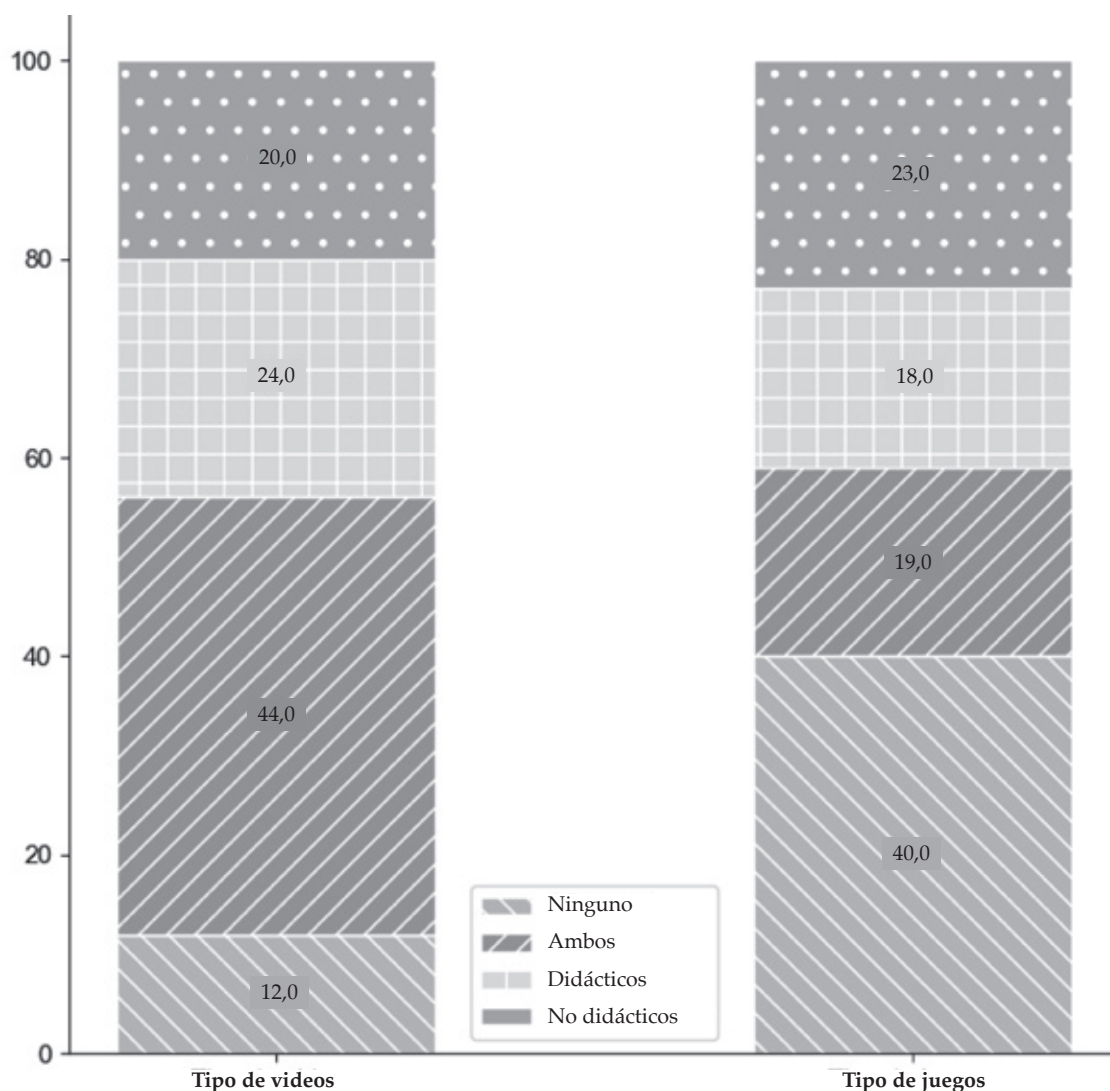
(el 82 %), 13 presentaban preocupación sobre el lenguaje (el 8,7 %) y 14 referían preocupación por falta de atención (el 9,3 %); las dos últimas afirmaciones coincidieron con mayor exposición (2,92 horas/día; $p = 0,0024$). Con respecto a la opinión parental sobre el uso de pantallas y efectos en el desarrollo psicomotor: 78 (el 52 %) lo consideraban beneficioso; 18 (el 12 %) no lo consideraban beneficioso ni perjudicial; 38 (el 25,3 %) lo consideraba perjudicial, y 16 (el 10,7 %), perjudicial dependiente del uso excesivo, ya que respondían afirmativamente las dos opciones beneficioso y perjudicial. Las dos últimas opiniones parentales (perjudicial y

perjudicial por uso excesivo) incluyeron a 54 niños (el 36 %) y representaron a los niños con menor tiempo de exposición (1,8 horas por día; $p = 0,0023$).

DISCUSIÓN

La relación que los niños desde pequeños pueden establecer con la tecnología y los efectos que pueden ejercer sobre su desarrollo son, actualmente, temas de debate que atraviesan desde el ámbito privado hasta las políticas públicas. Las nuevas generaciones pertenecen a un ecosistema cultural, un entorno tecnológico (nativos digitales) en el que el límite entre el

FIGURA 2. Utilización de videos y juegos didácticos y no didácticos (n= 150)



mundo real y el virtual es cada vez más difuso. En este contexto, los niños se apropian de las tecnologías a partir de un proceso de inmersión cultural.^{8,9}

Con respecto a las recomendaciones, la Sociedad Argentina de Pediatría y la Academia Americana de Pediatría proponen no exponer a los niños a las pantallas antes de los 18 meses debido a la inmadurez del desarrollo y la dependencia de la interacción con el adulto para decodificar los estímulos; en los niños menores de 18 meses hasta los dos años, solo recomiendan aplicaciones de video en tiempo real para comunicarse con familiares. En caso de exposición a partir de los 18 meses, deben ser acompañados para la selección e interpretación de contenidos, debido a la evidencia limitada de efectos beneficiosos a estas edades y al reemplazo de otras actividades que estimulan el desarrollo infantil.

Las recomendaciones para los niños entre los dos y los cinco años de edad limitan el uso de dispositivos a una hora diaria con fines educativos; mayor tiempo de exposición puede asociarse a problemas del desarrollo. También desaconsejan la utilización de dispositivos antes de dormir por la asociación con alteraciones del sueño (supresión de melatonina endógena producida por la luz emitida) y durante las comidas principales porque puede asociarse a obesidad (exposición a publicidades de alimentos y disminución de atención a señales de saciedad).^{2,3}

En nuestro estudio, el tiempo promedio de exposición fue de 2,25 horas al día, que excedió las recomendaciones vigentes y desplazó otras actividades. La supervisión de contenidos se registró en menos de la mitad de los casos y tampoco se cumplió la limitación del uso previo al sueño y durante las comidas principales.

Un trabajo reciente realizado en nuestro país describió la discordancia entre las recomendaciones vigentes sobre el uso de pantallas y su uso real. Por este motivo, sugirió a los profesionales brindar asesoramiento a las familias, junto con una evidencia más sólida sobre el impacto del uso a largo plazo.⁶

Según la Encuesta Nacional de Consumos Culturales y Entorno Digital desarrollada en 2017 sobre hábitos y consumos culturales realizada a mayores de trece años, el 95,3 % miraba televisión, en un promedio de 3,5 horas diarias.¹⁰ Con respecto al acceso a internet, a través de *smartphones* en el 76 %. El acceso con

computadoras era del 57,1 % y, con tabletas, del 13,4 %. Estos datos fueron comparables a los resultados obtenidos en niños pequeños en nuestro estudio.

En el Informe Técnico de Ciencia y Tecnología del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) del año 2017, de la Encuesta Permanente de Hogares en nuestro país, sobre las características de acceso a la tecnología en los hogares y su uso en la población mayor de cuatro años, el 81,2 % utilizaba *smartphone* y, en nuestro trabajo, un 80 %, dato relevante ya que nuestra población incluyó a niños menores de esa edad.¹¹

En la adaptación de la Encuesta Nacional de 2013 de Common Sense Media, realizada en Pensilvania, que incluyó a 350 niños de 6 meses a 4 años de edad, se reveló la presencia de televisión en el 97 % de los hogares, de tabletas en el 83 %, de *smartphones* en el 77 % y de computadoras en el 58 %.¹² El uso de dispositivos móviles fue del 96,6 % y la edad de comienzo fue antes del año en un 43,5 %. Esta población fue más cercana en edad a la nuestra y sus resultados fueron similares.

En un trabajo de cohorte realizado en Sidney, que incluyó a 500 niños, se registró, a los 18 meses, un tiempo de exposición mayor de dos horas diarias en el 40 %, dato semejante a los resultados obtenidos en nuestro trabajo.¹³ A los dos años, un niño poseía la capacidad de desbloquear, deslizar e interactuar con intención en dispositivos de pantalla táctil (según una encuesta realizada a padres de 82 niños de 12 meses a 3 años).¹⁴

La Academia Americana de Pediatría ha desarrollado una estrategia *online* que brinda asesoramiento a las familias acerca del consumo mediático de acuerdo con la edad del niño.¹⁵ Las características principales de un formato didáctico son la interactividad que provoca reacciones en el niño basadas en sus propias acciones, adaptado por edades y preferencias, avance de complejidad a medida que adquiere estrategias y promoción de atención conjunta.¹⁶ De acuerdo con la calidad de videos y juegos utilizados en dispositivos, tres cuartos de nuestra población está expuesta, al menos, a un formato no didáctico.

Los datos obtenidos en el trabajo permiten inferir que, cuando los padres consideran que la introducción temprana al uso de pantallas tiene un efecto perjudicial en el desarrollo, son más restrictivos en la cantidad promedio de exposición (1,8 horas diarias frente al promedio de 2,25 horas diarias). Asimismo, se observa que los padres cuyos niños presentan mayor

exposición promedio (2,92 horas diarias) son aquellos que manifestaron preocupación en relación con las alteraciones en el desarrollo psicomotor de sus hijos.

El hallazgo de preocupación parental acerca del desarrollo psicomotor del niño es un indicador de riesgo. Hay un 80 % de probabilidades de que existan alteraciones, requiere realizar una evaluación clínica detallada, la aplicación de pruebas estandarizadas de *screening* y, si es necesario, pruebas diagnósticas y/o exámenes complementarios para lograr una intervención oportuna.^{4,5} Cabe señalar que el uso de tecnología de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría contribuye a estimular el aprendizaje a través del uso de aplicaciones didácticas y lectura de *e-books*.²

Como fortalezas, los resultados son comparables a la Encuesta Nacional de Consumos Culturales y Entorno Digital del año 2017,¹⁰ Informe Técnico de Ciencia y Tecnología del INDEC de 2017,¹¹ adaptación de la Encuesta Nacional 2013 de Common Sense Media,¹² y refuerzan la necesidad del trabajo conjunto con los padres en el abordaje de esta problemática en las consultas. Se observa como debilidad que la distribución etaria de la muestra no es homogénea, ya que es mayor la proporción de padres de niños de 2 a 3 años, 11 meses y 29 días que la de padres de niños de 18 meses a 23 meses y 29 días.

Una reflexión según Winnicott: el juego es una experiencia que siempre es creadora para el niño. En el juego, pueden crear, usar toda su personalidad y llegar a descubrir su persona al mostrarse como creadores.¹⁷

CONCLUSIONES

El 100 % de los niños usa alguno de los dispositivos en forma combinada. De acuerdo con los resultados, se ha observado que la preocupación parental por las alteraciones del desarrollo psicomotor se hace presente cuando los niños pequeños están expuestos a la tecnología fuera de las recomendaciones vigentes por edades. ■

REFERENCIAS

- Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, et al. Trends in the Prevalence of Developmental Disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*. 2011; 127(6):1034-42.
- Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación de la Sociedad Argentina de Pediatría. Bebés, niños, adolescentes y pantallas: ¿qué hay de nuevo? *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(4):404-8.
- Council on Communications and Media. Media and Young minds. *Pediatrics*. 2016; 138(5):e20162591.
- Delahunty C. Developmental delays and autism: screening and surveillance. *Cleve Clin J Med*. 2015; 82(11 Suppl 1): S29-32.
- Comité de Crecimiento y Desarrollo de la Sociedad Argentina de Pediatría. Guía para el seguimiento del desarrollo infantil en la práctica pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(Supl 3):s53-62.
- Melamud A, Waisman I. Pantallas: discordancias entre las recomendaciones y el uso real. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(5):349-51.
- Waisman I, Hidalgo E, Rossi M. Uso de pantallas en niños pequeños en una ciudad de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):e186-95.
- Necuzzi C. Los modos de aprendizaje en entornos tecnológicos. En: Necuzzi C. *Estado del arte sobre el desarrollo cognitivo involucrado en los procesos de aprendizaje y enseñanza con integración de las TIC*. Buenos Aires: UNICEF; 2013:86-88. [Acceso: 5 de febrero de 2018]. Disponible en: https://campuseducativo.santafe.edu.ar/wp-content/uploads/adjuntos/recursos/20160719202258Estado_arte_desarrollo_cognitivo.pdf.
- Kelly V. Primera Infancia frente a las pantallas: de fenómeno social a asunto de estado. Cuaderno SITEAL. Buenos Aires: IPE.UNESCO; 2016. [Acceso: 5 de febrero de 2018]. Disponible en: http://www.tic.siteal.iipe.unesco.org/sites/default/files/stic_publicacion_files/tic_cuaderno_pantallas.pdf.
- Catalano F, Kunst M, Mancinelli E, Pérez L, et al. ¿Qué miramos? ¿Qué leemos? ¿Qué hacemos en internet? En: *Encuesta Nacional de Consumos Culturales 2017*. Buenos Aires: SINCA. Ministerio de Cultura; 2017; 15-34. [Acceso: 5 de febrero de 2018]. Disponible en: https://www.cultura.gov.ar/media/uploads/encc_2017_informe_general.pdf.
- Villelli M, Paoloni P, Duclós S. Acceso y uso de tecnologías de la información y la comunicación. EPH. Cuarto trimestre 2017. *Ciencia y Tecnología*. 2018;2(1):3. [Acceso: 11 junio de 2018]. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/uploads/informesdeprensa/mautic_05_18.pdf.
- Kabali HK, Irigoyen MM, Nunez-Davis R, Budacki JG, et al. Exposure and use of mobile media devices by young children. *Pediatrics*. 2015; 136(6):1044-50.
- Chandra M, Jalaludin B, Woolfender S, Descallar J, et al. Screen time of infants in Sydney, Australia: a birth cohort study. *BMJ Open*. 2016; 6(10):e012342.
- Ahearn C, Dilworth S, Rollings R, Livingstone V, et al. Touch-screen technology usage in toddlers. *Arch Dis Child*. 2016; 101(2):181-3.
- American Academy of Pediatrics. Plan para el consumo mediático de su familia. Illinois, 2016. [Acceso: 5 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.healthychildren.org/spanish/media/paginas/default.aspx>.
- Goldfarb G. Bebés, niños, adolescentes y pantallas. En Sociedad Argentina de Pediatría. *PRONAP*. 2016; 3(4):123-38.
- Winnicott, D. *Realidad y juego*. 2.ª ed. Barcelona: Gedisa; 1971.

ANEXO

Encuesta

1. Sexo del niño: FEMENINO/MASCULINO.
2. Edad en meses:
3. ¿Usa el niño computadora?: SÍ/NO.
4. ¿Usa el niño tableta?: SÍ/NO.
5. ¿Usa el niño celular?: SÍ/NO.
6. ¿Para ver videos?: SÍ/NO.
7. ¿Videos didácticos/educativos?: SÍ/NO/A VECES.
8. ¿Videos no didácticos?: SÍ/NO/A VECES.
9. ¿Para usar juegos?: SÍ/NO.
10. ¿Juegos didácticos/educativos?: SÍ/NO/A VECES.
11. ¿Juegos no didácticos?: SÍ/NO/A VECES.
12. ¿Los usa solo?: SÍ/NO.
13. ¿Los usa acompañado de un adulto?: SÍ/NO/A VECES.
14. ¿Los usa antes de dormir?: SÍ/NO.
15. ¿Mira televisión?: SÍ/NO.
16. ¿Mira dibujos animados?: SÍ/NO.
17. ¿Otros?: SÍ/NO.
18. En el horario de las comidas principales, como almuerzo y cena, ¿está la televisión encendida?: SÍ/NO.
19. ¿Tiene televisión en la habitación?: SÍ/NO.
20. ¿Usa juguetes didácticos no tecnológicos, como masas, bloques, rompecabezas, otros?: SÍ/NO.
21. ¿Le leen cuentos?: SÍ/NO.
22. ¿Juega con niños de su edad?: SÍ/NO.
23. ¿Juega con los padres?: SÍ/NO.
24. ¿Concurre al jardín?: SÍ/NO.
25. ¿Quién es el cuidador durante el día?: Madre/padre/ambos/niñera/otros.
26. ¿Juega al aire libre?: SÍ/NO.
27. ¿Cuántas horas dedica en total en el día al uso de celular, tableta, computadora y/o televisión?
28. ¿Considera que el uso de tecnología favorece el desarrollo psicomotor de su hijo?: SÍ/NO.
29. ¿Considera que el uso de tecnología perjudica el desarrollo psicomotor de su hijo?: SÍ/NO.
30. ¿Tiene usted alguna preocupación sobre el desarrollo psicomotor de su hijo?:
SÍ/NO
¿CUÁL ES?

Screen use among young children and parental concern

Silvina B. Pedrouzo, M.D.^a, Valeria Peskins, M.D.^a, Ana M. Garbocci, M.D.^a, Sergio G. Sastre, M.D.^a and Jorge Wasserman, M.D.^a

Collaborators: Laura Krynski, M.D., and Víctor D. Podberzski, Engineer

ABSTRACT

Introduction. An excessive technology use among young children is a cause for concern in pediatric practice.

Objective. To assess screen use among children < 4 years old and its relation to parental concern about psychomotor development regarding motor, language, cognitive, and personal-social skills.

Population and methods. Survey administered to mothers and/or fathers of children aged ≥ 18 months and < 4 years seen at the outpatient office between February and May 2018. Descriptive, cross-sectional study.

Results. A total of 150 surveys were completed. Combined device use in 100 %: TV, 98 %; smartphones, 80 %; tablets, 52.7 %; computers, 24 %. Average use: 2.25 h/day across all ages (standard deviation: 1.2). Use and quality: games, 60 % (non-educational, 23 %); videos, 88 % (non-educational, 20 %). Parental concern about development: 82 % had no concerns; 8.7 % was concerned about language; 9.3 %, about attention deficit; the latter two were consistent with a longer exposure time: 2.92 h/day ($p = 0.0024$). Parental opinion about use and effects on development: 52 %, beneficial; 12 %, no effect; 25.3 %, harmful; and 10.7 %, harmful due to excessive use; the latter two were consistent with a shorter exposure time: 1.8 h/day ($p = 0.0023$).

Conclusions. The 100 % of children use devices in combination. Parental concern about psychomotor development is expressed when exposure exceeds the current recommendations for age.

Key words: media, mobile devices, child, parents, awareness.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.393>

To cite: Pedrouzo SB, Peskins V, Garbocci AM, Sastre SG, Wasserman J. Screen use among young children and parental concern. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):393-398.

a. Trade Workers Union Health Insurance Institution, Medrano Clinic, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address: Silvina B. Pedrouzo, M.D.: silvipedrouzo@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 1-21-2020
Accepted: 5-26-2020

INTRODUCTION

An excessive use of technology among children younger than 4 years, unsupervised exposure to devices, and potential negative effects on psychomotor development are a cause for concern in pediatric practice. According to Wernicke, the psychomotor development of a child is an evolutionary phenomenon of continuous, progressive skill acquisition, including language, cognitive, motor, social interaction, and behavioral skills, all of which are the product of an interaction between genetic and environmental factors (such as technology use). For this reason, it is critical that, during office visits, pediatricians discuss screen use at an early age and its potential relation to developmental disorders, whose prevalence is increasing (15.04 %).¹

It is important to convey the recommendations on screen use made by the *Sociedad Argentina de Pediatría* and the American Academy of Pediatrics, which advise against screen exposure before 2 years old and to limit its use to 1 hour per day in children aged 2-5 years. Also, during office visits, pediatricians should query about parental concern in relation to child development.^{2,3} A finding of parental concern about child development is a risk indicator (80 % of probability of having a disorder).^{4,5}

In a recent study, the recommendation was to provide family counseling, in addition to a stronger evidence about the long-term impact of technology use among young children.⁶ It is also advisable

to promote habits that stimulate children's skills and imagination, e.g., playing outdoors, reading stories, playing with educational toys and with peers. An Argentine study stated that mothers who had completed higher education devote more time to reading to their children.⁷

Sometimes, a young child is left alone using a screen and the playtime necessary to imagine, explore, and bond with others and with the world around them is replaced. The exchange between parents and children during playtime may be influenced by their own attachment to screens.

OBJECTIVE

To assess screen use among children younger than 4 years and its relation to parental concern about psychomotor development regarding motor, language, cognitive, and personal-social skills.

POPULATION AND METHODS

This was a cross-sectional study conducted using anonymous surveys administered by the authors to the mother and/or father of children aged between 18 months and 3 years, 11 months, 29 days who had a health checkup appointment at the outpatient clinic of the Trade Workers Union Health Insurance Institution, Medrano Clinic, in the Autonomous City of Buenos Aires (CABA). The study period was from February to May 2018, and participants were selected by consecutive sampling.

The survey was administered upon obtaining a verbal consent and giving a brief explanation about psychomotor development and motor, personal-social, language, and cognitive skills, and the characteristics of educational games and videos (interactive games were defined as those that triggered reactions based on their own actions, had an advanced complexity and promoted joint attention, which entailed the ability to interact with other people and also focus on an object to start a communication; educational videos: songs, stories about animals, jobs, etc.).

The study conduct and publication were approved by the site's Teaching Board and the authorities of the Department of Pediatrics. Twenty pilot surveys were administered to mothers and/or fathers a few days in advance and errors were corrected (see *Annex: Survey*).

The surveyed population accessed health services through a health plan funded by a labor union and met basic needs (food, housing, sewer system, and drinking water). They also had access to at least one technological device at home.

Google Sheets was used to standardize and plot data; Python, together with Pandas, Numpy, and Pyplot libraries, were used to handle data and plots; and the Epi Info (7.1.4.0) software was used to perform statistical calculations. According to the sample statistical calculation, 149 surveys were required in the studied population, with a 95 % confidence level for an estimated 50 % prevalence of device use.

Studied outcome measures: child's age (months), child's sex (female, male), use time (hours). Dichotomous qualitative values (yes, no) were used to assess daycare attendance; computer, tablet, smartphone, TV use; video or game use; bedtime use; TV on during lunch or dinner; and other activities. Type of videos and games used: educational and non-educational; accompanied use (yes, no, sometimes), caregiver (father, mother, both parents, baby-sitter, other). Parental concern about psychomotor development: yes, no, what about. Parental opinions about use and effects on psychomotor development: beneficial or harmful (yes, no).

Dichotomous qualitative outcome measures were discretized into 0 and 1 for analysis; numerical outcome measures were analyzed by comparing mean and standard deviation (SD) values. Participants were segmented by age and sex to measure impact. The *p* value was used to establish the validity of hypotheses in relation to two outcome measures.

RESULTS

A total of 150 surveys were administered consecutively; no one refused to participate. Twenty-eight parents of children aged between 18 months and 23 months, 29 days (18.7 %), and 122 parents of children aged between 2 years and 3 years, 11 months, 29 days (81.3 %) participated. Among all parents, 83 (55.3 %) had a boy and 67 (44.7 %), a girl. Eighty-six percent of children attended daycare.

One-hundred percent of children used some of these devices in combination. The most commonly used devices were TV in 98 % (147 children), smartphone in 80 % (120 children), tablet in 52.7 % (79 children), and computer in 24 % (36 children). The daily average screen use in the studied population was 2.25 hours per day (M = 2.25; SD: 1.2 %; confidence interval [CI] = 2.05-2.45 hours).

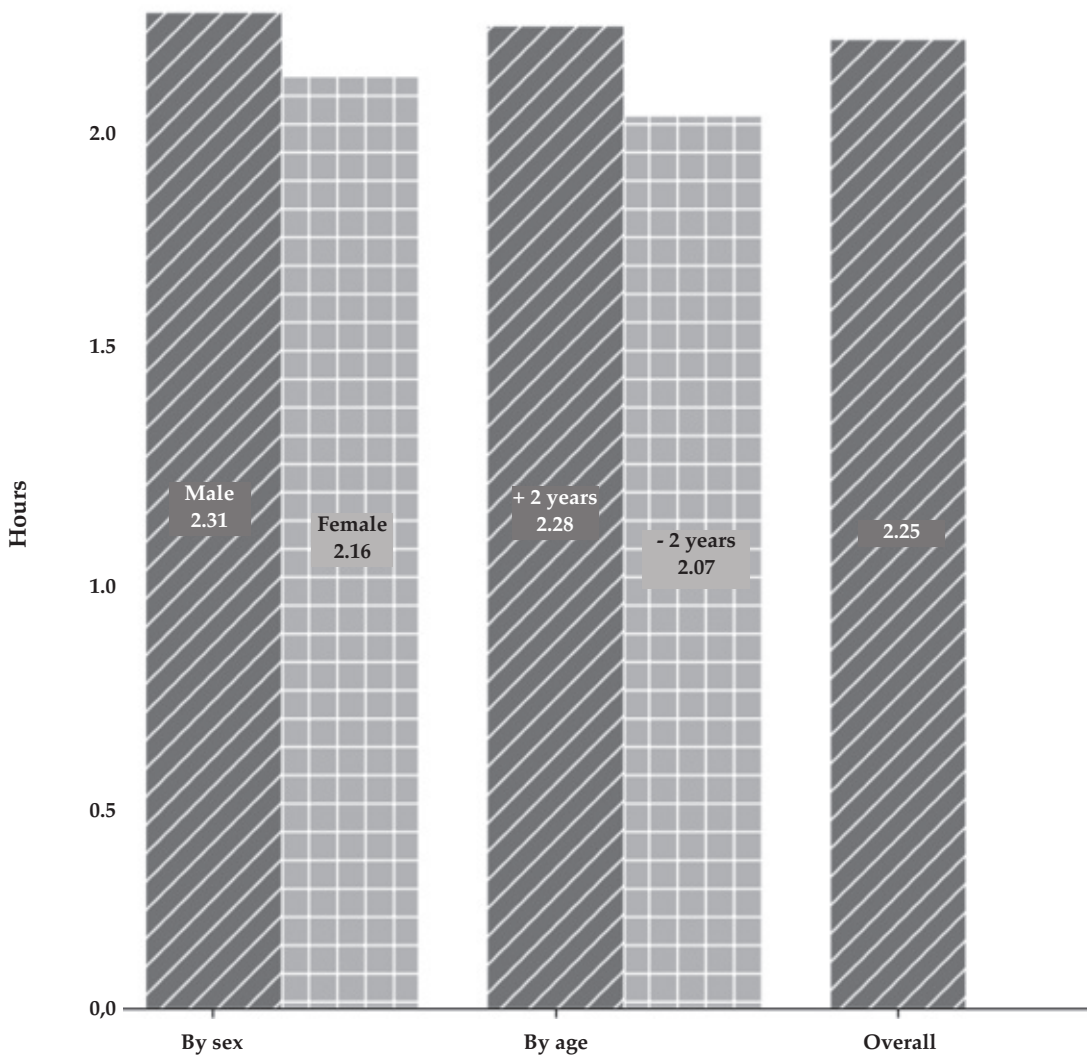
Figure 1 shows the number of hours of daily exposure by sex and age. *Figure 2* shows the findings about the quality of games and videos content.

In relation to the use of at least one video or game format, it was observed that 113 children (75.3 %) used educational and interactive videos and games, and 114 children (76 %), non-educational ones. Supervision during exposure to videos and games: 74 children (49.3 %) were supervised; 22 (14.7 %) were unsupervised; 40 (26.7 %) were sometimes supervised; and 14 (9.3 %) did not use any.

Exposure in relation to food and sleep: the TV was on during the main meals in 90 children (60 %), and 60 (40 %) used devices before going to bed. Child caregiver during the day: 94 children (62.7 %) were looked after by their mother; 38 (25.3 %), by both parents; and 18 (12 %), by baby-sitters and others.

Parental concern about psychomotor development: 123 parents (82 %) did not express any concern; 13 (8.7 %) were concerned about language; and 14 (9.3 %) were concerned about attention deficit. The two latter statements were consistent with a longer exposure time (2.92 hours/day; $p = 0.0024$). Parental opinion about screen use and its effects on psychomotor development: 78 parents (52 %) considered it beneficial; 18 (12 %) did not consider it beneficial or harmful; 38 (25.3 %) considered it harmful; and 16 (10.7 %) thought it was harmful if use was excessive because they answered yes to both options (beneficial and harmful). The two latter parental opinions (harmful and harmful due to

FIGURE 1. Exposure duration in hours in relation to sex and age (n = 150)



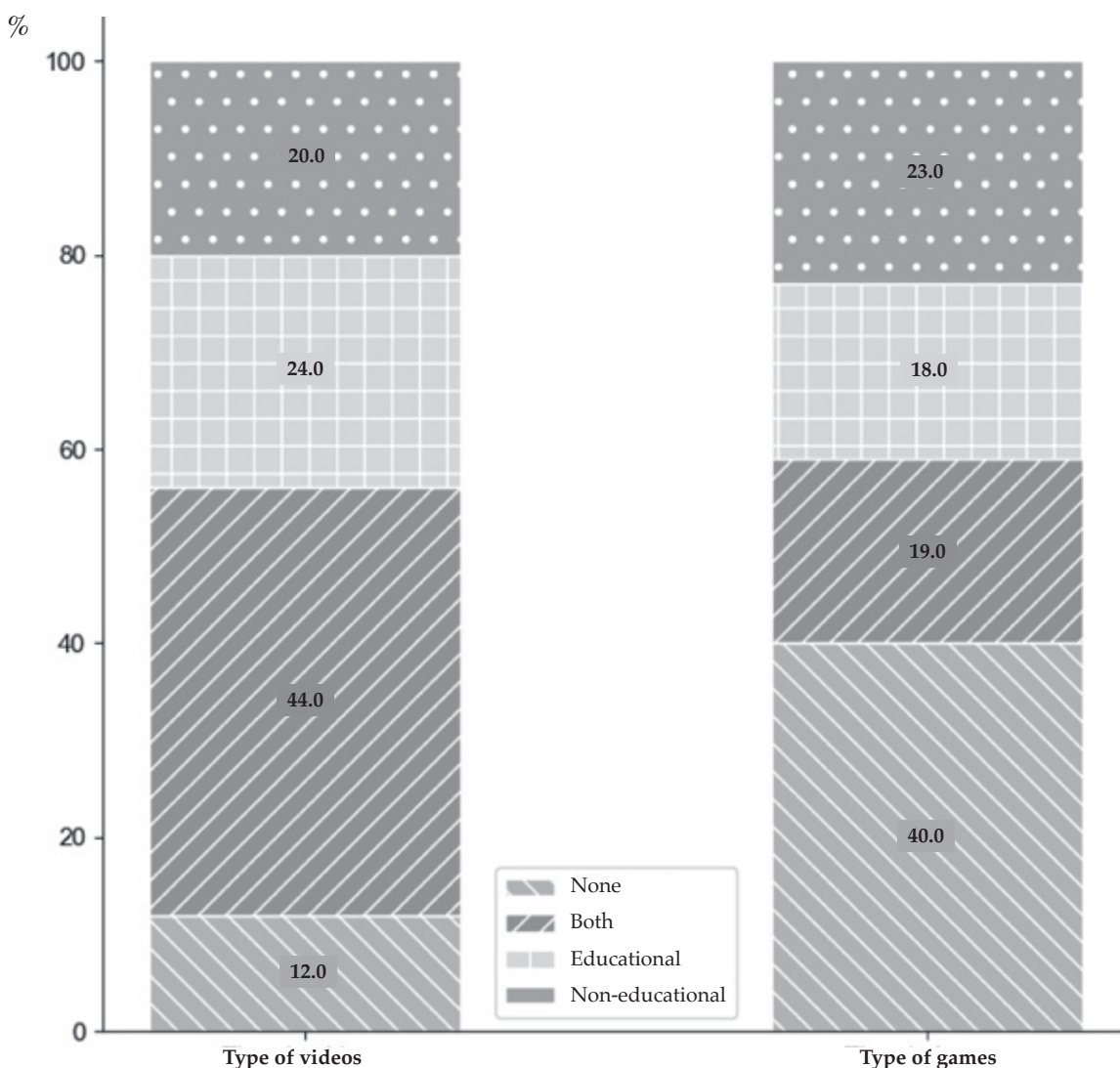
excessive use) included 54 children (36 %) and accounted for those who had a shorter exposure time (1.8 hours/day; $p = 0.0023$).

DISCUSSION

The relation that children may establish with technology from an early age and the effects it may have on their development are currently being discussed both in the private setting and in public policies. The new generations are part of a cultural ecosystem, a technological environment (digital natives) where the boundaries between the real and the virtual worlds are becoming more and more blurred. In this context, children make technologies their own based on a cultural immersion experience.^{8,9}

As part of the recommendations, the *Sociedad Argentina de Pediatría* and the American Academy of Pediatrics have proposed to avoid screen exposure in children younger than 18 months because of their immature development and their dependence on adult interactions to decode stimuli; for children younger than 18 months and up to 2 years, the only recommendation is to use applications for live communication with family members. In case of exposure as of 18 months old, children should be accompanied so they can select and interpret content because of the limited evidence of beneficial effects at this age and the replacement of other activities that stimulate child development.

FIGURE 2. Use of educational and non-educational videos and games (n = 150)



The recommendations for children between 2 and 5 years limit device use to 1 hour per day for educational purposes; a longer exposure may be associated with developmental problems. They also advise against device use before going to bed because it is associated with sleep disorders (light-induced suppression of endogenous melatonin production) and during the main meals because it may be associated with obesity (exposure to food and beverage advertisement and reduced attention to satiety signals).^{2,3}

In our study, the average exposure time was 2.25 hours per day, which exceeded the current recommendations and displaced other activities. Content supervision was observed in less than half of children, together with non-adherence to limitations on use before bedtime and during the main meals.

A recent Argentine study described the disagreement between current recommendations on screen use and actual use. For this reason, that study suggested that health care providers should offer family counseling and a stronger evidence about the long-term impact of screen use.⁶

According to the National Survey on Cultural Consumption and Digital Environment of 2017, which focused on cultural consumption and habits among individuals older than 13 years, 95.3 % of them watched TV for an average of 3.5 hours per day.¹⁰ Also, 76 % of them accessed the Internet through a smartphone; 57.1 %, through computers, and 13.4 %, through tablets. These data were similar to those obtained in young children in our study.

According to the 2017 Science and Technology Technical Report of the National Statistics and Censuses Institute of Argentina (Instituto Nacional de Estadística y Censos, INDEC), corresponding to the Permanent Survey of Households of Argentina, in relation to the characteristics of access to technology at home and its use in the population older than 4 years, 81.2 % used a smartphone; in our study, this corresponded to 80 %. Such information is relevant because our population included children younger than 4 years.¹¹

The adaptation of Common Sense Media's 2013 nationwide survey, conducted in Pennsylvania, which included 350 children aged between 6 months and 4 years, revealed the presence of TV in 97 % of households, tablets in 83 %, smartphones in 77 %, and computers in 58 %.¹² Mobile device use accounted for 96.6 % and the age at beginning was before 1 year old in

43.5 %. That population was closer in age to ours, and results were similar.

A cohort study conducted in Sydney, which included 500 children, recorded that exposure time at 18 months old was more than 2 hours per day in 40 % of children, consistent with the results of our study.¹³ At 2 years old, children had the ability to unlock, slide, and interact purposefully with touchscreen devices (according to a survey administered to the parents of 82 children aged between 12 months and 3 years).¹⁴

The American Academy of Pediatrics has developed an online strategy to provide family counseling about media consumption based on children's age.¹⁵ The main characteristics of an educational format include an interaction to trigger reactions in children based on their own actions, adapted by age and preferences, with progressive complexity as strategies are acquired and the promotion of joint attention.¹⁶ In relation to the quality of videos and games used in devices, three quarters of our population were exposed to at least one non-educational format.

The data of our study allow us to infer that when parents consider that the early introduction of screen use has a harmful effect on development, they tend to implement more restrictions in the average exposure time (1.8 versus 2.25 hours per day). Likewise, it was observed that the parents of children with a longer average exposure time (2.92 hours per day) are those who expressed concern about psychomotor development disorders in their children.

The finding of parental concern about psychomotor development is a risk indicator. The probability of actual alterations is 80 %, and such finding requires a detailed clinical assessment, the administration of standardized screening tests, and, if applicable, diagnostic and/or ancillary tests for a timely intervention.^{4,5} It is worth noting that technology use in accordance with the recommendations made by the *Sociedad Argentina de Pediatría* helps to encourage learning through educational applications and e-book reading.²

A strength of this study is that the results are similar to those obtained in the National Survey on Cultural Consumption and Digital Environment of 2017,¹⁰ the INDEC's Science and Technology Technical Report of 2017,¹¹ and the adaptation of Common Sense Media's 2013 nationwide survey,¹² and reinforce the need to work together with parents to approach this problem during office visits. A weakness of this study was that the age distribution of our sample

was not homogeneous because it included a greater proportion of parents of children aged between 2 years and 3 years, 11 months, 29 days than of children aged between 18 months and 23 months, 29 days.

As Winnicott has once reflected, playing is always a creative experience for children. In playing, they can create, use their whole personality, and even discover their self by representing themselves as creators.¹⁷

CONCLUSIONS

One-hundred percent of children use some of the devices in combination. Based on our results, parental concern about psychomotor development alterations arises when young children's exposure to technology exceeds the current recommendations for age. ■

REFERENCES

- Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, et al. Trends in the Prevalence of Developmental Disabilities in US Children, 1997-2008. *Pediatrics*. 2011; 127(6):1034-42.
- Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación de la Sociedad Argentina de Pediatría. Bebés, niños, adolescentes y pantallas: ¿qué hay de nuevo? *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(4):404-8.
- Council on Communications and Media. Media and Young minds. *Pediatrics*. 2016; 138(5):e20162591.
- Delahunty C. Developmental delays and autism: screening and surveillance. *Cleve Clin J Med*. 2015; 82(11 Suppl 1): S29-32.
- Comité de Crecimiento y Desarrollo de la Sociedad Argentina de Pediatría. Guía para el seguimiento del desarrollo infantil en la práctica pediátrica. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(Supl 3):s53-62.
- Melamud A, Waisman I. Pantallas: discordancias entre las recomendaciones y el uso real. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(5):349-51.
- Waisman I, Hidalgo E, Rossi M. Uso de pantallas en niños pequeños en una ciudad de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):e186-95.
- Necuzzi C. Los modos de aprendizaje en entornos tecnológicos. In: Necuzzi C. *Estado del arte sobre el desarrollo cognitivo involucrado en los procesos de aprendizaje y enseñanza con integración de las TIC*. Buenos Aires: UNICEF; 2013:86-88. [Accessed on: February 5th, 2018]. Available at: https://campuseducativo.santafe.edu.ar/wp-content/uploads/adjuntos/recursos/20160719202258Estado_arte_desarrollo_cognitivo.pdf.
- Kelly V. Primera Infancia frente a las pantallas: de fenómeno social a asunto de estado. Cuaderno SITEAL. Buenos Aires: IIPE.UNESCO; 2016. [Accessed on: February 5th, 2018]. Available at: http://www.tic.siteal.iipe.unesco.org/sites/default/files/stic_publicacion_files/tic_cuaderno_pantallas.pdf.
- Catalano F, Kunst M, Mancinelli E, Pérez L, et al. ¿Qué miramos? ¿Qué leemos? ¿Qué hacemos en internet? In: *Encuesta Nacional de Consumos Culturales 2017*. Buenos Aires: SINCA. Ministerio de Cultura; 2017; 15-34. [Accessed on: February 5th, 2018]. Available at: https://www.cultura.gov.ar/media/uploads/encc_2017_informe_general.pdf.
- Villelli M, Paoloni P, Duclós S. Acceso y uso de tecnologías de la información y la comunicación. EPH. Cuarto trimestre 2017. *Ciencia y Tecnología*. 2018;2(1):3. [Accessed on: June 11th, 2018]. Available at: https://www.indec.gov.ar/uploads/informesdeprensa/mautic_05_18.pdf.
- Kabali HK, Irigoyen MM, Nunez-Davis R, Budacki JG, et al. Exposure and use of mobile media devices by young children. *Pediatrics*. 2015; 136(6):1044-50.
- Chandra M, Jalaludin B, Woolfender S, Descallar J, et al. Screen time of infants in Sydney, Australia: a birth cohort study. *BMJ Open*. 2016; 6(10):e012342.
- Ahearne C, Dilworth S, Rollings R, Livingstone V, et al. Touch-screen technology usage in toddlers. *Arch Dis Child*. 2016; 101(2):181-3.
- American Academy of Pediatrics. Plan para el consumo mediático de su familia. Illinois, 2016. [Accessed on: February 5th, 2018]. Available at: <https://www.healthychildren.org/spanish/media/paginas/default.aspx>.
- Goldfarb G. Bebés, niños, adolescentes y pantallas. In Sociedad Argentina de Pediatría. *PRONAP*. 2016; 3(4):123-38.
- Winnicott, D. *Realidad y juego*. 2.nd ed. Barcelona: Gedisa; 1971.

ANNEX

Survey

1. Sex of the child: FEMALE/MALE
2. Age in months:
3. Does the child use a computer?: YES/NO
4. Does the child use a tablet?: YES/NO
5. Does the child use a mobile phone?: YES/NO
6. To watch videos?: YES/NO
7. To watch educational videos?: YES/NO/SOMETIMES
8. To watch non-educational videos?: YES/NO/SOMETIMES
9. To play games?: YES/NO
10. To play educational games?: YES/NO/SOMETIMES
11. To play non-educational games?: YES/NO/SOMETIMES
12. Does the child use the device on their own?: YES/NO
13. Does the child use the device with an adult?: YES/NO/SOMETIMES
14. Does the child use the device before going to bed?: YES/NO
15. Does the child watch TV?: YES/NO
16. Does the child watch cartoons?: YES/NO
17. Other?: YES/NO
18. During meal time, such as lunch and dinner, is the TV on?: YES/NO
19. Does the child have a TV in their bedroom?: YES/NO
20. Does the child use non-technological, educational toys, such as dough, building blocks, puzzles, etc.?: YES/NO
21. Does the child have stories read to them?: YES/NO
22. Does the child play with other kids their age?: YES/NO
23. Does the child play with their parents?: YES/NO
24. Does the child attend daycare?: YES/NO
25. Who looks after the child during the day?: Mother/father/both/baby-sitter/other caregiver
26. Does the child play outdoors?: YES/NO
27. How many hours in total does the child spend using a mobile phone, tablet, computer and/or TV?
28. Do you think using technology favors your child's psychomotor development?: YES/NO
29. Do you think using technology is harmful for your child's psychomotor development?: YES/NO
30. Do you have any concern about your child's psychomotor development?:
YES/NO
WHAT IS IT?

Utilidad de una escala de alerta temprana como predictor precoz de deterioro clínico en niños internados

Usefulness of an early warning score as an early predictor of clinical deterioration in hospitalized children

Dra. Magalí Elencwajg^a, Dr. Nicolás A. Grisolia^a, Dra. Claudia Meregalli^a,
Dra. Micaela A. Montecuco^a, Dra. María V. Montiel^a, Dra. Gabriela M. Rodríguez^a y
Dra. Carla C. Serviddio^a

RESUMEN

Introducción. La detección temprana del deterioro clínico en pacientes internados posibilita mejorar la calidad de atención médica. Las escalas *Pediatric Early Warning Score (PEWS)* predicen este deterioro dentro de las primeras 24 h de aplicadas. Estudios previos avalan estas herramientas.

Objetivo. Evaluar la utilidad de la escala *B-PEWS (Brighton PEWS)* para predecir el deterioro clínico en niños internados, en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires.

Población y métodos. Diseño de corte transversal. Incluyó todas las historias clínicas de pacientes de 1 mes a 18 años hospitalizados en áreas de hospitalización indiferenciada, desde el 1 de marzo al 31 de agosto de 2018. Variable de predicción: valor de *B-PEWS* (≤ 3 y ≥ 4 puntos). Variable de resultado: deterioro clínico dentro de las 24 horas. Análisis de variables categóricas mediante prueba de χ^2 y cálculo de valores de clivaje. Como medida de asociación, se usó riesgo relativo. Se realizó análisis de curva ROC y análisis de punto óptimo mediante índice de Youden, tomando la escala de manera continua.

Resultados. Se analizaron 518 historias clínicas. Cuarenta pacientes presentaron deterioro clínico; 37 con *B-PEWS* ≥ 4 , y 3 con *B-PEWS* ≤ 3 (RR 56,36; IC 95 %: 17,76-178,89; $p < 0,01$). Sensibilidad: el 92,5 %; especificidad: el 88,3 %; valor predictivo positivo: el 39,8 %; negativo: el 99,3 %; razón de verosimilitud positiva: 7,91; razón de verosimilitud negativa: 0,08. AUC: 0,94 (IC 95 %: 0,89-0,98).

Conclusión. La escala *B-PEWS* demostró ser útil para predecir el deterioro clínico en niños hospitalizados.

Palabras clave: puntuación de alerta temprana, niño, admisión del paciente, hospitalización.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.399>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.399>

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

Correspondencia:
Dr. Nicolás A. Grisolia:
nicolasarielgrisolia@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-3-2020
Aceptado: 1-6-2020

INTRODUCCIÓN

Los niños hospitalizados son susceptibles de presentar deterioro clínico durante su internación. Se ha descrito que presentan cambios fisiológicos y de conducta, horas antes de que esto suceda.¹⁻⁴

La detección temprana del deterioro clínico de los pacientes hospitalizados posibilita una mejora en la calidad de atención médica. Esto permite la evaluación precoz del paciente crítico para determinar oportunamente su ingreso a una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UTIP) o la realización de intervenciones mayores.¹⁻⁴

Con este fin, se han diseñado diferentes escalas *Pediatric Early Warning Score (PEWS)* que permiten la evaluación rápida de los pacientes. Una de ellas, desarrollada por Monaghan y col. en el hospital de Brighton en 2005, es la llamada Escala de Alerta Temprana Pediátrica de Brighton (por la sigla de su nombre en inglés: *B-PEWS*). Esta permite predecir el deterioro clínico basándose en tres aspectos: respiratorio, cardiovascular y conductual. En esta escala, cada elemento evaluado tiene un puntaje determinado, y se obtiene una suma total que puede variar entre 0 y 13 puntos. Existen estudios que sugieren que, mediante esta herramienta, es posible detectar el deterioro clínico de un paciente hasta 24 horas antes de que se haga evidente.^{1,5,6}

Cómo citar: Elencwajg M, Grisolia NA, Meregalli C, Montecuco MA, et al. Utilidad de una escala de alerta temprana como predictor precoz de deterioro clínico en niños internados. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):399-404.

Se han realizado múltiples estudios, tanto prospectivos como retrospectivos, que avalan el uso de esta herramienta a nivel internacional.^{1-4,6} Sin embargo, por no contar con evidencia publicada a nivel local, se plantea como objetivo de esta investigación evaluar la utilidad de la escala *B-PEWS* (*Brighton PEWS*) para predecir el deterioro clínico en niños internados, en el contexto de un hospital pediátrico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Este trabajo, observacional, con diseño de corte transversal, fue realizado desde el 1 de marzo al 31 de agosto del año 2018. Se incluyeron todas las historias clínicas de pacientes de 1 mes a 18 años de edad, con hospitalización en las salas de internación indiferenciada del Departamento de Medicina. Se excluyeron las historias clínicas de los pacientes trasladados desde otros servicios del Hospital y aquellas de pacientes con diagnóstico de cetoacidosis diabética.

La **variable de predicción** utilizada fue el valor de la escala *B-PEWS* al momento del ingreso, dicotomizada en un punto de corte mayor de 4 (cuatro) o igual (*Tabla 1*). La **variable de resultado** fue la presencia de deterioro clínico dentro de las 24 horas del ingreso (categórica dicotómica), definido por la aparición de uno o más de los siguientes parámetros:

- Interconsulta con la UTIP.
- Pase a la UTIP.
- Realización de una o más intervenciones mayores: reanimación cardiopulmonar (RCP) básica y/o avanzada, uso de dos o más expansiones con cristaloides (solución fisiológica -SF-) o coloides, infusión de sulfato de magnesio en crisis asmática (sulfato Mg), utilización de una cánula nasal de alto flujo (CAFO) en bronquiolitis, colocación de un tubo de avenamiento pleural (TAP).
- Fallecimiento.

Los investigadores revisaron el registro de la evolución durante las primeras 24 horas de internación, aplicando el puntaje, para capturar la variable de resultado por única vez. Vale aclarar que, al no ser, aún, una herramienta validada en el Hospital en el que se realizó el estudio, las conductas médicas tomadas durante el período de investigación se basaron en el criterio del equipo de salud y no en el resultado del puntaje.

Se realizó la descripción de las variables estudiadas, utilizando proporciones para variables categóricas y media con desvío estándar o mediana con intervalo intercuartílico (IIQ_{25-75}) (según el ajuste a normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov) para las variables continuas. Para comparar proporciones, se utilizó la prueba de χ^2 , calculando también valores de desempeño diagnóstico. Como medida de

TABLA 1. Escala Brighton Pediatric Early Warning Score (*B-PEWS*)

	0	1	2	3	Puntaje
Conducta	Jugando/ Apropiada.	Somnoliento.	Irritable.	Letárgico/confuso. Respuesta reducida al dolor.	
Cardiovascular	Rosado o relleno capilar de 1-2 segundos.	Palidez o relleno capilar de 3 segundos.	Gris o relleno capilar de 4 segundos. Taquicardia de 20 latidos por encima del límite superior para la edad.	Gris y reticulado o relleno capilar de 5 segundos o mayor. Taquicardia de 30 latidos por encima del límite superior para la edad o bradicardia.	
Respiratorio	Parámetros normales, sin retracción.	Mayor de 10 de los parámetros normales, uso de músculos accesorios, el 30 % de FiO_2 o 3 l/min O_2 .	Mayor de 20 de los parámetros normales, retracciones o el 40 % de FiO_2 o 6 l/min O_2 .	Menor de 5 de los parámetros normales con retracción, quejido, el 50 % de FiO_2 u 8 l/min O_2 .	

Se consideraron 2 puntos extra en el paciente con nebulizaciones dentro de los 15 minutos (incluidas las nebulizaciones continuas) y en el paciente posquirúrgico con vómitos persistentes.

Tomada de: "Sensitivity of the pediatric early warning score to identify patient deterioration".³

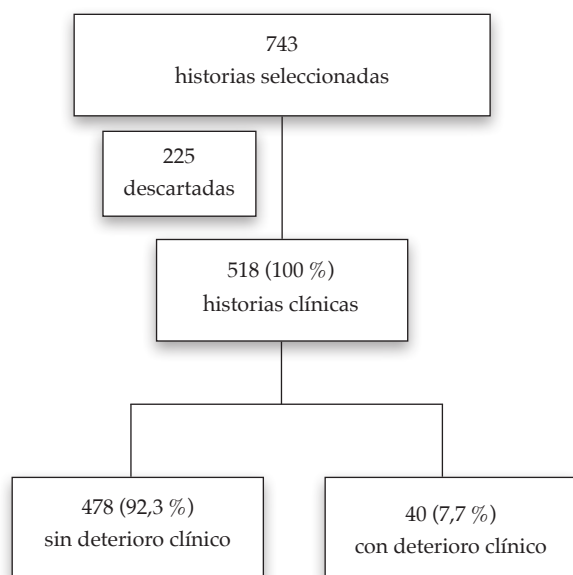
Se describen en el mismo trabajo³ los signos vitales tomados como referencia.

asociación, se ha utilizado riesgo relativo (RR). Dichos valores se acompañaron de un valor de p (p), presumiendo significancia con $p < 0,05$, e intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %).

Para determinar el punto de corte de la escala *B-PEWS* con mejor poder discriminativo, se utilizó un análisis mediante la curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), tomando dicha escala como variable continua. Se realizó el análisis del área bajo la curva mediante el método no paramétrico y se buscó el análisis del punto óptimo mediante el índice de Youden, comparando nuestros resultados con la bibliografía consultada. El área bajo la curva se acompañó de su IC 95 %, según informó el paquete de análisis estadístico utilizado (SPSS 21.0.).

Se tuvo en cuenta un porcentaje total de deterioro clínico del 37 % para aquellos pacientes con *B-PEWS* ≥ 4 ; se consideró una probabilidad pretest del 20 % y un porcentaje posttest del 17 %, según el estándar de referencia.^{2,7} Se estimó un tamaño muestral de 220 sujetos (110 en cada grupo). Se buscó un nivel de confianza del 95 % y una potencia del 80 %. Análisis realizado con StatCalc 7.1 CDC. Debido a no haber realizado una prueba piloto previa y ser el presente estudio meramente observacional, se mantuvo el estándar de referencia planteado,² el cual coincidió con el utilizado en nuestra práctica.⁷

FIGURA 1. Diagrama de distribución de la población en estudio



Consideraciones éticas

El acceso a la información recabada en el estudio contó con los recaudos establecidos por las normas éticas y legales que la protegen (Ley 25326 de Protección de Datos Personales). 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, este trabajo fue aprobado por los Comités de Ética en Investigación y de Docencia e Investigación, y registrado en registro en el Consejo de Investigaciones en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (N° 378/17).

RESULTADOS

Se revisaron 743 historias clínicas, de las que hubo que descartar 225 (el 30 %) por falta de datos requeridos para su análisis. En el análisis, se incluyeron 518 historias clínicas de pacientes que ingresaron en áreas de hospitalización indiferenciada, entre los meses de marzo y agosto del año 2018 (Figura 1).

Los diagnósticos al momento del ingreso más frecuentes fueron de causa respiratoria (el 44,98 %), seguidos por infecciones cutáneas (el 10,04 %) y gastrointestinales (el 8,69 %). En cuanto a la evaluación de la población en estudio mediante la escala *B-PEWS* dicotomizada, 423 (el 81,7 %) pacientes presentaron entre 0 y 3 puntos, y 95 (el 18,3 %) presentaron 4 puntos o más. La mediana de edad fue similar en ambos grupos al igual que la distribución de sexos. La frecuencia de deterioro clínico fue del 0,7 % y del 39,8 %, respectivamente (Tabla 2).

Del total de la muestra, 40 pacientes (el 7,7 %) presentaron deterioro clínico durante las primeras 24 horas de su internación. En el Tabla 3 se detalla la evolución de la población analizada.

Al analizar el valor pronóstico de la escala *PEWS* dicotomizada en ≤ 3 vs. ≥ 4 , se obtuvo un riesgo relativo de presentar el resultado de interés en el grupo de mayor gravedad de 56,36 (IC 95 %: 17,76-178,89; $p < 0,01$) comparado con el de menor gravedad. Los valores de desempeño diagnóstico arrojaron una sensibilidad del 92,5 %; una especificidad del 88,3 %; un valor predictivo positivo del 39,8 %; un valor predictivo negativo del 99,3 %; una razón de verosimilitud positiva de 7,91; una razón de verosimilitud negativa de 0,08. El análisis mediante la curva ROC arrojó un área bajo la curva de 0,94 [IC 95 %: 0,89-0,98]. El punto de corte óptimo calculado fue 4 (índice de Youden de 0,8) (Figura 2).

DISCUSIÓN

La escala elaborada por Monaghan (*B-PEWS*)⁵ requiere solo un breve entrenamiento del personal de salud a cargo de su utilización y es muy fácil de poner en práctica en todos los sectores del hospital. Numerosos trabajos concluyen que la aplicación de la *B-PEWS*

mejoraría potencialmente la comunicación entre profesionales de la salud en beneficio del paciente involucrado.^{5,8,9} Mejoraría también el registro médico que se tiene de los pacientes internados en el centro de salud en el que se aplicara.

Los resultados de nuestro estudio concordaron con la bibliografía consultada. El punto de corte

TABLA 2. Descripción de la población según el Brighton Pediatric Early Warning Score dicotomizado

<i>B-PEWS</i>	<i>B-PEWS</i> ≤ 3	<i>B-PEWS</i> ≥ 4
N subgrupos* ¹	423 (81,7 %)	95 (18,3 %)
Edad* ²	2 (IIQ ₂₅₋₇₅ 0,7-6,5 años)	2,08 (IIQ ₂₅₋₇₅ 0,9-6,6 años)
Sexo* ³	Masculino (52,9 %)	Masculino (60,2 %)
Diagnóstico más frecuente* ³	Respiratorio (36,2 %)	Respiratorio (84,9 %)
Deterioro clínico* ³	3 (0,7 %)	37 (39,8 %)

B-PEWS: Brighton Pediatric Early Warning Score; N: número de sujetos; IIQ₂₅₋₇₅: intervalo intercuartílico;

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; O₂: oxígeno.

*¹ El porcentaje mencionado se calculó según el total de la muestra (N = 518).

*² Se expresó mediana e intervalo intercuartílico.

*³ El porcentaje mencionado se calculó según el total de pacientes por cada subgrupo.

TABLA 3. Descripción de la evolución de la población según el Brighton Pediatric Early Warning Score categorizado

<i>B-PEWS</i>	Cantidad de pacientes	Cantidad de pacientes que sufrieron deterioro clínico* ¹
De 0 a 3	423	Deterioro clínico: 3 (0,7 %)*² <ul style="list-style-type: none"> • IC UTIP = 3 • Pase a UTIP = 0 • Intervención mayor = 1 <ul style="list-style-type: none"> – 1 expansión con SF
De 4 a 6	76	Deterioro clínico: 23 (30,3 %)*² <ul style="list-style-type: none"> • IC UTIP = 5 • Pase a UTIP = 3 • Intervención mayor = 20 <ul style="list-style-type: none"> – 7 expansiones con SF – 6 CAFO – 3 sulfato Mg⁺⁺
De 7 a 8	15	Deterioro clínico: 10 (67 %)*² <ul style="list-style-type: none"> • IC UTIP = 3 • Pase a UTIP = 3 • Intervención mayor = 9 <ul style="list-style-type: none"> – 5 expansiones con SF – 2 TAP – 2 CAFO • Fallecimiento = 1
9	4	Deterioro clínico: 4 (100 %)*² <ul style="list-style-type: none"> • IC UTIP = 4 • Pase a UTIP = 3 • Intervención mayor = 2 <ul style="list-style-type: none"> – 1 CAFO – 1 sulfato Mg⁺⁺ – 1 RCP

B-PEWS: Brighton Pediatric Early Warning Score; IC UTIP: interconsulta a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica; pase a UTIP: pase a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica; expansión con SF: expansión con solución fisiológica; CAFO: cánula nasal de alto flujo; sulfato Mg⁺⁺: pasaje de sulfato de magnesio; TAP: colocación de tubo de avenamiento pleural; RCP: reanimación cardiopulmonar básica y/o avanzada.

*¹ Muchos pacientes presentaron más de 1 criterio de deterioro clínico en simultáneo.

*² El porcentaje mencionado se calculó según el total de pacientes por cada subgrupo.

óptimo obtenido (4) mediante el índice de Youden coincidió con el valor de corte utilizado en los trabajos de Miranda,² Monaghan,⁵ Oldroyd⁴ y Tucker.⁸

En cuanto a los valores de precisión diagnóstica, la escala *B-PEWS* demostró adecuados valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo, lo que coincidió con la escasa proporción de deterioro clínico en aquellos valores de *B-PEWS* ≤ 3 . El valor predictivo positivo fue menor, debido a que el análisis se realizó mediante la dicotomización de la escala (*B-PEWS* ≤ 3 y ≥ 4) y que esta predijo el deterioro clínico de manera más efectiva con los puntajes más elevados. De todas maneras, se observó también, a mayor puntaje obtenido de la escala, un incremento en el porcentaje de deterioro clínico, por lo que se mostró gran capacidad de esta escala como herramienta clínica de tamizaje inicial. Estos resultados coincidieron con los trabajos de Tucker,⁸ Miranda² y Rosman.¹⁰ Se cree que estuvo relacionado con la similitud de los diseños de investigación y la similitud de la muestra analizada.

Sería importante la implementación de estos sistemas de alerta en nuestro medio y su perfeccionamiento a través de su adaptación a las características de la población. En el año 2016, se realizó, en Brasil, la adaptación al portugués de la escala *B-PEWS*.¹¹ Al año siguiente, el mismo

equipo realizó un trabajo en el que evaluó la precisión de la versión traducida y adaptada del *Brighton Pediatric Early Warning Score* en el contexto brasileño (*B-PEWS-Br*) y concluyó que *B-PEWS-Br* era válido para el reconocimiento de señales de alerta de deterioro clínico de los niños estudiados, aunque aclaró la necesidad de realizar estudios multicéntricos para su utilización de rutina en los niños internados. Además, el trabajo remarcó la diferencia de criterios utilizados en diferentes trabajos para definir el deterioro clínico de los pacientes estudiados.

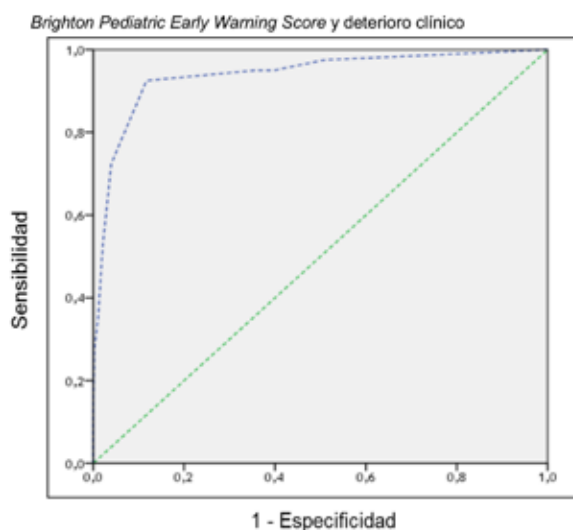
Los sistemas de alerta temprana en pediatría son ampliamente recomendados en muchos países.^{12,13} En 2013, el 85 % de los centros de atención de niños en el Reino Unido estaban usando los *PEWS*. En nuestro país, no se ha encontrado mucha evidencia publicada acerca de la implementación de dichas escalas.¹⁴ El Hospital Italiano de Buenos Aires presentó un estudio, en 2016, y concluyó que la escala *PEWS* había sido útil para la predicción de deterioro clínico en los pacientes en riesgo.¹⁵ Es importante remarcar que sus resultados fueron similares a los nuestros.

No obstante, habría que tener en cuenta que la escala solo permite la detección temprana del deterioro clínico. Es necesario contar con los recursos adecuados y un protocolo estandarizado de rápida respuesta para actuar de manera efectiva con el paciente involucrado. Este protocolo de respuesta será individual para cada centro de salud.¹² Un estudio realizado en 2008 demostró que la implementación del *PEWS* en un centro de salud durante 8 (ocho) meses se había asociado con una reducción del 83 % ($p = 0,01$) en la tasa de transferencias tardías a centros de referencia, una reducción del 77 % ($p < 0,0001$) en las llamadas al médico interno, del 64 % ($p < 0,0001$) a los terapeutas, y comprobó un aumento del 37 % ($p = 0,041$) en la tasa de transferencia interhospitalaria a la UTIP.¹³

En cuanto al intervalo utilizado para la evaluación de *PEWS* en forma sucesiva, varía notablemente. Algunos trabajos realizaron la evaluación en forma horaria, cada 4 (cuatro) horas; otros, una vez al día, a demanda o según el resultado obtenido del puntaje realizado. En el caso de este trabajo, se decidió realizar una sola medición dentro de las primeras 24 horas de la internación del paciente.

Otro factor de controversia son los diferentes criterios utilizados para la definición de deterioro clínico, según la bibliografía consultada. Gold,⁶ Tume¹² y Miranda² definieron solo traspaso

FIGURA 2. Análisis de la curva Receiver Operating Characteristic



AUC 0,94 [IC 95 %: 0,89-0,98].

Punto de corte óptimo de la escala *B-PEWS* 4 (Youden: 0,8).

AUC: área bajo la curva; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

a la UTIP; Tucker,⁸ traspaso a la UTIP y paro cardiorrespiratorio; Parshuram,¹³ traspaso a la UTIP, expansión con cristaloides a razón de 60 ml/kg, maniobras de RCP y muerte.

Existen varias adaptaciones de sistemas de alerta temprana. Sin embargo, Chapman¹⁶ compara varias escalas de alerta temprana y concluye que utilizar escalas con variables más complejas no mejora los resultados.

En cuanto a nuestra muestra, se excluyeron aquellos pacientes trasladados desde otros servicios del Hospital (salvo el Departamento de Urgencias) con el objetivo de evitar el sesgo de selección dado por la derivación de pacientes con patologías crónicas que solo requirieran estudios clínicos. Del mismo modo, se excluyeron aquellos con diagnóstico de cetoacidosis diabética, puesto que era una patología que solía manejarse en unidades de terapia intensiva dada la potencial gravedad que revestía.

Debido a sufrir la pérdida del 30 % de las historias clínicas inicialmente incluidas, se admite un fuerte sesgo de selección. De todas maneras, se lo considera minimizado, debido a que se alcanzó el tamaño muestral estimado, dichas historias no fueron analizadas de manera inicial y, además, fue balanceada para los grupos con y sin deterioro clínico.

Como potencial sesgo, es posible que existieran leves diferencias en los datos utilizados, ya que se aplicó la escala B-PEWS considerando los signos vitales registrados en la historia clínica y no mediante la evaluación directa del paciente. Sin embargo, existe evidencia de que el cálculo del PEWS a partir de datos de la historia clínica es válido.¹²

La intención de nuestro trabajo fue evaluar la utilidad de una escala en particular, la escala B-PEWS, pero, debido a la gran variedad de escalas publicadas y la diferencia de resultados entre ellas, se podrían realizar nuevos estudios para evaluar cuál sería la más adecuada para utilizar en nuestra población. Se requieren estudios locales con mayor grado de evidencia para la validación y futura aplicación de PEWS en guías clínicas de este Hospital contextualizando su utilización en las condiciones con las que cuenta el Hospital en el que se aplicará el puntaje.¹⁰

CONCLUSIÓN

La escala B-PEWS demostró ser útil para predecir el deterioro clínico en niños hospitalizados, en el contexto de un hospital pediátrico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. ■

REFERENCIAS

- Duncan H, Hutchison J, Parshuram CS. The pediatric early warning system score: a severity of illness score to predict urgent medical need in hospitalized children. *J Crit Care*. 2006; 21(3):271-8.
- Miranda JO, Camargo CL, Sobrinho CL, Portela DS, et al. Precisión de un puntaje pediátrico de alerta precoz en el reconocimiento de la deterioración clínica. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2017; 25(1):e2912.
- Akre M, Finkelstein M, Erickson M, Liu M, et al. Sensitivity of the pediatric early warning score to identify patient deterioration. *Pediatrics*. 2010; 125(4):e763-9.
- Oldroyd C, Day A. The use of pediatric early warning scores in the emergency department. *J Emerg Nurs*. 2011; 37(4):374-6.
- Monaghan A. Detecting and managing deterioration in children. *Paediatr Nurs*. 2005; 17(1):32-5.
- Gold DL, Mihalov LK, Cohen DM. Evaluating the pediatric early warning score (PEWS) system for admitted patients in the pediatric emergency department. *Acad Emerg Med*. 2014; 21(11):1249-56.
- American Heart Association Staff, American Academy of Pediatrics Staff. Pediatric Advanced Life Support Provider Manual. Dallas: Orora Visual; 2017.
- Tucker KM, Brewer TL, Baker RB, Demeritt B, et al. Prospective evaluation of a pediatric inpatient early warning scoring system. *J Spec Pediatr Nurs*. 2009; 14(2):79-85.
- McElroy T, Swartz E, Hassani K, Waibel S, et al. Implementation study of a 5-component pediatric early warning system (PEWS) in an emergency department in British Columbia, Canada, to inform provincial scale up. *BMC Emerg Med*. 2019; 19(1):74.
- Rosman SL, Karangwa V, Law M, Monuteaux M, et al. Provisional Validation of a Pediatric Early Warning Score for Resource-Limited Settings. *Pediatrics*. 2019; 143(5):e20183657.
- Miranda JOF, Camargo CL, Sobrinho CLN, Portela DS, et al. Translation and adaptation of a pediatric early warning score. *Rev Bras Enferm*. 2016; 69(5):888-96.
- Tume L. The deterioration of children in ward areas in a specialist children's hospital. *Nurs Crit Care*. 2007; 12(1):12-9.
- Parshuram CS, Bayliss A, Reimer J, Middaugh K, et al. Implementing the bedside paediatric early warning system in a community hospital: A prospective observational study. *Paediatr Child Health*. 2011; 16(3):e18-22.
- Urrutia LE. Comentario de "El puntaje es importante": amplias variaciones en el rendimiento predictivo de 18 sistemas de controles clínicos y alertas pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115(4):e265-7.
- Iparraguirre A, Arzelan C, Barrionuevo L, Dobenau M, et al. Validación de un "Score" de Alerta Temprana en Pediatría. 1.º Congreso Argentino de Medicina Interna Pediátrica. Del 2 al 4 de noviembre de 2016. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. [Acceso: 1 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files_trabajos-libres-congreso-de-medicina-interna_1482773674.pdf.
- Chapman SM, Wray J, Oulton K, Pagel C, et al. "The Score Matters": wide variations in predictive performance of 18 paediatric track and trigger systems. *Arch Dis Child*. 2017; 102(6):487-495.

Usefulness of an early warning score as an early predictor of clinical deterioration in hospitalized children

Magalí Elencwajg, M.D.^a, Nicolás A. Grisolia, M.D.^a, Claudia Meregalli, M.D.^a, Micaela A. Montecuco, M.D.^a, María V. Montiel, M.D.^a, Gabriela M. Rodríguez, M.D.^a and Carla C. Serviddio, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. The early detection of clinical deterioration in hospitalized patients helps to improve the quality of care. The pediatric early warning score (PEWS) system predicts such deterioration in the first 24 hours of administration. Prior studies support the use of these tools.

Objective. To assess the usefulness of the Brighton PEWS (B-PEWS) for the prediction of clinical deterioration among hospitalized children at a children's hospital in the Autonomous City of Buenos Aires.

Population and methods. Cross-sectional study. The medical records of all patients aged 1 month to 18 years admitted to any hospitalization ward between March 1st and August 31st, 2018 were included. Predictive outcome measure: B-PEWS score (≤ 3 and ≥ 4 points). Outcome variable: clinical deterioration in the first 24 hours. Categorical outcome measures were analyzed with the χ^2 test and screening values were estimated. The relative risk was used as a measure of association. A ROC curve analysis and an optimal cut-point analysis according to the Youden index were done considering the score in a continuous manner.

Results. A total of 518 medical records were reviewed. Forty patients had clinical deterioration; the B-PEWS score was ≥ 4 in 37 patients and ≤ 3 in 3 (relative risk: 56.36; 95 % confidence interval: 17.76-178.89; $p < 0.01$). Sensitivity: 92.5 %; specificity: 88.3 %; positive predictive value: 39.8 %; negative predictive value: 99.3 %; positive likelihood ratio: 7.91; negative likelihood ratio: 0.08. AUC: 0.94 (95 % confidence interval: 0.89-0.98).

Conclusion. The B-PEWS demonstrated to be useful to predict clinical deterioration in hospitalized children.

Key words: early warning score, child, patient admission, hospitalization.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.399>

To cite: Elencwajg M, Grisolia NA, Meregalli C, Montecuco MA, et al. Usefulness of an early warning score as an early predictor of clinical deterioration in hospitalized children. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(6):399-404.

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

E-mail address:

Nicolás A. Grisolia, M.D.: nicolasarielgrisolia@hotmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 3-11-2020

Accepted: 6-1-2020

INTRODUCTION

Hospitalized children are susceptible to developing clinical deterioration during a hospitalization. Physiological and behavioral changes have been described to occur hours before clinical deterioration unfolds.¹⁻⁴

The early detection of this condition in hospitalized patients helps to improve the quality of care. With such early assessment of critically-ill patients, it is possible to determine a timely admission to the pediatric intensive care unit (PICU) or the performance of major procedures.¹⁻⁴

To this end, different pediatric early warning scores (PEWS) that allow a rapid patient assessment have been developed. One of these scoring systems was created by Monaghan et al. at a Brighton hospital in 2005 and is known as the Brighton Pediatric Early Warning Score (B-PEWS). It allows to predict clinical deterioration based on three aspects: respiratory, cardiovascular, and behavioral items. The B-PEWS assigns a specific score to each item and provides a total sum of 0 to 13 points. Some studies have suggested that this tool allows to detect clinical deterioration in the 24 hours before it becomes patent.^{1,5,6}

Multiple prospective and retrospective studies support the use of the B-PEWS at an international level.^{1-4,6} However, there is no evidence at a local level, so the objective of this study was to assess the usefulness of the B-PEWS to predict clinical deterioration in hospitalized children in the setting of a children's hospital located in the Autonomous City of Buenos Aires.

POPULATION AND METHODS

This was an observational, cross-sectional study conducted between March 1st and August 31st, 2018. The medical records of all patients aged 1 month to 18 years admitted to any hospitalization ward of the Department of Medicine were included. The medical records of patients transferred from other hospital departments or diagnosed with diabetic ketoacidosis were excluded.

The predictive outcome measure was the B-PEWS score at the time of admission dichotomized into a cut-off point of more than or equal to 4 (four) (Table 1). The outcome variable was the presence of clinical deterioration in the first 24 hours of admission (dichotomous, categorical variable), defined as the development of one or more of the following parameters:

- Consultation with the PICU.
- Transfer to the PICU.
- Performance of one or more major procedures: basic and/or advanced cardiopulmonary resuscitation (CPR), two or more volume expansions with crystalloid solutions (saline solution [SS]) or colloid solutions, magnesium sulfate (Mg sulfate) infusion during an asthma attack, high flow nasal cannula (HFNC) use in the case of bronchiolitis, pleural drainage tube (PDT) placement.
- Death.

The investigators reviewed the records of patient course during the first 24 hours of admission and administered the B-PEWS to

capture the outcome variable a single time. It should be noted that since this tool has not yet been validated at the study hospital, medical actions taken during the study period were based on the health care team's judgment, not on the resulting score.

Studied outcome measures were described using proportions for categorical outcome measures and mean values with standard deviation or median values with interquartile range (IQR₂₅₋₇₅) (based on the adjustment to normality using the Kolmogorov-Smirnov test) for continuous outcome measures. Proportions were compared using the χ^2 test and also estimating the diagnostic performance values. The relative risk (RR) was used as a measure of association. These values were accompanied by a *p* value (*p*), assuming a significance level of *p* < 0.05 and a 95 % confidence interval (CI).

An analysis based on the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was done to determine the cut-off point of the B-PEWS with the best discrimination power and considering such score as a continuous outcome measure. The area under the curve (AUC) analysis was done based on the non-parametric method and the optimal cut-point was established using the Youden index and comparing our results to those reported in the bibliography. The AUC was accompanied by a 95 % CI, as reported by the statistical analysis package (SPSS 21.0.).

The total percentage of clinical deterioration was 37 % in patients with a B-PEWS \geq 4; the pre-

TABLE 1. Brighton Pediatric Early Warning Score (B-PEWS)

	0	1	2	3	Score
Behavior	Playing/ appropriate.	Sleeping.	Irritable.	Lethargic/confused. Reduced response to pain.	
Cardiovascular	Pink or capillary refill 1-2 seconds.	Pale or capillary refill 3 seconds.	Grey or capillary refill 4 seconds. Tachycardia of 20 beats above the upper limit for age.	Grey and mottled or capillary refill 5 seconds or above. Tachycardia of 30 beat above the upper limit for age or bradycardia.	
Respiratory	Within normal parameters, no retractions.	More than 10 breaths above normal parameters, using accessory muscles, 30 % FiO ₂ or 3 L/min O ₂ .	More than 20 breaths above normal parameters, retractions or 40 % FiO ₂ or 6 L/min O ₂ .	Less than 5 breaths below normal parameters, retractions, grunting, 50 % FiO ₂ or 8 L/min O ₂ .	

Two additional points were assigned to the patient who was nebulized within 15 minutes (including continuous nebulizations) and to the one in the post-operative period with persistent vomiting.

From: "Sensitivity of the pediatric early warning score to identify patient deterioration".³

The same study³ describes vital signs as a reference.

test likelihood was estimated at 20 % whereas the estimated post-test percentage was 17 %, according to the gold standard.^{2,7} The sample size was estimated at 220 subjects (110 in each group). A 95 % CI and an 80 % power were targeted. The analysis was done with the StatCalc 7.1 software by the CDC. Since no prior pilot test was done and given that this was a merely observational study, the proposed gold standard was maintained,² which was consistent with that implemented in our practice.⁷

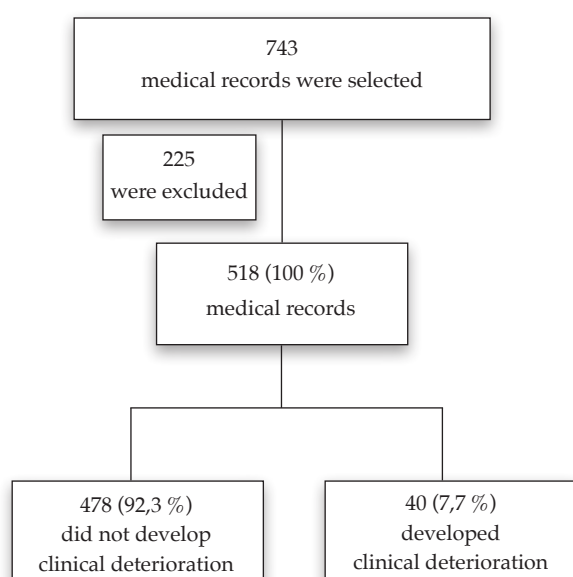
Ethical considerations

Access to the data collected in the study was in accordance with all ethical and legal regulations governing it (Act no. 25326 for the Protection of Personal Information). In accordance with the rules governing research in the setting of facilities dependent on the Government of the Autonomous City of Buenos Aires, the study was approved by the Research Ethics Committee and the Research and Teaching Committee and registered before the Health Research Council of the Government of the Autonomous City of Buenos Aires (No. 378/17).

RESULTS

A total of 743 medical records were reviewed; of these 225 (30 %) were excluded due to missing data. The analysis included 518 medical records of patients admitted to any hospitalization ward between March and August 2018 (Figure 1).

FIGURE 1. Flow chart of study population distribution



The most common diagnoses at the time of admission were respiratory conditions (44.98 %), followed by skin infections (10.04 %) and gastrointestinal conditions (8.69 %). The assessment of the study population based on the dichotomized B-PEWS indicated that 423 patients (81.7 %) had a score of 0 to 3 points and 95 (18.3 %), 4 points or more. The median age and the sex distribution were similar in both groups. The frequency of clinical deterioration was 0.7 % and 39.8 %, respectively (Table 2).

Out of the total sample, 40 patients (7.7 %) developed clinical deterioration in the first 24 hours of admission. Table 3 describes the clinical course of the study population.

The analysis of the PEWS' prognostic value dichotomized into ≤ 3 versus ≥ 4 showed a relative risk of having an outcome of interest in the greater severity group of 56.36 (95 % CI: 17.76-178.89; $p < 0.01$) compared to the lower severity group. The diagnostic performance showed a sensitivity of 92.5 %, a specificity of 88.3 %, a positive predictive value of 39.8 %, a negative predictive value of 99.3 %, a positive likelihood ratio of 7.91, and a negative likelihood ratio of 0.08. The ROC curve analysis showed an AUC of 0.94 (95 % CI: 0.89-0.98). The optimal cut-point was estimated at 4 (Youden index: 0.8) (Figure 2).

DISCUSSION

The use of the system developed by Monaghan (B-PEWS)⁵ requires only brief health care staff training and can be easily administered in every hospital department. Several studies concluded that administering the B-PEWS would potentially improve communication among health care professionals for the benefit of the patient involved.^{5,8,9} It would also improve the medical records of hospitalized patients at the health center where it is implemented.

The results of our study are consistent with the bibliography. The optimal cut-point (4) obtained using the Youden index was similar to the cut-off value reported in the studies by Miranda,² Monaghan,⁵ Oldroyd,⁴ and Tucker.⁸

In relation to diagnostic precision values, the B-PEWS showed adequate sensitivity, specificity, and negative predictive value, which was consistent with the little proportion of clinical deterioration observed in the B-PEWS values that were ≤ 3 . The positive predictive value was smaller because the analysis was done by dichotomizing the score (B-PEWS ≤ 3 and ≥ 4), which was able to predict clinical deterioration

in a more effective manner with higher scores. Anyway, it was also observed that a higher score correlated to a higher percentage of clinical deterioration, which indicates that the B-PEWS is highly useful as a baseline screening clinical tool. These results are in agreement with those reported by Tucker,⁸ Miranda,² and Rosman.¹⁰ It is

believed that this is related to similarities in study design and sample.

It would also be important to implement these warning systems in our setting and improve them based on the population characteristics. In 2016, in Brazil, the B-PEWS was translated into Portuguese.¹¹ The following year, the same

TABLE 2. Population description based on the dichotomized Brighton Pediatric Early Warning Score

B-PEWS	B-PEWS ≤ 3	B-PEWS ≥ 4
N subgroups* ¹	423 (81.7 %)	95 (18.3 %)
Age* ²	2 (IQR ₂₅₋₇₅ 0.7-6.5 years)	2.08 (IQR ₂₅₋₇₅ 0.9-6.6 years)
Sex* ³	Male (52.9 %)	Male (60.2 %)
Most common diagnosis* ³	Respiratory (36.2 %)	Respiratory (84.9 %)
Clinical deterioration* ³	3 (0.7 %)	37 (39.8 %)

B-PEWS: Brighton Pediatric Early Warning Score; N: number of subjects; IQR₂₅₋₇₅: interquartile range;

FiO₂: fraction of inspired oxygen; O₂: oxygen.

*¹ The percentage described here was estimated based on the total sample (N = 518).

*² Expressed as median and interquartile range.

*³ The percentage described here was estimated based on the total number of patients in each subgroup.

TABLE 3. Description of the population's clinical course based on the categorized Brighton Pediatric Early Warning Score

B-PEWS	No. of patients	No. of patients who experienced clinical deterioration* ¹
0 to 3	423	<p>Clinical deterioration: 3 (0.7 %)*²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultation with the PICU = 3 • Transfer to the PICU = 0 • Major procedure = 1 <ul style="list-style-type: none"> - 1 expansion with SS
4 to 6	76	<p>Clinical deterioration: 23 (30.3 %)*²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultation with the PICU = 5 • Transfer to the PICU = 3 • Major procedure = 20 <ul style="list-style-type: none"> - 7 expansions with SS - 6 HFNC - 3 Mg sulfate⁺⁺
7 to 8	15	<p>Clinical deterioration: 10 (67 %)*²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultation with the PICU = 3 • Transfer to the PICU = 3 • Major procedure = 9 <ul style="list-style-type: none"> - 5 expansions with SS - 2 PDT - 2 HFNC • Death = 1
9	4	<p>Clinical deterioration: 4 (100 %)*²</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultation with the PICU = 4 • Transfer to the PICU = 3 • Major procedure = 2 <ul style="list-style-type: none"> - 1 HFNC - 1 Mg sulfate⁺⁺ - 1 CPR

B-PEWS: Brighton Pediatric Early Warning Score; consultation with the PICU: consultation with the pediatric intensive care unit; transfer to the PICU: transfer to the pediatric intensive care unit; expansion with SS: volume expansion with saline solution; HFNC: high flow nasal cannula; Mg sulfate⁺⁺: administration of magnesium sulfate; PDT: pleural drainage tube placement; CPR: basic and/or advanced cardiopulmonary resuscitation.

*¹ Many patients met more than one clinical deterioration criteria simultaneously.

*² The percentage described here was estimated based on the total number of patients in each subgroup.

team conducted a study about the translated and adapted version (B-PEWS-Br) in a Brazilian setting and concluded that it was valid to detect the warning signs of clinical deterioration in studied children, although they clarified the need to conduct multicenter studies for its routine use in hospitalized children. In addition, this study pointed out the difference in the criteria applied by the different studies to define clinical deterioration in studied patients.

Pediatric early warning systems are widely recommended in many countries.^{12,13} In 2013, 85 % of children's facilities in the United Kingdom were using the PEWS. In Argentina, not much evidence has been published about the implementation of these systems.¹⁴ Hospital Italiano de Buenos Aires published a study in 2016 which concluded that the PEWS had been useful to predict clinical deterioration in patients at risk.¹⁵ It is important to point out that those results were similar to ours.

However, it should also be noted that the PEWS only allows for the early detection of clinical deterioration. It is necessary to have adequate resources and a standardized rapid response protocol available to effectively take action in relation to the patient. This response protocol will be customized to each health center.¹² A study conducted in 2008 showed that the implementation of the PEWS in a health center for 8 months was associated with an 83 % reduction ($p = 0.01$) in the rate of late transfers to referral facilities, a 77 % reduction ($p < 0.0001$) in stat calls to the in-house

pediatrician, a 64 % reduction ($p < 0.0001$) in stat calls to respiratory therapists, and corroborated a 37 % increase ($p = 0.041$) in the interhospital transfer rate to the PICU.¹³

A significant variation has been observed in terms of the range used to assess the PEWS consecutively. Some studies conducted a time-based assessment, every 4 hours; others, once daily, as needed or based on the resulting score. For this study, it was decided to perform only one measurement in the first 24 hours of patient admission.

Another controversial factor lies in the different criteria used to define clinical deterioration as per the bibliography. Gold,⁶ Tume,¹² and Miranda² defined it as transfer to the PICU only; Tucker,⁸ as transfer to the PICU and cardiorespiratory arrest; Parshuram,¹³ as transfer to the PICU, volume expansion with crystalloid solutions at a rate of 60 mL/kg, CPR, and death.

Early warning systems have been adapted in various manners. However, Chapman¹⁶ compared several early warning scores and concluded that using these with more complex variables does not improve the outcome.

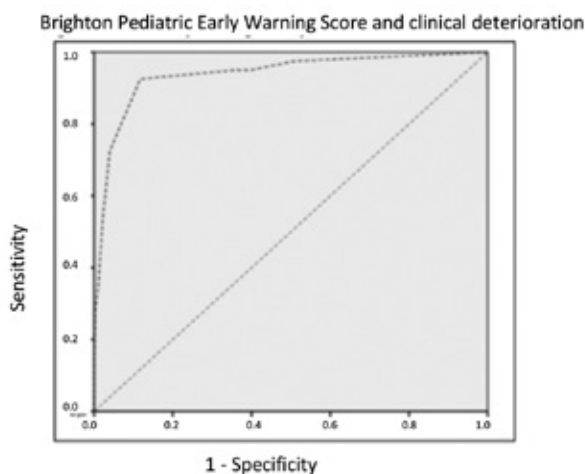
In our sample, patients transferred from other hospital departments (except for the Emergency Department) were excluded to prevent a selection bias created by the referral of patients with chronic conditions that required only clinical tests. Likewise, patients diagnosed with diabetic ketoacidosis were excluded because this condition was usually managed at the intensive care unit due to its potential severity.

Since 30 % of initially included medical records were lost, this study experienced a strong selection bias. Anyway, it was considered minimized because the estimated sample size was reached, these medical records were not initially analyzed, and, in addition, it was balanced between both groups with and without clinical deterioration.

A potential bias was also due to the mild differences in data because the B-PEWS was administered considering the vital signs written down in the medical records and not on direct patient observation. However, there is evidence of the validity of the estimation of the PEWS based on medical records.¹²

The objective of our study was to assess the usefulness of a specific system, the B-PEWS; however, due to the large variety of published scores and the different results obtained with each, future studies should be conducted to

FIGURE 2. Receiver Operating Characteristic curve analysis



AUC 0.94 [95 % CI: 0.89-0.98].

Optimal cut-point for the B-PEWS 4 (Youden: 0.8).

AUC: area under the curve; CI: confidence interval.

assess which is the most adequate score for our population. Local studies with a greater level of evidence are required for the validation and future implementation of the PEWS in the hospital's clinical guidelines based on the context of the hospital where it will be implemented.¹⁰

CONCLUSION

The B-PEWS proved to be useful to predict clinical deterioration in hospitalized children in the setting of a children's hospital in the Autonomous City of Buenos Aires. ■

REFERENCES

- Duncan H, Hutchison J, Parshuram CS. The pediatric early warning system score: a severity of illness score to predict urgent medical need in hospitalized children. *J Crit Care*. 2006; 21(3):271-8.
- Miranda JO, Camargo CL, Sobrinho CL, Portela DS, et al. Precisión de un puntaje pediátrico de alerta precoz en el reconocimiento de la deterioración clínica. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2017; 25(1):e2912.
- Akre M, Finkelstein M, Erickson M, Liu M, et al. Sensitivity of the pediatric early warning score to identify patient deterioration. *Pediatrics*. 2010; 125(4):e763-9.
- Oldroyd C, Day A. The use of pediatric early warning scores in the emergency department. *J Emerg Nurs*. 2011; 37(4):374-6.
- Monaghan A. Detecting and managing deterioration in children. *Paediatr Nurs*. 2005; 17(1):32-5.
- Gold DL, Mihalov LK, Cohen DM. Evaluating the pediatric early warning score (PEWS) system for admitted patients in the pediatric emergency department. *Acad Emerg Med*. 2014; 21(11):1249-56.
- American Heart Association Staff, American Academy of Pediatrics Staff. Pediatric Advanced Life Support Provider Manual. Dallas: Orora Visual; 2017.
- Tucker KM, Brewer TL, Baker RB, Demeritt B, et al. Prospective evaluation of a pediatric inpatient early warning scoring system. *J Spec Pediatr Nurs*. 2009; 14(2):79-85.
- McElroy T, Swartz E, Hassani K, Waibel S, et al. Implementation study of a 5-component pediatric early warning system (PEWS) in an emergency department in British Columbia, Canada, to inform provincial scale up. *BMC Emerg Med*. 2019; 19(1):74.
- Rosman SL, Karangwa V, Law M, Monuteaux M, et al. Provisional Validation of a Pediatric Early Warning Score for Resource-Limited Settings. *Pediatrics*. 2019; 143(5):e20183657.
- Miranda JOF, Camargo CL, Sobrinho CLN, Portela DS, et al. Translation and adaptation of a pediatric early warning score. *Rev Bras Enferm*. 2016; 69(5):888-96.
- Tume L. The deterioration of children in ward areas in a specialist children's hospital. *Nurs Crit Care*. 2007; 12(1):12-9.
- Parshuram CS, Bayliss A, Reimer J, Middaugh K, et al. Implementing the bedside paediatric early warning system in a community hospital: A prospective observational study. *Paediatr Child Health*. 2011; 16(3):e18-22.
- Urrutia LE. Comentario de "El puntaje es importante": amplias variaciones en el rendimiento predictivo de 18 sistemas de controles clínicos y alertas pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115(4):e265-7.
- Iparraguirre A, Arzelan C, Barrionuevo L, Dobenau M, et al. Validación de un "Score" de Alerta Temprana en Pediatría. 1.er Congreso Argentino de Medicina Interna Pediátrica. Del 2 al 4 de noviembre de 2016. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. [Accessed on: June 1st, 2020]. Available at: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files_trabajos-libres-congreso-de-medicina-interna_1482773674.pdf.
- Chapman SM, Wray J, Oulton K, Pagel C, et al. "The Score Matters": wide variations in predictive performance of 18 paediatric track and trigger systems. *Arch Dis Child*. 2017; 102(6):487-495.

Enterocolitis necrosante: análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un período de cuatro años

Developing necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal intensive care unit over a four years period

Prof. Asoc. Dr. Hakan Ongun^a, Dr. Selim Demirezen^b y Prof. Asoc. Dra. Meltem Demir^c

RESUMEN

Objetivo. Investigar la frecuencia de la enterocolitis necrosante (ECN) en prematuros y evaluar los factores de riesgo asociados con su aparición y progresión a perforación intestinal.

Métodos. Cohorte retrospectiva de prematuros hospitalizados entre 2015 y 2018. Las características perinatales, clínicas, nutricionales y de laboratorio se analizaron con SPSS-23, y los factores de riesgo mediante una regresión logística.

Resultados. En 1428 neonatos, la tasa de ECN fue del 18,28%. La concepción por reproducción asistida, la cesárea y los corticoesteroides posnatales se asociaron con ECN (OR: 4,056; IC del 95%: 2,810-5,854; OR: 1,961; IC del 95%: 1,321-2,910; OR: 6,422; IC del 95%: 4,327-9,530). El momento de la primera alimentación enteral se asoció con ECN, pero no con perforación intestinal ($p < 0,001$; $p = 0,604$). De 261 pacientes con ECN, 47 (18%) tuvieron perforación intestinal. El momento de la primera alimentación enteral y el ductus persistente con repercusión hemodinámica fueron factores predisponentes para ECN, y el puntaje de Apgar bajo al minuto 5 para perforación intestinal. (OR: 6,515; IC del 95%: 5,011-8,470; OR: 4,715; IC del 95%: 2,717-8,183; OR: 2,748; IC del 95%: 1,100-6,866). La mortalidad fue del 9%. La ECN aumentó el riesgo de mortalidad 2,192 veces (IC del 95%: 1,469-3,271); en perforación intestinal, el riesgo aumentó 11,527 veces (IC del 95%: 6,293-21,115). **Conclusión.** El conducto arterial persistente y el retraso en la primera nutrición enteral fueron factores predisponentes para ECN, y el puntaje de Apgar bajo al minuto 5 para perforación intestinal.

Palabras clave: enterocolitis necrosante, nutrición, recién nacido prematuro, perforación intestinal, puntaje de Apgar.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.405>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.405>

Cómo citar: Ongun H, Demirezen S, Demir M. Enterocolitis necrosante: análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un período de cuatro años. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):405-410.

- División de Neonatología, Departamento de Pediatría.
- Departamento de Cirugía Pediátrica.
- Departamento de Bioquímica Médica. Facultad de Medicina de Istinye Üniversitesi, Hospital Medical Park, Antalya, Turquía.

Correspondencia:

Dr. Hakan Ongun:
hongun88@hotmail.com

Financiamiento:

No existe una financiación específica relacionada con esta investigación. El Dr. Ozan Batigun, Máster en Dirección de Empresas y asesor ejecutivo en gestión de calidad, brindó apoyo editorial para este artículo en 2020.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 21-2-2020

Aceptado: 3-6-2020

INTRODUCCIÓN

La nutrición enteral adecuada es indispensable en el tratamiento de los recién nacidos prematuros para evitar las complicaciones asociadas con el acceso vascular, la sepsis y los efectos adversos de la nutrición parenteral.^{1,2} La demora en lograr la nutrición total puede causar disfunción intestinal.³ Sin embargo, establecer la nutrición enteral total en un recién nacido prematuro es más difícil de lo previsto y puede llevar de una a dos semanas, según el estado de salud del recién nacido.⁴ La inmadurez intestinal y las comorbilidades relacionadas con la prematuridad contribuyen a la aparición de problemas de alimentación y complicaciones intestinales, incluida la enterocolitis necrosante (ECN).

La ECN es una de las enfermedades más destructivas que padecen los recién nacidos prematuros.³⁻⁶ La prevalencia es de 1 a 3 por cada 1000 nacidos vivos y representa el 7,7% del total de ingresos en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).⁵ La incidencia aumenta cuanto más temprana es la edad gestacional (EG) y menor es el peso al nacer.^{6,7}

La patogenia sigue siendo multifactorial, con diferentes procesos patológicos y varios endotipos.^{3,6} Se considera que la inmadurez intestinal, la barrera inadecuada de la mucosa, la disbiosis microbiana y la inestabilidad circulatoria del tubo digestivo cumplen una función en el mecanismo patológico.³ Las manifestaciones clínicas incluyen distensión abdominal, vómitos biliosos, residuos gástricos, heces con sangre y parámetros fisiológicos anómalos, como apnea,

bradicardia, alteraciones hemodinámicas e inestabilidad térmica.^{3,8}

Se calcula que la mortalidad es del 10 % al 40 %, pero la perforación intestinal y las complicaciones secundarias (infecciones graves, estenosis, complicaciones del estoma y síndrome de intestino corto) aumentan significativamente la mortalidad al 76 %.^{3,9,10} A pesar de la mayor supervivencia de los neonatos con muy bajo peso al nacer, se ha progresado muy poco en el tratamiento de los pacientes con ECN.¹ Dichas consecuencias exigen actuar con suma cautela frente a estos recién nacidos, que corren riesgo de presentar problemas intestinales. Es crucial identificar la ECN de forma temprana, porque, una vez que comienza, el proceso patológico es agresivo y difícil de detener. El objetivo fue investigar la frecuencia de la ECN en una población de prematuros de una UCIN de alta complejidad, que recibe muchas derivaciones y brinda servicios en un territorio densamente poblado en torno a la región mediterránea, además de evaluar los factores de riesgo asociados con el inicio de la enfermedad y la progresión a la perforación intestinal.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

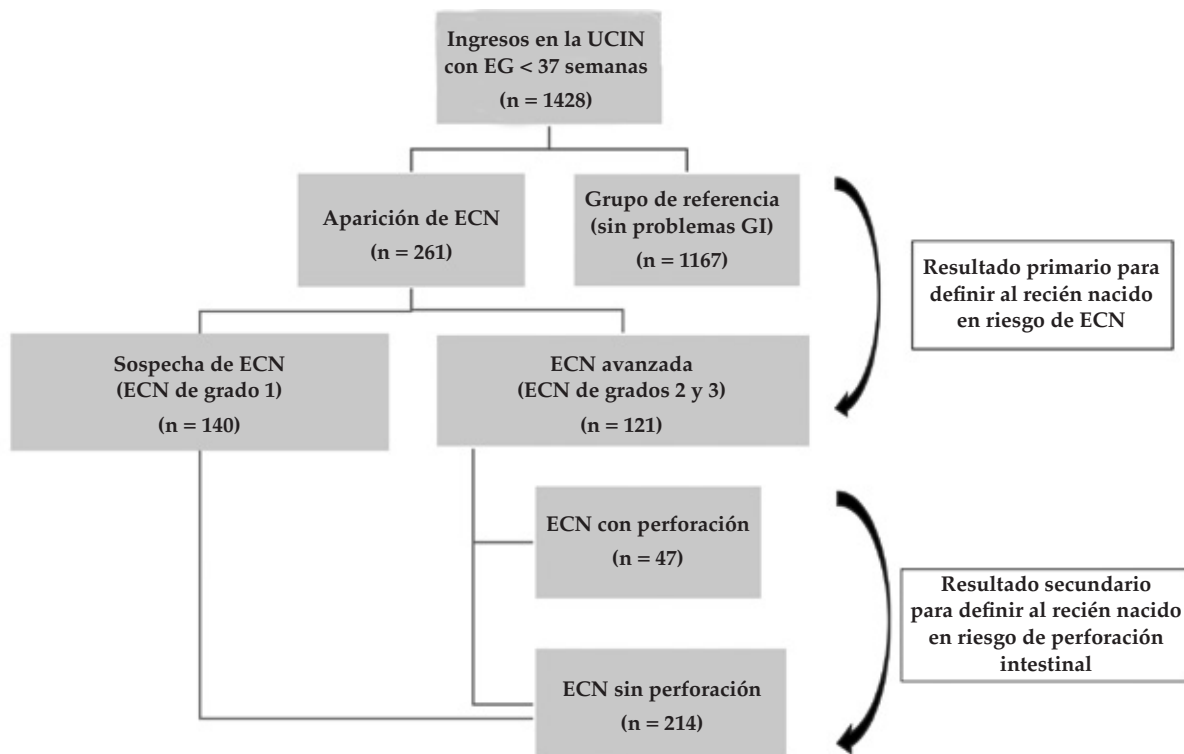
La cohorte retrospectiva y unicéntrica incluyó a recién nacidos prematuros (edad gestacional

menor de 37 semanas) que ingresaron entre 2015 y 2018. El comité de ética de la institución aprobó el estudio.

La UCIN es un centro de alta complejidad, con 34 camas, afiliado a la universidad. Brinda atención neonatal bajo la supervisión de neonatólogos con certificado de especialidad, y el cociente de recursos de enfermería es de 1:4-1:5 enfermeros/pacientes. Las tasas de ingreso anual son de 850 a 1100 recién nacidos por año, y los prematuros constituyen del 35 % al 50 % de los ingresos. La población de pacientes consiste en neonatos con edad gestacional ≥ 23 semanas, que tienen anomalías congénitas graves o que requieren una intervención quirúrgica (cardíaca, neuroquirúrgica, abdominal). El enfoque multidisciplinario (subespecialidades pediátricas y especialistas en cirugía) ha convertido a esta UCIN en uno de los centros que reciben más derivaciones. Aproximadamente la mitad de los ingresos son traslados posnatales.

Los datos de los pacientes se obtuvieron en la base de datos del hospital y se preseleccionaron según los códigos de la CIE "prematuridad" y "ECN". Los criterios de exclusión fueron anomalías intestinales (p. ej., peritonitis meconial, vólvulo, atresia) y perforaciones intestinales espontáneas confirmadas por laparotomía.¹¹

FIGURA 1. Esquema de la población del estudio



Se dividió a los pacientes en dos grupos principales: recién nacidos con ECN (definida según los criterios de Bell modificados)⁸ y grupo de referencia (recién nacidos sin problemas intestinales). Las subcategorizaciones de los pacientes con ECN se fundaron en (i) la gravedad de la enfermedad (sospecha de ECN: ECN de grado 1, ECN avanzada: ECN de grado 2 y 3) y (ii) la presencia de perforación intestinal confirmada por radiografía y cirugía (perforación intestinal frente a ausencia de perforación).

Se investigaron las características perinatales, las manifestaciones clínicas y los resultados de laboratorio. Se extrajeron de las historias clínicas los datos sobre síndrome de dificultad respiratoria (SDR), ventilación mecánica invasiva (VMI) y asistencia respiratoria no invasiva (presión positiva continua [PPC] nasal), conducto arterial persistente con repercusión hemodinámica (CAP confirmado mediante ecocardiografía, que requirió cirugía o la administración de ibuprofeno), cardiopatía congénita (CC) que no sea CAP, hemorragia intraventricular (HIV) y sepsis (definida según los criterios de Vermont Oxford).¹² Se evaluaron los hemogramas completos y los análisis de proteína C-reactiva (PCR) y de gases en sangre obtenidos el día de los síntomas iniciales para detectar los primeros signos de anomalías.

Se brindó nutrición enteral a todos los neonatos conforme al protocolo de nutrición institucional (véase el Apéndice del protocolo basado en la pauta de la Sociedad Turca de Neonatología).¹³ Se registraron las variables nutricionales, entre ellas el momento de la primera alimentación enteral, el uso de leche maternizada para prematuros, la edad de inicio de los primeros síntomas intestinales, la duración del ayuno y la nutrición parenteral. Es necesario mencionar que las leyes turcas no regulan el uso de leche donada cuando no se dispone de leche de la madre, situación en la que se utiliza leche maternizada sin diluir para prematuros.

Se utilizó el programa SPSS-23 para el análisis descriptivo de las variables, la tendencia central y la dispersión de las variables cuantitativas. Tras determinar la normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov), se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney o la prueba de la *t* de Student para analizar la diferencia entre los dos grupos; se realizó el análisis de varianza unifactorial o de Kruskal-Wallis (seguido de comparaciones *post hoc* mediante la prueba de Bonferroni o Tamhane) para el análisis entre tres grupos. Se efectuaron regresiones logísticas para predecir la probabilidad de padecer ECN y perforación intestinal. Las variables se expresaron como porcentaje (%), media \pm desviación estándar (DE) o mediana (intervalo intercuartílico), razón de posibilidades (OR) e intervalos de confianza (IC)

del 95 %. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo.

RESULTADOS

De 1428 recién nacidos prematuros, 261 (18,28 %) tuvieron diagnóstico de ECN. En la Figura 1 se presenta el diagrama de flujo de la población del estudio. Los traslados posnatales representaron el 32,1 % de los pacientes con sospecha de ECN y el 43 % de los pacientes con ECN avanzada. Muchas de las características perinatales no revelaron ninguna significancia (Anexos 1 y 2 en formato electrónico). El tamaño pequeño para la edad gestacional (PEG) y la edad joven de la madre se asociaron con sospecha de ECN ($p = 0,033$; $p = 0,005$). Por otro lado, la cesárea fue el tipo de parto más frecuente en los recién nacidos con ECN avanzada ($p = 0,001$). La concepción mediante técnicas de reproducción asistida, la cesárea y la administración de corticoesteroides posnatales se asociaron con la aparición de ECN (OR: 4,056; IC del 95 %: 2,810-5,854; OR: 1,961; IC del 95 %: 1,321-2,910; y OR: 6,422; IC del 95 %: 4,327-9,530, respectivamente). De forma inversa, los corticoesteroides prenatales se asociaron con una tasa más baja de ECN avanzada ($p = 0,001$), pero la influencia no fue clara para la etapa leve de la enfermedad ($p = 0,157$ para la sospecha de ECN). El momento de la primera alimentación enteral y el CAP con repercusión hemodinámica fueron los factores predisponentes más determinantes de la ECN (OR: 6,515; IC del 95 %: 5,011-8,470; y OR: 4,715; IC del 95 %: 2,717-8,183; Tabla 1). Los recién nacidos con ECN avanzada tuvieron resultados anómalos en los análisis clínicos, por ejemplo, trombocitopenia y leucocitosis significativas, en las etapas iniciales de los síntomas intestinales ($p = 0,003$; $p < 0,001$).

Cuarenta y siete (18 %) neonatos presentaron perforación intestinal. En el Anexo 3 (véase en formato electrónico) se muestran las características perinatales basadas en las perforaciones intestinales. En el análisis univariado, el peso al nacer de menos de 750 gramos, la ventilación mecánica invasiva y el puntaje de Apgar bajo al minuto 5 se relacionaron con la mayor probabilidad de padecer una perforación intestinal (OR: 12,010; IC del 95 %: 5,760-25,080; OR: 10,851; IC del 95 %: 3,267-36,045; OR: 4,827; IC del 95 %: 2,439-9,552). Aunque se haya demostrado el vínculo entre la primera alimentación enteral y la aparición de ECN, el impacto de la primera nutrición enteral no fue claro en el caso de la perforación intestinal ($p = 0,604$). Por el contrario, la edad de aparición de los síntomas intestinales iniciales ha indicado una colinealidad con la gravedad de la enfermedad (sospecha de ECN: 13 días; ECN avanzada: 18 días; perforaciones: 19 días). Después del ajuste en función del peso al nacer, el puntaje de Apgar bajo

al minuto 5 se identificó como el único factor de riesgo independiente de la perforación intestinal (OR: 2,748; IC del 95 %: 1,100-6,866; *Tabla 2*).

La tasa global de mortalidad fue del 9 %. La mortalidad aumentó en los recién nacidos que empeoraron y presentaron ECN avanzada y perforación intestinal (27,3 %, 48,9 %). En los recién nacidos prematuros, la ECN aumentó el riesgo de mortalidad 2,192 veces (IC del 95 %: 1,469-3,271). En el caso de la perforación intestinal, la probabilidad aumentó a 11,527 (IC del 95 %: 6,293-21,115).

DISCUSIÓN

Los avances en la atención neonatal aumentaron la supervivencia en el nacimiento de prematuros; sin embargo, la situación no es la misma cuando se trata de enfermedades gastrointestinales.^{14,15} La evaluación de 1428 recién nacidos prematuros ha demostrado lo siguiente: i) 18,3 % de frecuencia de ECN y 8,5 % de progresión a la enfermedad grave, ii) el tipo de concepción y la cesárea se asociaron con la aparición de ECN, iii) el momento de la primera alimentación enteral y el CAP con repercusión hemodinámica se identificaron como factores de riesgo de la enfermedad, iv) las perforaciones intestinales se produjeron principalmente con un peso al nacer de <750 gramos, v) el puntaje de Apgar bajo al minuto 5 fue el único factor de predicción independiente de la perforación intestinal.

Para lograr un progreso en el tratamiento

de la ECN, primero debemos comprender la fisiopatología de la enfermedad.³ La base multifactorial de la ECN incluye inmadurez intestinal, disbiosis microbiana, inestabilidad circulatoria del tubo intestinal e isquemia.^{2,3,15} El tamaño pequeño para la edad gestacional, el puntaje bajo de Apgar, la ventilación mecánica invasiva, los antibióticos empíricos, la nutrición con leche maternizada y el CAP son algunas de las manifestaciones clínicas asociadas con la progresión de la enfermedad.^{3,6} En este estudio, se identificó que el CAP con repercusión hemodinámica y el puntaje bajo de Apgar fueron la causa principal de la aparición de ECN y de sus consecuencias graves (perforación intestinal). Ambos resultados confirman que la isquemia intestinal y la inestabilidad circulatoria son aspectos importantes de la ruta inflamatoria en la aparición de la ECN y las perforaciones intestinales.

También se demostró la función de la disbiosis microbiana en la lesión de las mucosas en la ECN.^{16,17} Para que el recién nacido prematuro logre un funcionamiento intestinal saludable, la maduración intestinal exige una relación comensal con la microbiota natural. Después del nacimiento, los microorganismos colonizan el tubo digestivo más rápidamente en el parto vaginal que en el parto por cesárea. Aunque no haya estudios que confirmen el papel de la cesárea en la aparición de la ECN, existen evidencias que sugieren que la

TABLA 1. Modelo de regresión multivariado para la aparición de ECN*

	Exp (B)	IC del 95 % para Exp(B)		p
		Límite inferior	Límite superior	
CAP	4,715	2,717	8,183	<0,001
Primera alimentación enteral	6,515	5,011	8,470	<0,001
SDR	3,538	2,238	5,594	<0,001
Cesárea	2,031	1,182	3,490	0,010
Tipo de concepción: TRA	1,434	0,791	2,600	0,235
Puntaje de Apgar bajo al minuto 5	0,931	0,534	1,624	0,801
Corticoesteroides posnatales	0,900	0,454	1,782	0,762*

La aparición de ECN hace referencia a la suma total de pacientes con sospecha de ECN y ECN avanzada.

El modelo no incluyó la edad gestacional ni el peso al nacer debido a una importante colinealidad.

R² de Nagelkerke del modelo: 0,673; sensibilidad: 81,5 %; especificidad: 97,2 %.

Abreviaturas: CAP: conducto arterial persistente; SDR: síndrome de dificultad respiratoria; TRA: técnicas de reproducción asistida.

TABLA 2. Modelo de regresión logística multivariado para las perforaciones intestinales

	Exp(B)	IC del 95 % para Exp(B)		p
		Límite inferior	Límite superior	
Puntaje de Apgar bajo al minuto 5	2,748	1,100	6,866	0,031
CAP con repercusión hemodinámica	0,471	0,173	1,285	0,142
Hemorragia intraventricular	0,701	0,286	1,721	0,439
Ventilación mecánica invasiva	1,799	0,464	6,969	0,395
Peso al nacer	0,989	0,985	0,993	< 0,001

R² de Nagelkerke del modelo: 0,618; sensibilidad: 79,6 %; especificidad: 95,8 %.

alteración de la flora intestinal podría participar en el mecanismo fisiopatológico.^{7,16-18} La repercusión de la cesárea en la aparición de la enfermedad fue evidente solo en los pacientes con ECN avanzada. Con este resultado, se ha verificado la necesidad de realizar investigaciones avanzadas de la microbiota para explorar la causalidad de la cesárea en la ECN.¹⁵ No obstante, para evitar esta enfermedad fatal, se debe concebir la idea de enfermer el parto vaginal en el nacimiento de prematuros, teniendo en cuenta los pros y los contras para el estado de salud de los recién nacidos. Esta hipótesis es especialmente importante para países como Turquía, México, Chile y Corea, ya que se clasificaron como los cuatro países con las tasas más altas de cesárea entre los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD).¹⁹

La ECN es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer.^{6,7} La incidencia es del 12 % para los pesos al nacer de 500 a 750 gramos, y hay una disminución del 3 % por cada aumento de 250 gramos en el peso al nacer.²⁰ Es importante mencionar el aumento global en la aparición de ECN en los recién nacidos de menos de 1000 gramos de este estudio. Suponemos que la discrepancia con los informes anteriores se debe a la mencionada ocupación de la unidad con traslados posnatales y al uso de los recursos de enfermería. La atención multidisciplinaria brindada por el centro del estudio la convierte en una de las UCIN que recibe más derivaciones, y a muchos recién nacidos prematuros de otros centros los trasladan a nuestra unidad cuando hay un deterioro clínico o se necesita una intervención quirúrgica. Por este motivo, consideramos que los números no reflejan la incidencia real de la ECN. Además, ser un centro receptor de tantas derivaciones tiene la desventaja de la sobreocupación de pacientes, donde se alcanza el 100 % o más de la capacidad del lugar. Si bien la atención neonatal de los pacientes nuevos se brinda en camas diferentes, existe el riesgo de que los recursos de enfermería no sean suficientes, lo que es un reconocido factor predictivo de resultados adversos en los neonatos prematuros.^{21,22} La mejora de los servicios de enfermería ayudaría a aumentar la calidad de la atención perinatal. De esta forma, el pronóstico de los recién nacidos con bajo peso al nacer sería más promisorio en las UCIN de los países con ingresos medios y bajos.

La nutrición enteral temprana con leche materna es crucial para el crecimiento de los prematuros.¹ Su administración reduce la ECN, evita la atrofia vellosa y estimula el peristaltismo intestinal y la microbiota.² La opinión mayoritaria internacional es que se debe iniciar la nutrición trófica de forma temprana y alcanzar la nutrición enteral total al cabo de una o dos semanas, según el peso al nacer.⁴ El tiempo hasta alcanzar

la alimentación enteral total se ha registrado entre 10 y 34 días en diferentes estudios, y se lo consideró un marcador indirecto de la tolerancia gastrointestinal.^{3,4} Sin embargo, las prácticas de alimentación de los neonatos con muy bajo peso al nacer son considerablemente heterogéneas.²³ Existen datos controvertidos sobre el aumento lento o rápido del volumen de ingesta diaria. Recientemente, en la base de datos Cochrane 2017, se ha registrado que el riesgo de ECN no se reduce con el aumento lento o rápido de dicho volumen.²⁴ El protocolo de nutrición de nuestra institución consiste en la nutrición trófica temprana con leche materna (si no la hubiera, con leche maternizada para prematuros, sin diluir), que se aumenta a diario en función de la tolerancia gastrointestinal. Lamentablemente, la ausencia de datos nutricionales de los traslados posnatales ha hecho difícil que se evalúe la influencia de la ingesta diaria (aumento de volumen lento o rápido) en la aparición de ECN. En su lugar, se analizó el momento de la primera alimentación enteral en relación con la aparición de ECN. Cada día de retraso en la administración de nutrición enteral ha aumentado 6,515 veces la probabilidad de contraer la enfermedad. Sin embargo, no fue evidente un resultado similar en el caso de las perforaciones intestinales. La información acerca de este tema es contradictoria: dos estudios recientes concluyeron que no hay relación entre el momento de la primera alimentación y la ECN (o la gravedad de la enfermedad),^{3,6} mientras que Moss y cols. han demostrado la relación entre el retraso de la alimentación enteral y el daño intestinal y la aparición de ECN.²⁵ Aparentemente, el retraso en la nutrición enteral causado por una dinámica cardiorrespiratoria inestable en los primeros días de vida anticipa futuros problemas intestinales del neonato, pero el proceso patológico de la perforación intestinal es más complejo de lo que se pensaba.

Las investigaciones han intentado crear paneles predictivos para identificar los casos de ECN avanzada y la necesidad de una intervención quirúrgica.²⁶ En las perforaciones intestinales, se han hallado alteraciones como trombocitopenia, recuento anómalo de leucocitos y niveles elevados de PCR y glucemia.⁹ El análisis para predecir las perforaciones intestinales ha señalado la existencia de trombocitopenia, recuento elevado de leucocitos y acidosis metabólica de forma inicial en el proceso de deterioro, pero no quedó en claro si las alteraciones consiguientes en los análisis estuvieron acompañadas o no de infección concomitante (sepsis). Aunque las herramientas de diagnóstico no hayan podido predecir los casos de sospecha de ECN, parecen proporcionar los signos de advertencia iniciales para orientar a los profesionales de la salud en el cálculo de las

consecuencias graves de la ECN.

La incidencia de la mortalidad fue coherente con las publicaciones anteriores, con una cifra del 10 % al 40 % (que llega hasta el 50 % para la ECN con intervención quirúrgica).^{3,27} La probabilidad de mortalidad para la suma total de pacientes con ECN fue de 2,192 y aumentó en presencia de perforaciones intestinales.

Las limitaciones del estudio incluyen el diseño retrospectivo y unicéntrico. Otra de las limitaciones es la ausencia de datos sobre las ingestas diarias y los intervalos de alimentación. Los análisis diagnósticos se limitaron a las primeras etapas de los síntomas intestinales iniciales y no se obtuvieron las mediciones de laboratorio posteriores (el alcance de este artículo no incluía medir la eficacia predictiva de los resultados de laboratorio). A pesar de las limitaciones, puede destacarse como fortaleza de este estudio la naturaleza controlada y el amplio conjunto de datos, que incluye 1428 recién nacidos prematuros de una UCIN con gran cantidad de derivaciones. Además, en el diseño del estudio se incluyó cada etapa, desde los casos leves hasta la ECN avanzada y las perforaciones intestinales.

CONCLUSIÓN

En este estudio, la frecuencia de la ECN fue del 18,28 %. De los neonatos afectados, el 18 % presentó perforación intestinal. El CAP con repercusión hemodinámica y el retraso en el inicio de la primera alimentación enteral aumentaron los riesgos de alimentación de ECN, y el puntaje de Apgar bajo al minuto 5 siguió siendo el único factor predictivo independiente de la perforación intestinal. ■

REFERENCIAS

1. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology*. 2020; 10:1-5.
2. Caplan MS. Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants is Related to Enteral Feeding, But the Mechanisms Remain Uncertain and Have Changed Over Time. *Curr Pediatr Rep*. 2014; 2(4):241-7.
3. Knell J, Han SM, Jaksic T, Modi BP. Current Status of Necrotizing Enterocolitis. *Curr Probl Surg*. 2019; 56(1):11-38.
4. Binchy Á, Moore Z, Patton D. Feeding Intervals in Premature Infants ≤ 1750 g: An Integrative Review. *Adv Neonatal Care*. 2018; 18(3):168-78.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC y cols. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015; 314(10):1039-51.
6. Adams M, Bassler D, Darlow BA, Lui K y cols. Preventive strategies and factors associated with surgically treated necrotizing enterocolitis in extremely preterm infants: an international unit survey linked with retrospective cohort data analysis. *BMJ Open*. 2019; 9(10):e031086.
7. Denning NL, Prince JM. Neonatal intestinal dysbiosis in necrotizing enterocolitis. *Mol Med*. 2018; 24(1):4.
8. Overman RE, Criss CN, Gadepalli SK. Necrotizing enterocolitis in term neonates: A different disease process? *J Pediatr Surg*. 2019; 54(6):1143-6.
9. Yu L, Tian J, Zhao X, Cheng P y cols. Bowel Perforation in Premature Infants with Necrotizing Enterocolitis: Risk Factors and Outcomes. *Gastroenterol Res Pract*. 2016; 2016:6134187.
10. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA y cols. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg*. 2014; 218(6):1148-55.
11. Gordon P, Attridge J. Understanding Clinical Literature Relevant to Spontaneous Intestinal Perforations. *Am J Perinatol*. 2009; 26(04):309-16.
12. Vermont Oxford Network. Manual of Operations: Part 2 Data Definitions & Infant Data Forms Vermont Oxford Network Release 23.2. 2019:101. [Fecha de acceso: 17 de enero de 2020]. Disponible en <https://vtxford.zendesk.com/hc/en-us/articles/360013115393-2019-Manual-of-Operations-Part-2-Release-23-2-PDF>
13. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Turkish Neonatal Society guideline on enteral feeding of the preterm infant. *Turk Pediatri Ars*. 2018; 53(1):109-18.
14. Wang AY, Chughtai AA, Lui K, Sullivan EA. Morbidity and mortality among very preterm singletons following fertility treatment in Australia and New Zealand, a population cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17(1):50.
15. Berkhout DJC, Klaassen P, Niemarkt HJ, de Boode WP y cols. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis: A Prospective Multicenter Case-Control Study. *Neonatology*. 2018; 114(3):277-84.
16. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C y cols. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet*. 2016; 387(10031):1928-36.
17. Torrazza RM, Neu J. The Altered Gut Microbiome and Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2013; 40(1):93-108.
18. Hällström M, Eerola E, Vuento R, Janas M, Tammela O. Effects of mode of delivery and necrotizing enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23(6):463-70.
19. OECD. Health at a Glance 2019: OECD indicators. Paris: OECD Publishing, 2019. [Fecha de acceso: 17 de enero de 2020]. Disponible en <https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en>
20. Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA y cols. Variation in Performance of Neonatal Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(3):e164396.
21. Beltempo M, Lacroix G, Cabot M, Blais R, Piedboeuf B. Association of nursing overtime, nurse staffing and unit occupancy with medical incidents and outcomes of very preterm infants. *J Perinatol*. 2018; 38(2):175-80.
22. Watson SI, Arulampalam W, Petrou S, Marlow N y cols. The effects of a one-to-one nurse-to-patient ratio on the mortality rate in neonatal intensive care: a retrospective, longitudinal, population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016; 101(3):F195-200.
23. Bora R, Murthy NB. In resource limited areas complete enteral feed in stable very low birth weight infants (1000-1500 g) started within 24 h of life can improve nutritional outcome. *J Matern Neonatal Med*. 2017; 30(21):2572-7.
24. Oddie SJ, Young L, Mcguire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 8(8):CD001241.
25. Moss RL, Kalish LA, Duggan C, Johnston P y cols. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. *J Perinatol*. 2008; 28(10):665-74.
26. Tepas JJ 3rd, Leaphart CL, Plumley D, Sharma R y cols. Trajectory of Metabolic Derangement in Infants with Necrotizing Enterocolitis Should Drive Timing and Technique of Surgical Intervention. *J Am Coll Surg*. 2010; 210(5):847-52.
27. Yee WH, Sorraisham AS, Shah VS, Aziz K y cols. Incidence and Timing of Presentation of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2012; 129(2):e298-e304.

ANEXO 1.

Datos demográficos generales de la población

	Total (n = 1428)	Grupo de referencia (n = 1167)	Aparición de ECN		p	p1 ^α	p2 ^α	p3 ^α
			Sospecha de ECN (n = 140)	ECN avanzada (n = 121)				
Edad materna (años)*	29 (25 – 34)	30 (25 – 34)	27 (24 – 33,75)	28 (24 – 28)	0,001	0,005	0,058	0,999
Patología materna	360 (25,2 %)	300 (25,7 %)	29 (20,7 %)	31 (25,6 %)	0,435	0,198	0,983	0,348
Madre con DG	76 (5,3 %)	65 (5,6 %)	5 (3,6 %)	5 (5 %)	0,599	0,321	0,779	0,578
Afecciones de la placenta	18 (1,3 %)	14 (1,2 %)	-	4 (3,3 %)	0,212	-	0,081	-
Preeclampsia	219 (15,3 %)	183 (15,7 %)	20 (14,3 %)	16 (13,2 %)	0,725	0,667	0,476	0,804
RPM	70 (4,9 %)	57 (4,9 %)	9 (6,4 %)	4 (3,3 %)	0,508	0,439	0,430	0,248
PEG	39 (2,7 %)	28 (2,4 %)	8 (5,7 %)	3 (2,5 %)	0,076	0,033	0,573	0,195
Gestación múltiple								
Mellizos	194 (13,6 %)	154 (13,2 %)	25 (17,9 %)	15 (12,4 %)	0,291	0,130	0,804	0,222
Trillizos	26 (1,8 %)	15 (1,3 %)	2 (1,4 %)	9 (7,4 %)	0,001	0,559	<0,001	0,016
Tipo de parto								
Cesárea	1145 (80,2 %)	916 (78,5 %)	118 (84,3 %)	111 (91,7 %)	0,001	0,111	0,001	0,067
Parto vaginal	283 (19,8 %)	251 (21,5)	22 (15,7 %)	10 (19,8 %)				
Tipo de concepción								
TRA	140 (24,9 %)	80 (6,9 %)	24 (17,1 %)	36 (29,8 %)	<0,001	<0,001	<0,001	0,016
Recién nacido derivado	514 (36,0 %)	417 (35,7 %)	45 (32,1 %)	52 (43 %)	0,174	0,401	0,115	0,071
Traslado prenatal	117 (8,2 %)	97 (8,3 %)	6 (4,3 %)	14 (11,6 %)	0,095	0,094	0,226	0,027
Sexo								
Femenino, (%)	631 (44,2 %)	512 (43,9 %)	59 (42,1 %)	60 (49,6 %)	0,424	0,697	0,229	0,229
Masculino, (%)	797 (55,8 %)	655 (56,1 %)	81 (57,9 %)	61 (50,4 %)				
EG, semanas*								
≤27 semanas	32 (30 – 34)	32 (32 – 34)	29 (27 – 31)	26 (25 – 27)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
28 – 30 semanas	191 (13,4 %)	59 (5,1 %)	40 (28,6 %)	92 (76 %)				
31 – 33 semanas	215 (15,1 %)	134 (11,5 %)	56 (40 %)	25 (20,7 %)				
34 – 36 semanas	508 (35,6 %)	467 (40 %)	37 (26,4 %)	4 (3,3 %)				
34 – 36 semanas	514 (36 %)	507 (43,4 %)	7 (5 %)	-				
Peso al nacer, gramos*								
1760	1760	1835	1120	830	<0,001	<0,001	<0,001	0,003
(1274 – 1909,2)	(1274 – 1909,2)	(1620 – 1934)	(975 – 1261)	(680 – 900)				
<750 g	136 (9,5 %)	76 (6,5 %)	5 (3,6 %)	55 (45,4 %)				
751 – 1000 g	147 (10,3 %)	58 (5 %)	40 (28,6 %)	49 (40,5 %)				
1001 – 1250 g	132 (9,2 %)	82 (7 %)	42 (30 %)	8 (6,6 %)				
1251 – 1500 g	147 (10,3 %)	114 (9,8 %)	28 (20 %)	5 (4,1 %)				
1501 – 2000 g	665 (46,6 %)	636 (54,5 %)	25 (17,9 %)	4 (3,3 %)				
>2000 g	201 (14,1 %)	201 (17,2 %)	-	-				

* Mediana, (intervalo intercuartílico); α : diferencia de las variables numéricas entre los tres grupos obtenida mediante el análisis de Kruskal-Wallis y comparaciones por pares mediante la prueba de Tamhane; p1: diferencia entre el grupo de referencia e intolerancia a la alimentación; p2: diferencia entre el grupo de referencia y el grupo de ECN; p3: diferencia entre el grupo de ECN e intolerancia a la alimentación.

Abreviaturas: ECN: enterocolitis necrosante; DG: diabetes gestacional; RPM: rotura prematura de membranas;

PEG: pequeño para la edad gestacional; TRA: técnicas de reproducción asistida; EG: edad gestacional;

Recién nacido derivado: nació en otro establecimiento y lo trasladaron al centro del estudio debido a problemas relacionados con la prematuridad.

ANEXO 2.

Desenlace clínico de la población del estudio

	Total (n = 1428)	Grupo de referencia (n = 1167)	Aparición de ECN		p	p1 ^a	p2	p3
			Sospecha de ECN (n = 140)	ECN avanzada (n = 121)				
Corticosteroides prenatales	847 (59,3 %)	714 (61,2 %)	77 (55 %)	56 (46,3 %)	0,004	0,157	0,001	0,160
Corticosteroides posnatales	116 (8,1 %)	54 (4,6 %)	19 (13,6 %)	43 (35,5 %)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Puntaje de Apgar al minuto 5	184 (12,9 %)	129 (11,1 %)	15 (10,7 %)	40 (33,1 %)	<0,001	0,903	<0,001	<0,001
Reanimación en el nacimiento	201 (14,1 %)	158 (13,5 %)	21 (15 %)	22 (18,2 %)	0,356	0,635	0,161	0,490
SDR	233 (16,3 %)	99 (8,5 %)	49 (35 %)	85 (70,2 %)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
VM invasiva	403 (28,2 %)	236 (20,2 %)	64 (45,7 %)	103 (85,1 %)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Duración de la VM (días)*	6 (4 – 9)	4,5 (3 – 8)	6 (4 – 8)	9 (7 – 16)	<0,001	0,123	<0,001	<0,001
PPC	680 (47,6 %)	551 (47,2 %)	57 (40,7 %)	72 (59,5 %)	0,008	0,145	0,010	0,002
Duración de la PPC (días)*	6 (3 – 11)	4 (2 – 8)	9 (5 – 12,75)	12,5 (8 – 18)	<0,001	<0,001	<0,001	0,999
Sepsis	124 (8,7 %)	62 (5,3 %)	22 (15,7 %)	40 (33,1 %)	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
CAP (%)	154 (10,8 %)	52 (4,5 %)	52 (37,1 %)	50 (41,3 %)	<0,001	<0,001	<0,001	0,490
CC que no sea CAP	74 (5,2 %)	62 (5,3 %)	3 (2,1 %)	9 (7,4 %)	0,140	0,103	0,330	0,059
HIV	114 (8,0 %)	35 (3,0 %)	22 (15,7 %)	57 (47,1 %)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Resultado de la nutrición								
Primera alimentación enteral (día)*	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	3 (2 – 3)	3 (2 – 4)	<0,001	<0,001	<0,001	0,007
Leche maternizada para prematuros	297 (20,8 %)	234 (20,1 %)	32 (22,9 %)	31 (25,6 %)	0,292	0,436	0,149	0,603
Edad al momento de la aparición de los síntomas (día)*	13 (11 – 16)	-	13 (11 – 14)	18 (16 – 20)	<0,001	-	-	<0,001
Duración del ayuno (días)*	8 (5 – 13)	-	6 (5 – 8)	13 (11 – 16)	<0,001	-	-	<0,001
Nutrición parenteral (días)*	16 (11 – 20)	10 (8 – 11)	20 (18 – 25)	32 (27 – 35)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Estadía en la UCIN (días)*	16 (9 – 36)	15 (8 – 23)	53 (41 – 66,75)	73 (27 – 97)	<0,001	<0,001	<0,001	0,002
Mortalidad	129 (9,0 %)	89 (7,6 %)	7 (5,0 %)	33 (27,3 %)	<0,001	0,260	<0,001	<0,001
Análisis clínicos								
Hematocrito (%)	42,3 (34,4 – 50,5)	45,2 (35,4 – 51,1)	44,4 (35,1 – 50,5)	41,2 (32,8 – 47,2)	0,098	0,773	0,121	0,564
Leucocitos (x 10 ⁹ /l)	15,2 (12,6 – 18,3)	14,8 (12,4 – 18,1)	15,8 (13,3 – 18,4)	18,38 (15,1 – 23,3)	<0,001	0,159	<0,001	<0,001
Leucocitosis	211 (14,8 %)	152 (13 %)	13 (9,3 %)	46 (38 %)	<0,001	0,208	<0,001	<0,001
Leucopenia	36 (2,5 %)	30 (2,6 %)	2 (1,4 %)	4 (3,3 %)	0,608	-	-	-
Trombocitos (x 10 ⁹ /l)	218 (175 – 294,5)	228,5 (171 – 338,5)	218,5 (179 – 275)	198 (151 – 290)	0,115	0,673	0,160	0,531
Trombocitopenia	37 (2,6 %)	14 (1,2 %)	4 (2,9 %)	19 (15,7 %)	0,001	0,484	0,003	<0,001
PCR (mg/dl)	1,1 (0,69 – 1,86)	0,96 (0,69 – 1,62)	1,19 (0,75 – 1,97)	1,02 (1,00 – 1,99)	0,310	0,147	0,133	0,980
Acidosis metabólica	122 (8,5 %)	3 (0,3 %) ^a	31 (22,1 %) ^b	88 (72,7 %) ^c	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

* Mediana, (intervalo intercuartílico); estadística de las variables numéricas obtenida mediante el análisis de Kruskal-Wallis y comparaciones por pares mediante la prueba de Tamhane; p1: grupo de referencia – grupo con sospecha de ECN; p2: grupo de referencia – grupo con ECN avanzada; p3: grupo con sospecha de ECN – grupo con ECN avanzada. Abreviaturas: ECN: enterocolitis necrosante; SDR: síndrome de dificultad respiratoria; VM: ventilación mecánica; PPC: presión positiva continua; CAP: conducto arterial persistente; CC: cardiopatía congénita; HIV: hemorragia intraventricular; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; leucocitosis: leucocitos > 20 × 10⁹/l; leucopenia: leucocitos < 5 × 10⁹/l; trombocitopenia: trombocitos < 100 × 10⁹/l; PCR: proteína C-reactiva; acidosis metabólica (pH < 7,35 y déficit de base > -5).

ANEXO 3.

Características demográficas y desenlace clínico de las perforaciones GI

	Aparición de ECN		OR (IC del 95 %)	p
	Sin perforaciones (n = 214)	Perforaciones (n = 47)		
Sexo masculino	119 (55,6 %)	23 (48,9 %)	1,307 (0,695 – 2,460)	0,406
Edad materna, (años)*	28 (24 – 34)	27 (23 – 32)	0,984 (0,935 – 1,036)	0,539
Patología materna	52 (24,3 %)	8 (17 %)	0,639 (0,281 – 1,454)	0,283
Madre con DG	11 (5,1 %)	-	-	NA
Afección de la placenta	4 (1,9 %)	-	-	NA
Preeclampsia	31 (14,5 %)	5 (10,6 %)	0,703 (0,258 – 1,915)	0,489
RPM	9 (4,2 %)	4 (8,5 %)	2,119 (0,629 – 7,197)	0,189
PEG	10 (4,7 %)	1 (2,1 %)	0,443 (0,55 – 3,551)	0,444
TRA	49 (22,9 %)	11 (23,4 %)	1,029 (0,488 – 2,171)	0,379
Cesárea	187 (87,4 %)	42 (89,4 %)	1,213 (0,441 – 3,334)	0,708
Traslado prenatal	12 (5,6 %)	8 (17 %)	3,453 (1,325 – 9,000)	0,014
Recién nacido derivado	73 (34,1 %)	24 (51,1 %)	2,015 (1,065 – 3,814)	0,029
Gestación múltiple				
Mellizos	33 (15,4 %)	7 (14,9 %)	0,960 (0,396 – 2,325)	0,928
Trillizos	6 (2,8 %)	5 (1,6 %)	-	NA
Edad gestacional, (semanas)	27,96 ± 2,26	25,87 ± 1,99		0,001
≤ 27 semanas	98 (47,7 %)	34 (72,3 %)	2,872 (1,436 – 5,744)	0,003
28 – 30 semanas	68 (31,7 %)	13 (27,7 %)	0,770 (0,383 – 1,550)	0,463
31 – 33 semanas	41 (19,2 %)	-	-	NA
34 – 36 semanas	7 (3,3 %)	-	-	NA
Peso al nacer (gramos)	1021,75 ± 206,06	722,02 ± 139,88		<0,001
< 750 g	34 (15,9 %)	26 (55,3 %)	12,010 (5,760 – 25,080)	<0,001
751 – 1000 g	75 (35,1 %)	14 (29,9 %)	1,031 (0,546 – 1,946)	0,425
1001 – 1250 g	45 (21 %)	5 (10,6 %)	-	0,646
1251 – 1500 g	31 (14,5 %)	2 (4,3 %)	-	0,547
1500 – 2000 g	29 (13,6 %)	-	-	NA
Desenlace clínico				
Corticoesteroides prenatales	113 (52,8 %)	20 (42,6 %)	0,662 (0,350 – 1,252)	0,203
Corticoesteroides posnatales	43 (20,1 %)	19 (40,4 %)	2,699 (1,379 – 5,282)	0,003
Reanimación	37 (17,3 %)	6 (12,8 %)	0,700 (0,277 – 1,769)	0,449
Puntaje de Apgar bajo al minuto 5	33 (15,4 %)	22 (46,8 %)	4,827 (2,439 – 9,552)	<0,001
SDR	97 (45,3 %)	37 (78,7 %)	4,463 (2,111 – 9,435)	0,001
VM invasiva	123 (57,5 %)	44 (93,6 %)	10,851 (3,267 – 36,045)	<0,001
Duración de la VM (días)*	7 (5 – 10)	11 (7,25 – 22,5)	1,153 (1,086 – 1,224)	<0,001
PPC	115 (53,7 %)	14 (29,8 %)	0,365 (0,185 – 0,721)	0,003
Duración de la PPC (días)*	13 (9 – 18)	21,5 (15,5 – 26,75)	1,114 (1,048 – 1,184)	0,001
Sepsis	43 (20,1 %)	19 (40,4 %)	2,699 (1,379 – 5,282)	0,003
CAP	77 (36 %)	25 (53,2 %)	2,022 (1,069 – 3,824)	0,029
CC que no sea CAP (%)	5 (2,3 %)	7 (14,9 %)	-	
NA				
HIV	56 (26,2 %)	23 (48,9 %)	2,704 (1,414 – 5,169)	0,002
Nutrición				
Momento de la primera alimentación enteral, (día)*	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	1,092 (0,784 – 1,520)	0,604
Leche maternizada sin diluir para prematuros	48 (22,4 %)	15 (31,9 %)	1,621 (0,811 – 3,240)	0,169
Edad al momento de la aparición de los síntomas GI, (día)*	14 (11 – 16)	19 (17 – 21)	1,479 (1,305 – 1,675)	<0,001
Duración del ayuno, (días)*	10 (7 – 12)	16 (13 – 18)	1,679 (1,439 – 1,958)	<0,001
Nutrición parenteral, (días)*	16 (14 – 17)	34 (32,5 – 35)	1,230 (1,121 – 1,350)	<0,001
Pruebas de diagnóstico				
Hematocrito (%)*	44,9 (35,4 – 50,72)	43,9 (35,1 – 50,7)	1,004 (0,971 – 1,038)	0,810
Leucocitosis	34 (15,9 %)	25 (53,2 %)	6,016 (3,047 – 11,877)	<0,001
Leucopenia	4 (1,9 %)	2 (4,3 %)	2,33 (0,415 – 13,131)	0,295
Recuento de trombocitos (x 10 ⁹ /l)	211 (178 – 286)	194 (92 – 290)	0,997 (0,994 – 1,001)	0,086
Trombocitopenia	10 (4,7 %)	13 (27,7 %)	7,800 (3,169 – 19,200)	<0,001
PCR (mg/dl)*	0,80 (0,60 – 1,72)	1,19 (0,70 – 2,03)	0,859 (0,671 – 1,099)	0,049
Acidosis metabólica	72 (33,6 %)	47 (100 %)	1,653 (1,429 – 1,911)	<0,001

-Razón de posibilidades obtenida mediante regresión binaria si $p < 0,05$; * mediana (intervalo intercuartílico);

NA: no aplicable debido a la poca cantidad de pacientes en el grupo.

-Leucopenia: leucocitos $< 5 \times 10^9/l$; leucocitosis: leucocitos $> 20 \times 10^9/l$; trombocitopenia: trombocitos $< 100 \times 10^9/l$.

Abreviaturas: DG: diabetes gestacional; RPM: rotura prematura de membranas; PEG: pequeño para la edad gestacional;

TRA: técnicas de reproducción asistida; EG: edad gestacional; SDR: síndrome de dificultad respiratoria; VM: ventilación mecánica;

PPC: presión positiva continua; CAP: conducto arterial persistente; CC: cardiopatía congénita; HIV: hemorragia intraventricular;

leucocitosis: leucocitos $> 20 \times 10^9/l$; leucopenia: leucocitos $< 5 \times 10^9/l$; trombocitopenia: trombocitos $< 100 \times 10^9/l$;

PCR: proteína C-reactiva; acidosis metabólica (pH $< 7,35$ y déficit de base > -5).

Developing necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal intensive care unit over a four years period

Ass. Prof. Hakan Ongun, M.D.^a, Selim Demirezen, M.D.^b and Ass. Prof. Meltem Demir, M.D.^c

ABSTRACT

Aim. To investigate NEC frequency in premature infants and assess risk factors associated with disease-onset and progression to intestinal perforation.

Methods. Retrospective cohort in preterm neonates hospitalized between 2015 and 2018. Perinatal characteristics, clinical features, nutritional data and laboratory outcome were analyzed using SPSS-23 statistical package. Logistic regression was performed to analyze associated risk factors.

Results. In 1428 neonates, the rate of developing NEC was 18.28 %. Conception with assisted reproductive technology, cesarean section and postnatal-steroids were associated with NEC (OR: 4.056, 95 % CI: 2.810-5.854, OR: 1.961, 95 % CI: 1.321-2.910, OR: 6.422; 95 % CI: 4.327-9.530). Timing of first enteral feeding was associated to developing NEC, but not to intestinal perforation ($p < 0.001$, $p = 0.604$). Forty-seven of 261 NEC patients (18 %) have developed intestinal perforation. Antenatal steroids showed to reduce severe consequences ($p = 0.001$). Timing of first enteral feeding and hemodynamically significant PDA were predisposing factors for NEC and low 5-minutes Apgar score for intestinal perforation. (OR: 6.515; 95 % CI: 5.011-8.470; OR: 4.715; 95 % CI: 2.717-8.183; OR: 2.748; 95 % CI: 1.100-6.866). Mortality was 9 %. Developing NEC increased risk of mortality by 2.192 times (95 % CI: 1.469-3.271); in intestinal perforation, mortality risk increased to 11.527 (95 % CI: 6.293-21.115).

Conclusion. NEC frequency was 18.28 %. Intestinal perforation occurred in 18 % of NEC patients. PDA and delay in first enteral nutrition were predisposing factors for acquiring NEC and low 5-minutes Apgar scores for intestinal perforation.

Key words: necrotizing enterocolitis, nutrition, premature infant, intestinal perforation, Apgar score.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.405>

To cite: Ongun H, Demirezen S, Demir M. Developing necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal intensive care unit over a four years period. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):405-410.

- Division of Neonatology, Department of Pediatrics.
- Department of Pediatric Surgery.
- Department of Medical Biochemistry. Istinye University Faculty of Medicine, Medical Park Hospital, Antalya, Turkey.

E-mail address:
Hakan Ongun, M.D.:
hongun88@hotmail.com

Funding:
There is no specific funding related to this research. The editorial support of this article has been conducted by QA Executive Consultancy Ozan Batigun MD, MBA in 2020.

Conflict of interest:
None.

Received: 2-21-2020
Accepted: 6-3-2020

INTRODUCTION

A healthy enteral nutrition is imperative in the management of premature infants to avoid complications associated with vascular access, sepsis, and adverse effects of parenteral nutrition.^{1,2} Any delays to achieve full nutrition may result in intestinal dysfunction.³ However, to establish full enteral feeding in a premature infant is not as easy as expected; it may take one to two weeks depending upon the infant's health status.⁴ The gut immaturity and prematurity-related co-morbidities contribute to development of feeding problems and intestinal complications including necrotizing enterocolitis (NEC).

NEC is one of the most destructive diseases occurring in preterm infants.³⁻⁶ The prevalence is 1 to 3 ‰ live births and accounts for 7.7 % of total admissions to neonatal intensive care units (NICU).⁵ The incidence increases with earlier gestational age (GA) and lower birthweight.^{6,7}

The pathogenesis remains to be multifactorial with different disease processes and several endotypes.^{3,6} Intestinal immaturity, impaired mucosal defense, microbial dysbiosis, circulatory instability of the gastrointestinal tract, are considered to play a role in the pathologic mechanism.³ Clinical features are abdominal distension, bilious emesis, gastric residue, bloody stool and abnormal physiological parameters such as apnea, bradycardia, hemodynamic alterations and temperature instability.^{3,8}

Mortality is estimated between 10 % and 40 %; but intestinal perforation and secondary

complications (severe infections, strictures, stoma complications and short bowel syndrome) contribute to increased mortality as high as 76 %.^{3,9,10} Despite the greater survival of very low birth weight (VLBW) neonates, very little progress has been made in the management of NEC patients.¹ These consequences lead to extreme caution in these infants who are at risk for developing intestinal problems. Identifying NEC at an early onset is crucial, because once it starts, the pathological process is aggressive and difficult to stop. The objective was to investigate NEC frequency in a preterm population from a highly-referral, tertiary NICU serving to considerably populated territory around Mediterranean region and assess risk factors associated with disease onset and progression to intestinal perforation.

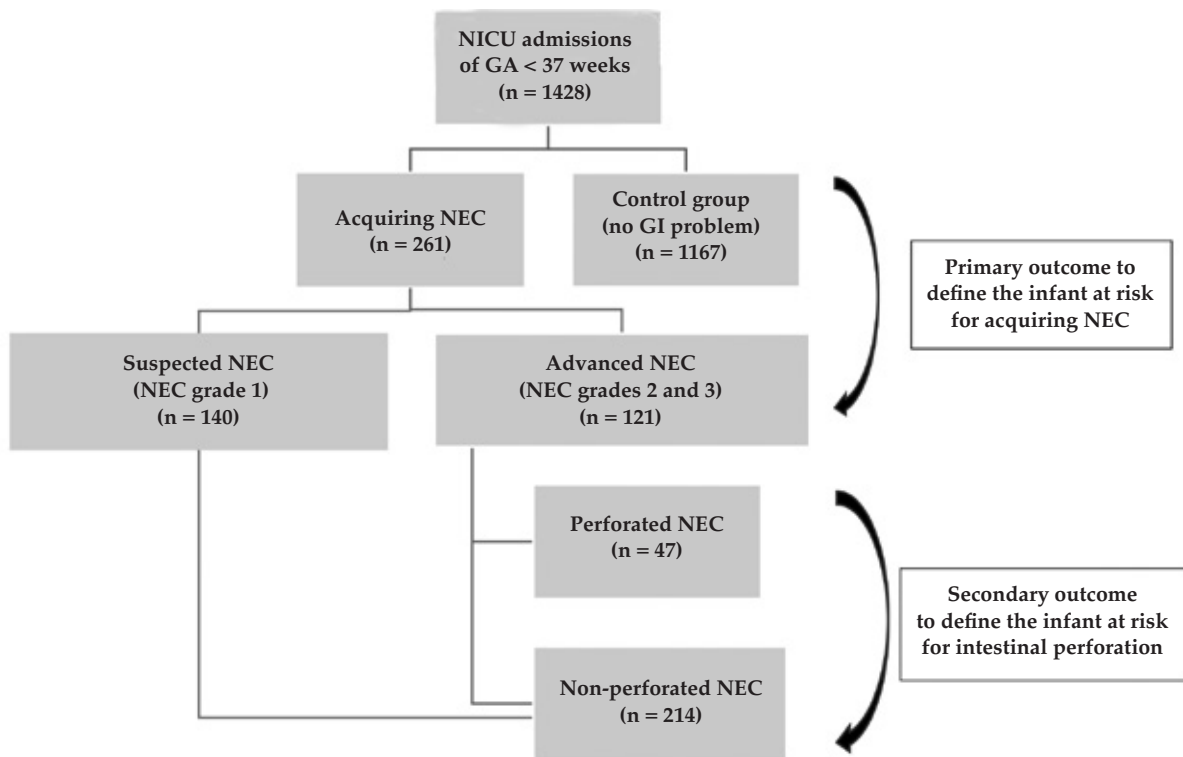
POPULATION AND METHODS

The single-center, retrospective cohort was conducted in preterm infants (GA ≤ 37 weeks) admitted between 2015 and 2018. This study was approved by the institution’s ethics committee board.

This NICU is a university-affiliated, tertiary, 34-bed center; neonatal care is provided with the supervision of board-certified neonatologists and nursing resource has a 1:4-1:5 nurse-to-patient ratio. Annual admission rates are 850-1100 newborns per year and preterms constitute 35 %-50 % of the admissions. The patient population consists of neonates with GA ≥ 23 weeks, major congenital anomalies and those who require surgical interventions (cardiac, neurosurgical, abdominal). Multidisciplinary approach (pediatric subspecialties and surgical consultants) has led this NICU to become one of the highest referral centers; approximately half of the admissions consist of postnatal-transfers.

Patient data was extracted from hospital database and screened for ICD-codes ‘prematurity’ and ‘NEC’. Exclusion criteria were intestinal anomalies (e.g. meconium peritonitis, volvulus, atresia) and spontaneous intestinal perforations confirmed by laparotomy.¹¹ Patients were divided into two main groups as, infants with NEC (defined by modified Bell’s criteria)⁸ and control group (infants without

FIGURE 1. Schematic diagram of the study population



GI: gastrointestinal, NEC: necrotizing enterocolitis.

intestinal problems). The subcategorizations of NEC patients were based on (i) *disease severity* (suspected-NEC: grade-1 NEC, advanced-NEC: grade 2-3 NEC) and (ii) *intestinal perforation confirmed by X-ray and surgery* (non-perforations versus intestinal perforations).

We have investigated the perinatal characteristics, clinical features and laboratory outcome. Respiratory distress syndrome (RDS), invasive mechanical ventilation (MV) and noninvasive respiratory support (nasal-CPAP), hemodynamically significant patent ductus arteriosus (echocardiographically-confirmed PDA requiring ibuprofen and /or surgery), congenital heart disease conditions (CHD) other than PDA, intraventricular hemorrhage (IVH) and sepsis (defined by Vermont Oxford criteria)¹² was collected from the medical files. Complete blood cell count (CBC), C-reactive protein (CRP) and blood gas analysis obtained at the day of initial symptoms were evaluated for early signs of abnormalities.

Enteral nutrition was delivered to all neonates according to the institutional nutrition protocol (see *Appendix* for the protocol based on Turkish Neonatal Society guideline).¹³ Nutritional variables including timing of first enteral feeding, use of preterm formula, age onset of first intestinal symptoms, duration of fasting and parenteral nutritions were recorded. We have to mention Turkish laws do not govern the use of donor milk when the mother's milk is not available; in absence of mother's milk, undiluted preterm formulas are used.

SPSS-23 program was used for descriptive analysis of variables, central tendency and dispersion of quantitative variables. Following normality assumption (Kolmogorov-Smirnov

test), we used Mann Whitney-U or Student-t test to test the difference between two groups; Kruskal Wallis or One-way analysis of variance (followed by posthoc comparisons by Bonferroni or Tamhane test) were performed for analysis within three groups. We used logistic regressions to predict the odds of acquiring NEC and intestinal perforation. Variables were expressed as percentage (%), mean \pm standard deviation (SD) or median (interquartile range) and odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (CI). P value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

Of 1428 preterm deliveries, 261 (18.28 %) infants were diagnosed with NEC. *Figure 1* presents the flowchart of the study population. Postnatal transfers constituted 32.1 % of suspected-NEC and 43 % of advanced-NEC patients. Many of the perinatal characteristics did not show any significance (*Annexes 1 and 2*). Small for gestational age (SGA) and young maternal age were associated with suspected-NEC ($p = 0.033$, $p = 0.005$). On the other hand, cesarean section (CS) was the frequent mode of birth delivery in the infants with advanced-NEC ($p = 0.001$). Conception with assisted reproductive technology (ART), CS delivery and postnatal-steroids were associated with acquiring NEC (OR: 4.056; 95 % CI: 2.810-5.854; OR: 1.961; 95 % CI: 1.321-2.910 and OR: 6.422; 95 % CI: 4.327-9.530 respectively). Inversely, antenatal steroids were associated with lower rate of advanced-NEC ($p = 0.001$), but the influence was not apparent for mild stage of the disease ($p = 0.157$ for suspected-NEC). Timing of first enteral feeding and hemodynamically significant PDA were the major determinants of predisposing NEC (OR: 6.515,

TABLE 1. Multivariate regression model for acquiring NEC*

	Exp (B)	95 % CI for EXP (B)		p
		Lower limit	Upper limit	
PDA	4.715	2.717	8.183	< 0.001
First enteral feeding	6.515	5.011	8.470	< 0.001
RDS	3.538	2.238	5.594	< 0.001
CS delivery	2.031	1.182	3.490	0.010
Mode of conception - ART	1.434	0.791	2.600	0.235
Low 5-min Apgar score	0.931	0.534	1.624	0.801
Postnatal steroids	0.900	0.454	1.782	0.762

*Acquiring NEC refers to the total sum of patients with suspected and advanced NEC. The model did not include gestational age and birth weight due to significant collinearity. The model's Nagelkerke R²: 0.673, sensitivity: 81.5 % and specificity 97.2 %. Abbreviations: PDA: patent ductus arteriosus, RDS: respiratory distress syndrome, CS delivery: caesarean section, ART: assisted reproductive technology.

95 % CI: 5.011-8.470 and OR: 4.715, 95 % CI: 2.717-8.183; *Table 1*). Infants with advanced-NEC have shown abnormal laboratory diagnostics as significant thrombocytopenia and leukocytosis at the early stages of intestinal symptoms ($p = 0.003$, $p < 0.001$).

Forty-seven (18 %) neonates have developed intestinal perforation. *Annex 3* shows the perinatal characteristics based on intestinal perforations. In the univariate analysis, birthweight less than 750 grams, invasive MV and low 5-minutes Apgar score have presented the highest odds for developing intestinal perforation (OR: 12.010; 95 % CI: 5.760-25.080; OR: 10.851, 95 % CI: 3.267-36.045; OR: 4.827, 95 % CI: 2.439-9.552). Even if the association between first enteral feeding and acquiring-NEC has been shown, the impact of first enteral nutrition was not apparent for developing intestinal perforation ($p = 0.604$). Instead, the age onset of initial intestinal symptoms have shown collinearity with disease severity (suspected-NEC: 13 days, advanced-NEC: 18 days, perforations: 19 days). After adjusted for birthweight, low 5-min Apgar score was identified the single independent risk factor for developing intestinal perforation (OR: 2.748, 95 % CI: 1.100-6.866; *Table 2*).

Overall mortality rate was 9 %. Mortality has increased when the infants have developed severe disease in the form of advanced NEC and intestinal perforations (27.3 %, 48.9 %). In preterm infants, acquiring NEC increased the risk of mortality by 2.192 times (95 % CI: 1.469-3.271). In the event of intestinal perforation, the odds increased to 11.527 (95 % CI: 6.293-21.115).

DISCUSSION

Advances in neonatal care have increased survival in preterm deliveries; however the same situation cannot be valid for gastrointestinal morbidities.^{14,15} The evaluation of 1428 premature

infants have shown, I) 18.3 % of NEC frequency and 8.5 % of progression to severe disease, II) mode of conception and CS delivery were associated with acquiring NEC, III) timing of first enteral feeding and hemodynamically significant PDA were identified as risk factors for the disease; IV) intestinal perforations have mainly occurred at birthweights < 750 grams; V) low 5-min Apgar score was the single independent predictor for intestinal perforation.

In order to make progress in the management of NEC, we first need to understand the pathophysiology of the disease.³ Intestinal immaturity, microbial dysbiosis, circulatory instability of intestinal tract and ischemia, form the multifactorial basis of NEC.^{2,3,15} Small for gestational age, low Apgar scores, invasive MV, empiric antibiotics, formula nutrition, and PDA are some of clinical features associated with disease progression.^{3,6} Hemodynamically significant PDA and low Apgar score were identified as the leading cause of acquiring NEC and its severe consequences (intestinal perforation) in this study. Both results support the fact that intestinal ischemia and circulatory instability are important aspects of inflammatory pathway in developing NEC and intestinal perforations.

The role of microbial dysbiosis on mucosal injury has also been demonstrated in NEC.^{16,17} In order to achieve a healthy, functioning gut in preterm infant, intestinal maturation requires commensal relationship with natural microbiota. After birth, gastrointestinal tract is colonized with organisms more rapidly in vaginal birth compared to CS delivery. Even if, the role of CS in developing NEC has not been confirmed in studies, there is evidence suggesting that altered intestinal flora might involve in the pathophysiologic mechanism.^{7,16-18} The impact of CS on acquiring disease was only evident

TABLE 2. Multivariate logistic regression model for intestinal perforations

	Exp (B)	95 % CI for EXP (B)		p
		Lower limit	Upper limit	
Low 5-minutes Apgar score	2.748	1.100	6.866	0.031
Hemodynamically-significant PDA	0.471	0.173	1.285	0.142
Intraventricular hemorrhage	0.701	0.286	1.721	0.439
Invasive mechanical ventilation	1.799	0.464	6.969	0.395
Birthweight	0.989	0.985	0.993	<0.001

The models Nagkerkerke R²: 0.618; sensitivity: 79.6 %; specificity: 95.8 %.

in patients with advanced-NEC. This outcome has verified the need for advanced microbiota research to explore the causality of CS delivery and development of NEC.¹⁵ Nevertheless, to prevent this fatal disease, the idea of promoting vaginal birth might be conceived for preterm deliveries considering the pros and cons of the infants' health status. This assumption is especially important for countries such as Turkey, Mexico, Chile and Korea because they ranked the top four countries with the highest CS delivery rates among the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) countries.¹⁹

NEC is inversely proportional with GA and birthweight.^{6,7} The incidence is 12 % for birthweights 500-750 grams and there is a reciprocal decrement of 3 % for every 250 grams increase at birthweights.²⁰ Of note, we have to mention overall increase in developing NEC for infants less than 1000 grams in the present study. We assumed the discrepancy with the previous reports is due to the explicitly populated postnatal transfers and the nursing resource utilization. Providing multidisciplinary care makes the study center one of the highest referral NICUs and many outborn preterms are postnatally transferred to our unit in the event of clinical deterioration or surgical intervention. For this matter, we believe the numbers would not reflect true NEC incidence. Moreover, being a high-referral center has the disadvantage of over-patient accommodation reaching 100 % or more capacity. Even if neonatal care is provided to new patients in different beds, there is the risk of insufficient nursing-resource utilization, which is a well-known predictor of adverse outcome in premature neonates.^{21,22} Improving nursing provision would help to increase the quality of perinatal care. Thus, the prognosis of low birth-weighted infants would be more promising at NICUs of middle to low-income countries.

Early enteral nutrition with breastmilk is crucial for preterms' growth.¹ It reduces NEC, prevents villous atrophy, stimulates intestinal peristalsis and microbiota.² International consensus is to initiate early trophic nutrition and achieve full enteral nutrition by the end of one to two weeks depending on birthweight.⁴ The duration to reach full enteral feeding has been documented between 10 to 34 days at different studies and regarded as a surrogate marker of gastrointestinal tolerance.^{3,4} However, considerable heterogeneity exists on feeding practices of VLBW neonates.²³ Controversial data

exists on slow or fast advancement in volume of daily intake; recently, 2017 Cochrane database has documented no reduced risk for NEC at slow or fast advancements.²⁴ Our institution's nutrition protocol consists of early trophic nutrition with breastmilk (if absent, undiluted preterm formula) and daily advancements in presence of gastrointestinal tolerance. Unfortunately, absent nutritional data of the postnatal transfers has hampered to examine the influence of daily nutrition intakes (slow or fast volume increase) on acquiring NEC. Instead, we have observed the timing of first enteral feeding on developing NEC. Each day of delays in enteral nutrition had increased odds of acquiring the problem by 6.515 times. However, the similar outcome was not evident for intestinal perforations. The topic regarding this subject is contradictory: two recent studies have concluded irrelevancy between the timing of first nutrition and NEC (or disease severity);^{3,6} while Moss et al. have shown the relation between delayed enteral feeding and impaired gut and NEC development.²⁵ Apparently, delays in enteral nutrition caused by unstable cardiorespiratory dynamics in the first days of life anticipates the future intestinal problems in the neonate; but the pathological process to intestinal perforation is more complex than estimated.

Investigations have tried to create predictive panels to identify advanced-NEC and the necessity of surgical interventions.²⁶ Thrombocytopenia, white blood cell count (WBC) abnormality, elevated CRP and blood glucose levels have been found in intestinal perforations.⁹ The analysis to predict intestinal perforations have pointed out early thrombocytopenia, elevated WBC and metabolic acidosis in the deteriorating process, but it was not clear whether the consequent laboratory alterations have accompanied a concomitant infection (sepsis) or not. Even if the diagnostic tools have failed to predict suspected-NEC, they have appeared to be early warning signs to guide health-care providers in estimating severe NEC consequences.

Mortality incidence was consistent with prior publications reporting between 10 % to 40 % (reaching up to 50 % at surgical NEC).^{3,27} The odds of mortality for total sum of NEC patients were 2.192 and raised in presence of intestinal perforations.

Limitations of the study are the retrospective design and single-center research. The absence

of data on daily nutrition intakes and feeding intervals were other limitations. The diagnostic analysis was also restricted to early stages of initial intestinal symptoms and we did not obtain the subsequent laboratory measures (measuring the predictive performance of laboratory outcome was beyond the scope of this article). Despite the limitations, the strength of this study can be emphasized as the controlled nature and large dataset including 1428 preterm newborns from a highly populated referral NICU. Besides, the study design has consisted of each stage from mild stage to advanced NEC and intestinal perforations.

CONCLUSION

NEC frequency was 18.28 % in the present study. Of them, 18 % have developed intestinal perforation. Hemodynamically significant PDA and delays in first enteral feeding have increased the risks of acquiring NEC and low 5-minutes Apgar score remained to be the single independent predictor of intestinal perforation. ■

REFERENCES

1. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology*. 2020; 10:1-5.
2. Caplan MS. Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants is Related to Enteral Feeding, But the Mechanisms Remain Uncertain and Have Changed Over Time. *Curr Pediatr Rep*. 2014; 2(4):241-7.
3. Knell J, Han SM, Jaksic T, Modi BP. Current Status of Necrotizing Enterocolitis. *Curr Probl Surg*. 2019; 56(1):11-38.
4. Binchy Á, Moore Z, Patton D. Feeding Intervals in Premature Infants ≤ 1750 g: An Integrative Review. *Adv Neonatal Care*. 2018; 18(3):168-78.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015; 314(10):1039-51.
6. Adams M, Bassler D, Darlow BA, Lui K, et al. Preventive strategies and factors associated with surgically treated necrotizing enterocolitis in extremely preterm infants: an international unit survey linked with retrospective cohort data analysis. *BMJ Open*. 2019; 9(10):e031086.
7. Denning NL, Prince JM. Neonatal intestinal dysbiosis in necrotizing enterocolitis. *Mol Med*. 2018; 24(1):4.
8. Overman RE, Criss CN, Gadepalli SK. Necrotizing enterocolitis in term neonates: A different disease process? *J Pediatr Surg*. 2019; 54(6):1143-6.
9. Yu L, Tian J, Zhao X, Cheng P, et al. Bowel Perforation in Premature Infants with Necrotizing Enterocolitis: Risk Factors and Outcomes. *Gastroenterol Res Pract*. 2016; 2016:6134187.
10. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg*. 2014; 218(6):1148-55.
11. Gordon P, Attridge J. Understanding Clinical Literature Relevant to Spontaneous Intestinal Perforations. *Am J Perinatol*. 2009; 26(04):309-16.
12. Vermont Oxford Network. Manual of Operations: Part 2 Data Definitions & Infant Data Forms Vermont Oxford Network Release 23.2. 2019:101. [Accessed on January 17, 2020]. Available at: <https://vtxford.zendesk.com/hc/en-us/articles/360013115393-2019-Manual-of-Operations-Part-2-Release-23-2-PDF>
13. Kültürsay N, Bilgen H, Türkylmaz C. Turkish Neonatal Society guideline on enteral feeding of the preterm infant. *Turk Pediatri Ars*. 2018; 53(1):109-18.
14. Wang AY, Chughtai AA, Lui K, Sullivan EA. Morbidity and mortality among very preterm singletons following fertility treatment in Australia and New Zealand, a population cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17(1):50.
15. Berkhout DJC, Klaassen P, Niemarkt HJ, de Boode WP et al. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis: A Prospective Multicenter Case-Control Study. *Neonatology* 2018; 114(3):277-84.
16. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet*. 2016; 387(10031):1928-36.
17. Torrazza RM, Neu J. The Altered Gut Microbiome and Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2013; 40(1):93-108.
18. Hällström M, Eerola E, Vuento R, Janas M, Tammela O. Effects of mode of delivery and necrotizing enterocolitis on the intestinal microflora in preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23(6):463-70.
19. OECD. Health at a Glance 2019: OECD indicators. Paris: OECD Publishing, 2019. [Accessed on January 17, 2020]. Available at: <https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en>
20. Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA, et al. Variation in Performance of Neonatal Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(3):e164396.
21. Beltempo M, Lacroix G, Cabot M, Blais R, Piedboeuf B. Association of nursing overtime, nurse staffing and unit occupancy with medical incidents and outcomes of very preterm infants. *J Perinatol*. 2018; 38(2):175-80.
22. Watson SI, Arulampalam W, Petrou S, Marlow N, et al. The effects of a one-to-one nurse-to-patient ratio on the mortality rate in neonatal intensive care: a retrospective, longitudinal, population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016; 101(3):F195-200.
23. Bora R, Murthy NB. In resource limited areas complete enteral feed in stable very low birth weight infants (1000-1500 g) started within 24 h of life can improve nutritional outcome. *J Matern Neonatal Med*. 2017; 30(21):2572-7.
24. Oddie SJ, Young L, Mcguire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 8(8):CD001241.
25. Moss RL, Kalish LA, Duggan C, Johnston P, et al. Clinical parameters do not adequately predict outcome in necrotizing enterocolitis: a multi-institutional study. *J Perinatol*. 2008; 28(10):665-74.
26. Tepas JJ 3rd, Leapheart CL, Plumley D, Sharma R, et al. Trajectory of Metabolic Derangement in Infants with Necrotizing Enterocolitis Should Drive Timing and Technique of Surgical Intervention. *J Am Coll Surg*. 2010; 210(5):847-52.
27. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, et al. Incidence and Timing of Presentation of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2012; 129(2):e298-e304.

ANNEX 1

General demographics of the population

	Overall (n = 1428)	Control (n = 1167)	Acquiring NEC		p	p1 ^α	p2 ^α	p3 ^α
			Suspected NEC (n = 140)	Advanced NEC (n = 121)				
Maternal age (years)*	29 (25 – 34)	30 (25 – 34)	27 (24 – 33.75)	28 (24 – 28)	0.001	0.005	0.058	0.999
Maternal condition	360 (25.2 %)	300 (25.7 %)	29 (20.7 %)	31 (25.6 %)	0.435	0.198	0.983	0.348
GDM	76 (5.3 %)	65 (5.6 %)	5 (3.6 %)	5 (5 %)	0.599	0.321	0.779	0.578
Placental conditions	18 (1.3 %)	14 (1.2 %)	-	4 (3.3 %)	0.212	-	0.081	-
Preeclampsy	219 (15.3 %)	183 (15.7 %)	20 (14.3 %)	16 (13.2 %)	0.725	0.667	0.476	0.804
PROM	70 (4.9 %)	57 (4.9 %)	9 (6.4 %)	4 (3.3 %)	0.508	0.439	0.430	0.248
SGA	39 (2.7 %)	28 (2.4 %)	8 (5.7 %)	3 (2.5 %)	0.076	0.033	0.573	0.195
Multiple gestation								
Twins	194 (13.6 %)	154 (13.2 %)	25 (17.9 %)	15 (12.4 %)	0.291	0.130	0.804	0.222
Triplets	26 (1.8 %)	15 (1.3 %)	2 (1.4 %)	9 (7.4 %)	0.001	0.559	<0.001	0.016
Mode of delivery								
CS delivery	1145 (80.2 %)	916 (78.5 %)	118 (84.3 %)	111 (91.7 %)	0.001	0.111	0.001	0.067
Vaginal birth	283 (19.8 %)	251 (21.5)	22 (15.7 %)	10 (19.8 %)				
Mode of conception								
ART	140 (24.9 %)	80 (6.9 %)	24 (17.1 %)	36 (29.8 %)	<0.001	<0.001	<0.001	0.016
Outborn infant	514 (36.0 %)	417 (35.7 %)	45 (32.1 %)	52 (43 %)	0.174	0.401	0.115	0.071
In-utero transfer	117 (8.2 %)	97 (8.3 %)	6 (4.3 %)	14 (11.6 %)	0.095	0.094	0.226	0.027
Gender								
Female, (%)	631 (44.2 %)	512 (43.9 %)	59 (42.1 %)	60 (49.6 %)	0.424	0.697	0.229	0.229
Male, (%)	797 (55.8 %)	655 (56.1 %)	81 (57.9 %)	61 (50.4 %)				
GA, weeks*								
≤ 27 weeks	32 (30 – 34)	32 (32 – 34)	29 (27 – 31)	26 (25 – 27)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
28 – 30 weeks	191 (13.4 %)	59 (5.1 %)	40 (28.6 %)	92 (76 %)				
31 – 33 weeks	215 (15.1 %)	134 (11.5 %)	56 (40 %)	25 (20.7 %)				
34 – 36 weeks	508 (35.6 %)	467 (40 %)	37 (26.4 %)	4 (3.3 %)				
	514 (36 %)	507 (43.4 %)	7 (5 %)	-				
Birth weight, grams*	1760	1835	1120	830	<0.001	<0.001	<0.001	0.003
	(1274 – 1909.2)	(1620 – 1934)	(975 – 1261)	(680 – 900)				
< 750 g	136 (9.5 %)	76 (6.5 %)	5 (3.6 %)	55 (45.4 %)				
751 – 1000 g	147 (10.3 %)	58 (5 %)	40 (28.6 %)	49 (40.5 %)				
1001 – 1250 g	132 (9.2 %)	82 (7 %)	42 (30 %)	8 (6.6 %)				
1251 – 1500 g	147 (10.3 %)	114 (9.8 %)	28 (20 %)	5 (4.1 %)				
1501 – 2000 g	665 (46.6 %)	636 (54.5 %)	25 (17.9 %)	4 (3.3 %)				
> 2000 g	201 (14.1 %)	201 (17.2 %)	-	-				

*Median,(interquartile range), α : the difference of numerical variables between three groups obtained by Kruskal Wallis and pairwise comparisons by Tamhane test; p1: difference between control and feeding intolerance, p2: difference between control and NEC groups, p3: difference between feeding intolerance - NEC groups.

Abbreviations: NEC: necrotizing enterocolitis, GDM: gestational diabetic mother; PROM: premature rupture of membranes, SGA: small for gestational age; CS delivery: caesarean sectio; ART: asisted reproductive technology; GA: gestational age, Outborn infant: born at another facility transferred to the study center due to prematurity-related problems.

ANNEX 2

Clinical outcome of the study population

	Overall (n = 1428)	Control (n = 1167)	Acquiring NEC		p	p1 ^a	p2	p3
			Suspected NEC (n = 140)	Advanced NEC (n = 121)				
Antenatal steroid	847 (59.3 %)	714 (61.2 %)	77 (55 %)	56 (46.3 %)	0.004	0.157	0.001	0.160
Postnatal steroid	116 (8.1 %)	54 (4.6 %)	19 (13.6 %)	43 (35.5 %)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
5-min Apgar score	184 (12.9 %)	129 (11.1 %)	15 (10.7 %)	40 (33.1 %)	<0.001	0.903	<0.001	<0.001
Resuscitation at birth	201 (14.1 %)	158 (13.5 %)	21 (15 %)	22 (18.2 %)	0.356	0.635	0.161	0.490
RDS	233 (16.3 %)	99 (8.5 %)	49 (35 %)	85 (70.2 %)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Invasive MV	403 (28.2 %)	236 (20.2 %)	64 (45.7 %)	103 (85.1 %)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Length of MV (days)*	6 (4 – 9)	4.5 (3 – 8)	6 (4 – 8)	9 (7 – 16)	<0.001	0.123	<0.001	<0.001
CPAP therapy	680 (47.6 %)	551 (47.2 %)	57 (40.7 %)	72 (59.5 %)	0.008	0.145	0.010	0.002
Length of CPAP (days)*	6 (3 – 11)	4 (2 – 8)	9 (5 – 12.75)	12.5 (8 – 18)	<0.001	<0.001	<0.001	0.999
Sepsis	124 (8.7 %)	62 (5.3 %)	22 (15.7 %)	40 (33.1 %)	<0.001	<0.001	<0.001	0.001
PDA (%)	154 (10.8 %)	52 (4.5 %)	52 (37.1 %)	50 (41.3 %)	<0.001	<0.001	<0.001	0.490
CHD other than PDA	74 (5.2 %)	62 (5.3 %)	3 (2.1 %)	9 (7.4 %)	0.140	0.103	0.330	0.059
IVH	114 (8.0 %)	35 (3.0 %)	22 (15.7 %)	57 (47.1 %)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Nutrition outcome								
First enteral feeding (day)*	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)	3 (2 – 3)	3 (2 – 4)	<0.001	<0.001	<0.001	0.007
Preterm formula	297 (20.8 %)	234 (20.1 %)	32 (22.9 %)	31 (25.6 %)	0.292	0.436	0.149	0.603
Age onset of symptoms (day)*	13 (11 – 16)	-	13 (11 – 14)	18 (16 – 20)	<0.001	-	-	<0.001
Duration of fasting (days)*	8 (5 – 13)	-	6 (5 – 8)	13 (11 – 16)	<0.001	-	-	<0.001
Parenteral nutrition (days)*	16 (11 – 20)	10 (8 – 11)	20 (18 – 25)	32 (27 – 35)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
NICU stay (days)*	16 (9 – 36)	15 (8 – 23)	53 (41 – 66.75)	73 (27 – 97)	<0.001	<0.001	<0.001	0.002
Mortality	129 (9.0 %)	89 (7.6 %)	7 (5.0 %)	33 (27.3 %)	<0.001	0.260	<0.001	<0.001
Laboratory diagnostics								
Hematocrit (%)	42.3 (34.4 – 50.5)	45.2 (35.4 – 51.1)	44.4 (35.1 – 50.5)	41.2 (32.8 – 47.2)	0.098	0.773	0.121	0.564
WBC (x 10 ⁹ /L)	15.2 (12.6 – 18.3)	14.8 (12.4 – 18.1)	15.8 (13.3 – 18.4)	18.38 (15.1 – 23.3)	<0.001	0.159	<0.001	<0.001
Leukocytosis	211 (14.8 %)	152 (13 %)	13 (9.3 %)	46 (38 %)	< 0.001	0.208	< 0.001	< 0.001
Leukopenia	36 (2.5 %)	30 (2.6 %)	2 (1.4 %)	4 (3.3 %)	0.608	-	-	-
Platelets (x 10 ⁹ /L)	218 (175 – 294.5)	228.5 (171 – 338.5)	218.5 (179 – 275)	198 (151 – 290)	0.115	0.673	0.160	0.531
Thrombocytopenia	37 (2.6 %)	14 (1.2 %)	4 (2.9 %)	19 (15.7 %)	0.001	0.484	0.003	< 0.001
CRP (mg/dL)	1.1 (0.69 – 1.86)	0.96 (0.69 – 1.62)	1.19 (0.75 – 1.97)	1.02 (1.00 – 1.99)	0.310	0.147	0.133	0.980
Metabolic acidosis	122 (8.5 %)	3 (0.3 %) ^a	31 (22.1 %) ^b	88 (72.7 %) ^c	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*median (interquartile range); statistics for numerical variables obtained by Kruskal Wallis and pairwise comparisons by Tamhane test; p1: control – suspected NEC groups p2: control – advanced NEC groups, p3: suspected NEC – advanced NEC groups.

Abbreviations: NEC: necrotizing enterocolitis; RDS: respiratory distress syndrome; MV: mechanical ventilation; CPAP: continuous positive airway pressure; PDA: patent ductus arteriosus; CHD: congenital heart disease; IVH: intraventricular hemorrhage; NICU: neonatal intensive care unit; WBC: White blood cell count, leukocytosis: wbc > 20 × 10⁹/L; leukopenia: wbc < 5 × 10⁹/L; thrombocytopenia: platelets < 100 × 10⁹/L; CRP: C-reactive protein; metabolic acidosis (ph < 7.35 and base deficit > - 5).

ANNEX 3

The demographics and clinical outcome of GI perforations

	Acquiring NEC		OR (95 % CI)	P
	Non-perforations (n = 214)	Perforations (n = 47)		
Male gender	119 (55.6 %)	23 (48.9 %)	1.307 (0.695 – 2.460)	0.406
Maternal age, (years)*	28 (24 – 34)	27 (23 – 32)	0.984 (0.935 – 1.036)	0.539
Maternal condition	52 (24.3 %)	8 (17 %)	0.639 (0.281 – 1.454)	0.283
GDM	11 (5.1 %)	-	-	NA
Placental condition	4 (1.9 %)	-	-	NA
Preeclampsy	31 (14.5 %)	5 (10.6 %)	0.703 (0.258 – 1.915)	0.489
PROM	9 (4.2 %)	4 (8.5 %)	2.119 (0.629 – 7.197)	0.189
SGA	10 (4.7 %)	1 (2.1 %)	0.443 (0.55 – 3.551)	0.444
ART	49 (22.9 %)	11 (23.4 %)	1.029 (0.488 – 2.171)	0.379
CS delivery	187 (87.4 %)	42 (89.4 %)	1.213 (0.441 – 3.334)	0.708
In-utero transport	12 (5.6 %)	8 (17 %)	3.453 (1.325 – 9.000)	0.014
Outborn infant	73 (34.1 %)	24 (51.1 %)	2.015 (1.065 – 3.814)	0.029
Multiple gestation				
Twins	33 (15.4 %)	7 (14.9 %)	0.960 (0.396 – 2.325)	0.928
Triplet	6 (2.8 %)	5 (1.6 %)	-	NA
Gestational age, (weeks)	27.96 ± 2.26	25.87 ± 1.99		0.001
≤ 27 weeks	98 (47.7 %)	34 (72.3 %)	2.872 (1.436 – 5.744)	0.003
28 – 30 weeks	68 (31.7 %)	13 (27.7 %)	0.770 (0.383 – 1.550)	0.463
31 – 33 weeks	41 (19.2 %)	-	-	NA
34 – 36 weeks	7 (3.3 %)	-	-	NA
Birth weight (grams)	1021.75 ± 206.06	722.02 ± 139.88		<0.001
< 750 g	34 (15.9 %)	26 (55.3 %)	12.010 (5.760 – 25.080)	<0.001
751 – 1000 g	75 (35.1 %)	14 (29.9 %)	1.031 (0.546 – 1.946)	0.425
1001 – 1250 g	45 (21 %)	5 (10.6 %)	-	0.646
1251 – 1500 g	31 (14.5 %)	2 (4.3 %)	-	0.547
1500 – 2000 g	29 (13.6 %)	-	-	NA
Clinical outcome				
Antenatal steroids	113 (52.8 %)	20 (42.6 %)	0.662 (0.350 – 1.252)	0.203
Postnatal steroids	43 (20.1 %)	19 (40.4 %)	2.699 (1.379 – 5.282)	0.003
Resuscitation	37 (17.3 %)	6 (12.8 %)	0.700 (0.277 – 1.769)	0.449
Low 5–minutes Apgar	33 (15.4 %)	22 (46.8 %)	4.827 (2.439 – 9.552)	<0.001
RDS	97 (45.3 %)	37 (78.7 %)	4.463 (2.111 – 9.435)	0.001
Invasive MV	123 (57.5 %)	44 (93.6 %)	10.851 (3.267 – 36.045)	<0.001
Length of MV (days)*	7 (5 – 10)	11 (7.25 – 22.5)	1.153 (1.086 – 1.224)	<0.001
CPAP therapy	115 (53.7 %)	14 (29.8 %)	0.365 (0.185 – 0.721)	0.003
Length of CPAP (days) *	13 (9 – 18)	21.5 (15.5 – 26.75)	1.114 (1.048 – 1.184)	0.001
Sepsis	43 (20.1 %)	19 (40.4 %)	2.699 (1.379 – 5.282)	0.003
PDA	77 (36 %)	25 (53.2 %)	2.022 (1.069 – 3.824)	0.029
CHD other than PDA (%)	5 (2.3 %)	7 (14.9 %)	-	NA
IVH	56 (26.2 %)	23 (48.9 %)	2.704 (1.414 – 5.169)	0.002
Nutrition				
Timing of first enteral feeding, (day)*	3 (2–4)	3 (2–4)	1.092 (0.784 – 1.520)	0.604
Undiluted preterm formula	48 (22.4 %)	15 (31.9 %)	1.621 (0.811 – 3.240)	0.169
Age onset of GI symptom, (day)*	14 (11 – 16)	19 (17 – 21)	1.479 (1.305 – 1.675)	< 0.001
Duration of fasting, (days)*	10 (7 – 12)	16 (13 – 18)	1.679 (1.439 – 1.958)	< 0.001
Parenteral nutrition, (days)*	16 (14 – 17)	34 (32.5 – 35)	1.230 (1.121 – 1.350)	< 0.001
Diagnostic work-up				
Hematocrit (%) *	44.9 (35.4 – 50.72)	43.9 (35.1 – 50.7)	1.004 (0.971 – 1.038)	0.810
Leukocytosis	34 (15.9 %)	25 (53.2 %)	6.016 (3.047 – 11.877)	< 0.001
Leukopenia	4 (1.9 %)	2 (4.3 %)	2.33 (0.415 – 13.131)	0.295
Platelet counts (x 10 ⁹ /L)	211 (178 – 286)	194 (92 – 290)	0.997 (0.994 – 1.001)	0.086
Thrombocytopenia	10 (4.7 %)	13 (27.7 %)	7.800 (3.169 – 19.200)	< 0.001
CRP (mg/dl)*	0.80 (0.60 – 1.72)	1.19 (0.70 – 2.03)	0.859 (0.671 – 1.099)	0.049
Metabolic acidosis	72 (33.6 %)	47 (100 %)	1.653 (1.429 – 1.911)	< 0.001

-Odds ratios obtained by binary regression if $p < 0.05$; * median (interquartile range);

NA: not applicable due to small number of group population.

-Leukopenia: $wbc < 5 \times 10^9/L$, leukocytosis: $wbc > 20 \times 10^9/L$, thrombocytopenia: platelets $< 100 \times 10^9$.

Abbreviations: GDM: gestational diabetic mother; PROM: premature rupture of membranes, SGA: small for gestational age;

ART: assisted reproductive technology; CS delivery: caesarean sectio; GA: gestational age, RDS: respiratory distress syndrome;

MV: mechanical ventilation; CPAP: continuous positive airway pressure; PDA: patent ductus arteriosus;

CHD: congenital heart disease; IVH: intraventricular hemorrhage, WBC: White blood cell count, leukocytosis: $wbc > 20 \times 10^9/L$;

leukopenia: $wbc < 5 \times 10^9/L$; thrombocytopenia: platelets $< 100 \times 10^9/L$; CRP: C-reactive protein;

metabolic acidosis ($ph < 7.35$ and base deficit > -5).

Utilidad clínica del equivalente de hemoglobina reticulocitaria en niños en hemodiálisis

Clinical usefulness of the reticulocyte hemoglobin equivalent in children on hemodialysis

Dra. Diana Di Pinto^a, Dr. Marcos Paz^a, Dra. Marta Adragna^a y Dra. Laura López^a

RESUMEN

Introducción. La anemia por deficiencia de hierro en hemodiálisis es frecuente. Para su detección se utiliza la ferritina sérica y la saturación de transferrina (ST). El equivalente de hemoglobina reticulocitaria (RET-He) es un análisis que no se modifica en estados inflamatorios y refleja directamente el hierro disponible en médula ósea.

Objetivo. Explorar la capacidad diagnóstica de deficiencia absoluta de hierro del RET-He y evaluar su correlación con marcadores tradicionales de ferropenia.

Población y métodos. Estudio retrospectivo que comparó RET-He con ferritina y ST en niños en hemodiálisis atendidos en el Hospital Garrahan entre julio de 2016 y julio de 2019.

Resultados. En 164 observaciones realizadas en 40 niños, se encontró correlación positiva débil entre hemoglobina y RET-He (r 0,35, $p < 0,001$), positiva significativa entre ST y RET-He (r 0,52, $p < 0,001$), negativa baja entre hemoglobina y ferritina (r -0,19, p 0,02) y ausencia de correlación entre hemoglobina y ST (r 0,05, p 0,5). El 50 % presentaba anemia; la ferropénica fue por marcadores tradicionales en el 13 % y por RET-He en el 44 %. El RET-He mostró sensibilidad del 90,9 % (IC 95: 57,1-99,5 %), especificidad del 74,5 % (IC 95: 66,7-81 %), valor predictivo negativo del 99,1 % (IC 95: 94,5-99,9 %) y positivo del 20,4 % (IC 95: 10,7-34,7 %) para detectar anemia ferropénica con valor de corte de 29 picogramos.

Conclusiones. Pese a su capacidad limitada, el RET-He como biomarcador de deficiencia de hierro aumenta la detección de anemia ferropénica en niños en hemodiálisis.

Palabras clave: anemia, equivalente de hemoglobina reticulocitaria, hemodiálisis, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.411>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.411>

a. Servicio de Nefrología, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Diana Di Pinto:
dianadipinto@yahoo.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 20-1-2020

Aceptado: 3-7-2020

INTRODUCCIÓN

La anemia es frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y atribuible a múltiples factores: inadecuada producción de eritropoyetina, deficiencia de hierro, vitamina B12 y/o ácido fólico, inflamación, pérdida de sangre, hiperparatiroidismo, entre otros.¹ Es una de las principales complicaciones de los niños en hemodiálisis y está asociada a un aumento de la morbimortalidad y menor calidad de vida.²⁻⁴

Después de la insuficiencia de eritropoyetina, la deficiencia de hierro es su principal causa en esta población.² Los pacientes en hemodiálisis tienen deficiencia absoluta de hierro debido a restricciones dietéticas y a la reducción del apetito, a la disminución de la absorción intestinal por el uso de inhibidores del ácido gástrico y quelantes de fósforo, y a la pérdida de sangre por el circuito extracorpóreo.^{2,3} El estado de inflamación crónica asociado a la diálisis induce un aumento de la hepcidina, la cual reduce aún más la absorción intestinal de hierro e inhibe la liberación desde las reservas reticuloendoteliales, lo que limita la disponibilidad para la eritropoyesis.²⁻⁴ Tanto la deficiencia absoluta como funcional de hierro limitan la efectividad del tratamiento con eritropoyetina, lo que resulta en un aumento de la dosis y, por lo tanto, de los costos.^{2,5}

El patrón de oro durante muchos años para evaluar el metabolismo del hierro en pacientes con anemia renal ha sido la combinación de ferritina sérica y la saturación de la transferrina (ST); sin embargo, estas

Cómo citar: Di Pinto D, Paz M, Adragna M, López L. Utilidad clínica del equivalente de hemoglobina reticulocitaria en niños en hemodiálisis. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):411-417.

determinaciones presentan limitaciones.^{2,5-7} La ferritina sérica refleja los depósitos totales de hierro corporal, pero también es un reactante de fase aguda que puede aumentar en estados de inflamación crónica, lo que dificulta su interpretación en pacientes con ERC.^{1,2,8} En tanto que los niveles de transferrina, proteína sérica que transporta el hierro desde el plasma a los tejidos, presentan fluctuación diurna y, además, pueden elevarse falsamente en el contexto de desnutrición o enfermedad crónica.^{1,2,6,9}

En cambio, el equivalente de hemoglobina reticulocitaria (RET-He), que estima la cantidad de hemoglobina presente en los reticulocitos que refleja el índice de eritropoyesis de los últimos 2-3 días (predictor temprano), no se modifica en estados inflamatorios y provee información en tiempo real sobre el hierro disponible que hay en la médula ósea para su incorporación dentro de los reticulocitos.^{2,5,6,10} Por estas propiedades, en los últimos años, las guías internacionales han incorporado el RET-He como marcador de ferropenia, considerando > 29 picogramos (pg) como valor de corte.^{5,7,8,11,12}

Dado que existe escasa experiencia sobre

su utilidad en pediatría, se realizó este estudio retrospectivo con el objetivo de explorar la capacidad diagnóstica de deficiencia absoluta de hierro del RET-He en niños en hemodiálisis atendidos en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Adicionalmente, se evaluó la correlación entre RET-He y los marcadores tradicionales de ferropenia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de precisión diagnóstica realizado en el Sector de Hemodiálisis de nuestra Institución entre julio de 2016 y julio de 2019. Criterios de inclusión: pacientes menores de 18 años que estuvieran durante más de 3 meses en hemodiálisis en nuestro Centro y que tuvieran realizada, al menos una vez, las cuatro mediciones bioquímicas para evaluar la deficiencia de hierro (hemoglobina, RET-He, ferritina y ST). Criterios de exclusión: discrasias sanguíneas, conocidas como hemoglobinopatías, anemias hemolíticas y trastornos hemorrágicos, mielofibrosis diagnosticada por biopsia de médula ósea, haber recibido transfusión de glóbulos rojos o presentado sangrado activo en el último mes.

TABLA 1. Características demográficas y clínicas de 40 niños en hemodiálisis

Características	n (%)
Varones	23 (57)
Trasplante renal previo	13 (32)
Causa de enfermedad renal	
Glomerulopatías	14 (35)
Malformaciones renales y de la vía urinaria	11 (28)
Vejiga neurogénica	8 (20)
Síndrome urémico hemolítico atípico	2 (5)
Otras	5 (12)
Edad al inicio de diálisis	
De 1 a 6 años	8 (20)
De 6 a 12 años	15 (37)
De 12 a 18 años	17 (43)
Edad al momento de incorporarse al estudio	
De 1 a 6 años	6 (15)
De 6 a 12 años	13 (32)
De 12 a 18 años	21 (53)
Salida de hemodiálisis	27 (67)
Trasplante renal	8 (20)
Cambio de centro de diálisis	11 (27)
Cambio de modalidad dialítica (diálisis peritoneal)	3 (8)
Fallecimiento	4 (10)
Recuperación de la función renal	1 (2)
Tiempo en diálisis en meses (mediana y rango intercuartilo)	17,25 (11,21-34,60)
Tiempo de seguimiento en meses (mediana y rango intercuartilo)	15,83 (4,92-16,93)
Tratamiento con eritropoyetina	40 (100)

#: por ciento.

Los datos clínicos evaluables fueron variables demográficas, causas de ERC, antecedente de trasplante renal previo, salida de diálisis, administración de eritropoyetina y tiempo en diálisis y tiempo de seguimiento. Los datos de laboratorio consignados fueron hemoglobina, RET-He, ferritina sérica y ST. La información se obtuvo de la historia clínica informatizada, en forma retrospectiva.

Se definió lo siguiente:

- Anemia: hemoglobina menor de 10 gramos por decilitro (g/dl) en menores de 2 años.
- Deficiencia de hierro absoluta: ferritina sérica menor de 100 microgramos por litro (ug/l) combinada con ST menor del 20 %.^{4,7,12}

En nuestro trabajo, se empleó el autoanalizador Sysmex XN-1000 (Roche) para medir el RET-He y la hemoglobina. La ST se obtuvo a partir del cálculo de la ferremia y la capacidad total de fijación del hierro, las cuales fueron medidas usando el analizador Cobas 500 (Roche), mientras que la ferritina se midió con el analizador Architect i2000 (Abbot).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron resumidas en frecuencia y porcentaje, y las variables cuantitativas, en mediana (rango intercuartil –RIQ–) al presentar distribución asimétrica (test de Kolmogorov-Smirnov). Se utilizó el coeficiente de Pearson para estimar la correlación entre hemoglobina, RET-He y los marcadores tradicionales de deficiencia de hierro (ferritina

y ST). La habilidad del valor de corte comunicado en la bibliografía^{5,7,11,12} del RET-He ≤ 29 pg para diagnosticar deficiencia de hierro se evaluó mediante el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo con sus correspondientes intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %), usando como patrón de oro la combinación de ferritina sérica menor de 100 ug/l con ST menor del 20 %. Se consideró como nivel de significación un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se efectuaron utilizando SPSS 25. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Garrahan.

RESULTADOS

De los 46 pacientes en hemodiálisis durante el período de estudio, 40 reunieron los criterios de inclusión. Los 6 restantes se excluyeron por ser mayores de 18 años o no tener las cuatro mediciones bioquímicas.

Sus características demográficas y clínicas se resumen en la *Tabla 1*. Las principales causas de ERC fueron glomerulopatías (el 35 %) y malformaciones congénitas del riñón y las vías urinarias (el 28 %). Veintitrés eran varones (el 57 %). Veintiún niños (el 53 %) tenían entre 12 y 18 años al inicio del estudio y ninguno era menor de dos. Trece niños (el 32 %) recibieron un trasplante renal previo. La mediana del tiempo en diálisis fue 17,25 meses (RIQ: 11,21-34,60) y del tiempo de seguimiento, 15,83 meses (RIQ: 4,92-16,93). Todos los pacientes recibieron eritropoyetina.

TABLA 2. Niveles de hemoglobina, equivalente de hemoglobina reticulocitaria, ferritina y saturación de transferrina de 40 niños en hemodiálisis

Características	Número de observaciones	Nivel (mediana y rango intercuartil)
Hemoglobina (g/dl)	164	10,9 (9,4-12,2)
De 1 a 6 años	22	10,1 (8,2-11,3)
De 6 a 12 años	52	10,5 (9,1-11,9)
De 12 a 18 años	90	11,3 (9,9-12,5)
Hemoglobina < 11 g/dl	82 (50 %)	9,5 (8,6-10,4)
+ ferritina < 100 ug/l y ST < 20 %	11 (13 %)	
+ RET-He < 29 pg	36 (44 %)	
RET-He (pg)	164	31,3 (28,1-33,4)
Ferritina (ug/l)	164	229 (123-424)
< 100	31 (19 %)	
100-499	99 (60 %)	
≥ 500	34 (21 %)	
ST (%)	164	26 (18-38)
< 20	45 (27 %)	
≥ 20	119 (73 %)	

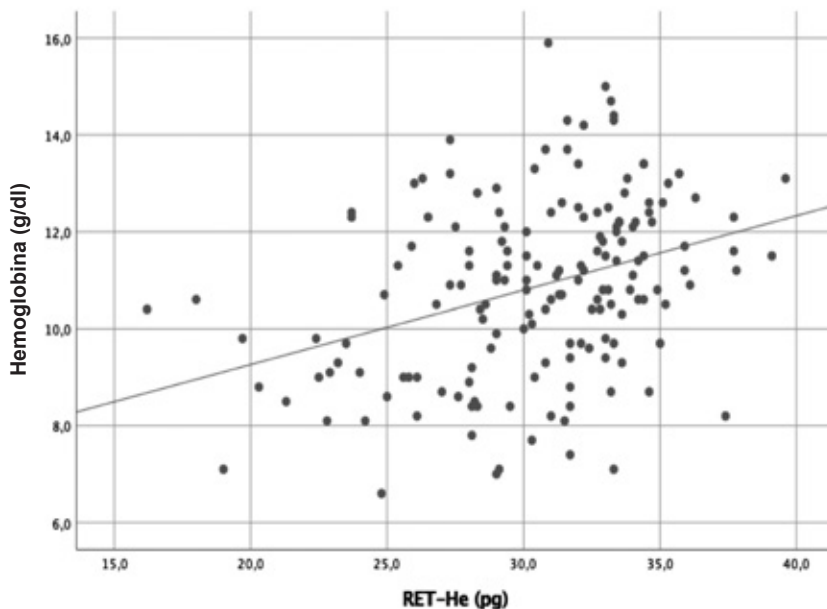
RET-He: equivalente de hemoglobina reticulocitaria; ST: saturación de transferrina; g/dl: gramos por decilitro; ug/l: microgramos por litro; pg: picogramos; %: por ciento.

Se analizaron 164 observaciones. Se detectó anemia en la mitad de los casos, y su causa fue la deficiencia de hierro absoluta utilizando los marcadores tradicionales en el 13 % (11 observaciones) y utilizando el RET-He en el

44 % (36 observaciones) (Tabla 2).

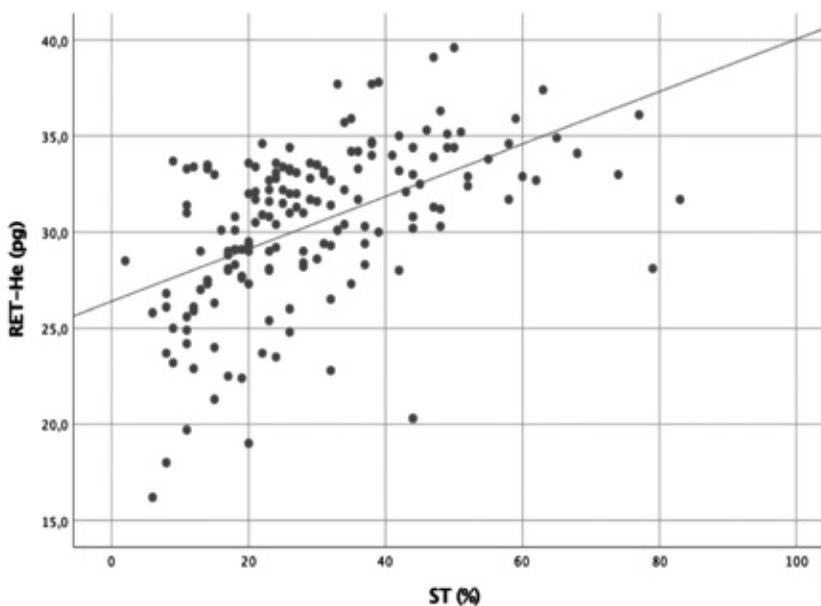
Las medianas y RIQ de los niveles de hemoglobina, RET-He, ferritina y ST se observan en la Tabla 2. En el análisis de regresión lineal, se encontró una correlación positiva débil entre

FIGURA 1. Correlación entre los niveles de hemoglobina y el equivalente de hemoglobina reticulocitaria de 40 niños en hemodiálisis



RET-He: equivalente de hemoglobina reticulocitaria; g/dl: gramos por decilitro; pg: picogramos.

FIGURA 2. Correlación entre los niveles de equivalente de hemoglobina reticulocitaria y la saturación de transferrina de 40 niños en hemodiálisis

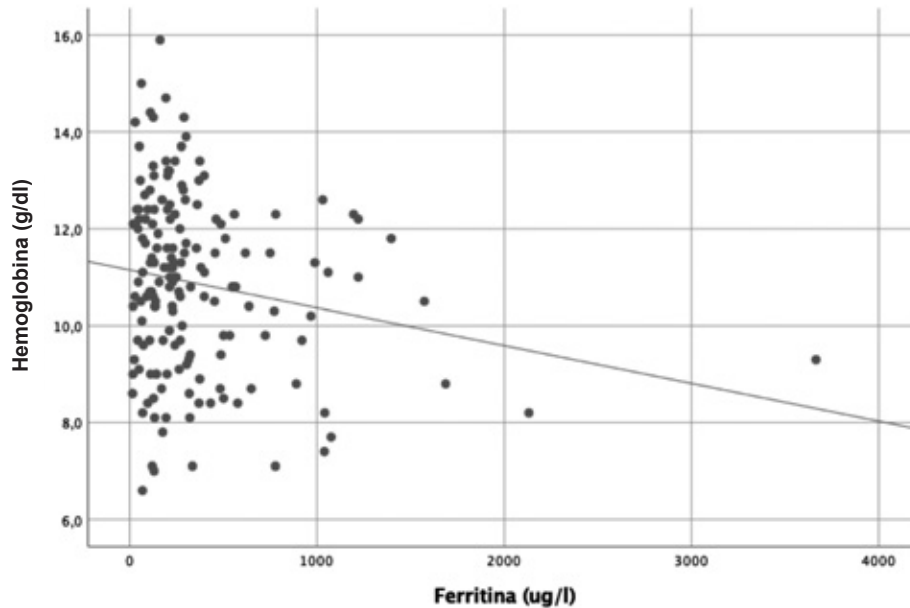


RET-He: equivalente de hemoglobina reticulocitaria; ST: saturación de transferrina; %: por ciento; pg: picogramos.

hemoglobina y RET-He ($r\ 0,35$, $p < 0,001$) y significativa entre ST y RET-He ($r\ 0,52$, $p < 0,001$), como se observa en las Figuras 1 y 2, respectivamente. La correlación negativa entre hemoglobina y ferritina fue baja ($r\ -0,19$, $p\ 0,02$) y no se encontró correlación entre hemoglobina y ST ($r\ 0,05$, $p\ 0,5$) (Figuras 3 y 4). Utilizando el valor

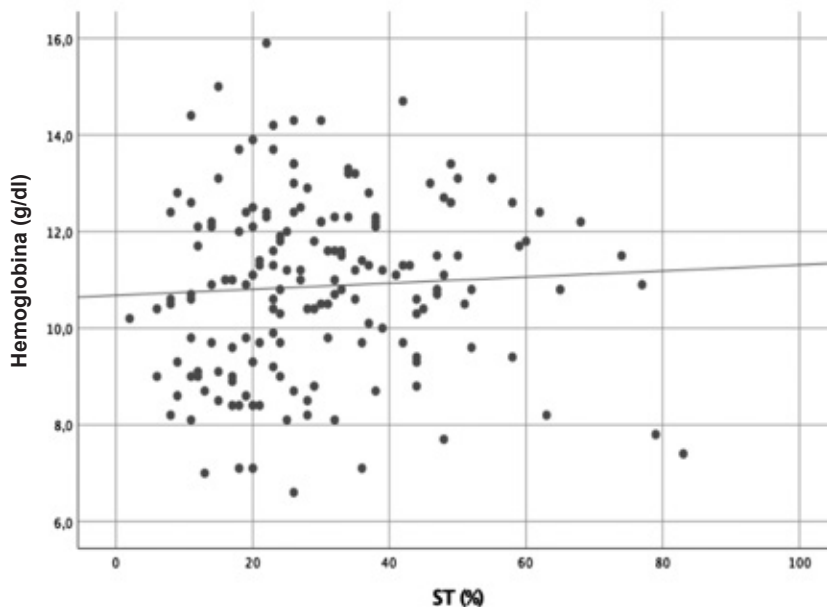
de corte de 29 pg, la prueba diagnóstica mostró una sensibilidad del 90,9 % (IC 95: 57,1-99,5 %), una especificidad del 74,5 % (IC 95: 66,7-81 %), un valor predictivo negativo del 99,1 % (IC 95: 94,5-99,9 %) y positivo del 20,4 % (IC 95: 10,7-34,7 %) para detectar deficiencia absoluta de hierro.

FIGURA 3. Correlación entre los niveles de hemoglobina y la ferritina sérica de 40 niños en hemodiálisis



g/dl: gramos por decilitro; ug/l: microgramos por litro.

FIGURA 4. Correlación entre los niveles de hemoglobina y la saturación de transferrina de 40 niños en hemodiálisis



ST: saturación de transferrina; g/dl: gramos por decilitro; %: por ciento.

DISCUSIÓN

La anemia es frecuente en la ERC, especialmente, en pacientes en hemodiálisis.^{2,6} Según el "Reporte Anual del Estudio Colaborativo de Diálisis y Trasplante Renal Pediátrico de Norteamérica 2006" (*North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies Annual Reports, NAPRTCS*), la prevalencia de anemia en niños en diálisis tratados con eritropoyetina es mayor del 40%.^{13,14} En el estudio de Davidkova *et al.*, el 45 % de 593 observaciones estudiadas en 45 niños mayores de 6 meses en hemodiálisis y diálisis peritoneal mostraban anemia.² Nuestro estudio mostró una prevalencia del 50 %, con una mediana de hemoglobina de 9,5 g/dl.

Antes de corregir la anemia, se requiere medir en forma precisa el estado del hierro para evitar el suplemento innecesario.² Los marcadores actualmente aceptados para realizar dicha medición en la ERC son la ST y la ferritina sérica, aunque se sabe que tienen una confiabilidad limitada en la evaluación de la disponibilidad de hierro en pacientes en diálisis.^{1,2,4,5,11,12} Nuestro estudio mostró que, utilizando la combinación de nivel de ferritina sérica < 100 ug/l y ST < 20 %, el 13 % (11 observaciones) de los pacientes con anemia presentaban deficiencia absoluta de hierro, mayor que lo observado en otros estudios, como el de Davidkova *et al.* realizado en niños en diálisis, que mostró un valor del 3 % (7 observaciones).²

A partir de la introducción de los autoanalizadores de cuarta generación, no solo se mejoró la precisión de los resultados del hemograma, sino que se comenzó a medir un nuevo parámetro, la hemoglobina reticulocitaria.¹⁰ Esta última, como ya fue mencionado, es útil como indicador de ferropenia; sin embargo, hay escasos trabajos realizados en la población pediátrica.^{5,6,11}

Utilizando el valor de corte más aceptado en la bibliografía (29 pg), la prevalencia de anemia ferropénica aumentó al 44 % (36 observaciones).^{5,7,11,12} En el estudio de Davidkova *et al.*, la prevalencia fue del 38 % (84 observaciones), utilizando como valor de corte 28,9.²

Nuestros resultados, al igual que otros estudios, confirmaron una muy débil correlación negativa entre hemoglobina y ferritina.² Los niveles de ferritina, en lugar de actuar como marcadores de disponibilidad de hierro en pacientes en hemodiálisis, probablemente, hayan

reflejado el grado de inflamación crónica a lo largo del tiempo, lo que explicaría la correlación negativa entre ambas. El uso de una variable correlacionada negativamente en los algoritmos de toma de decisiones para el manejo del hierro en la diálisis es cuestionable y carece de evidencia. Además, hubo una modesta correlación positiva entre hemoglobina y RET-He, que demostró ser más fuerte frente a la no correlación entre hemoglobina y ST, y más útil como biomarcador, al igual que lo demostrado por Davidkova *et al.*² La buena correlación entre RET-He y ST de nuestro estudio, al igual que los trabajos realizados en la población en hemodiálisis, fortalecen la hipótesis de que esta combinación de biomarcadores justifica una mayor exploración independiente de la ferritina.^{2,5,6}

El punto de corte del RET-He para diagnosticar anemia por deficiencia absoluta de hierro en hemodiálisis varía entre 27,2 y 33 pg según los diferentes estudios, y se acepta como mejor valor de corte el de 29.^{2,6,11,15} En nuestro estudio de 40 niños en hemodiálisis, que utilizó 29 pg/ml como valor de corte del RET-He, la prueba diagnóstica mostró una capacidad limitada para detectar deficiencia absoluta de hierro.

Si bien no existen datos locales en la población pediátrica sobre la utilidad de este parámetro, merece mencionarse como debilidad de este estudio su falta de potencia adecuada debido al número limitado de determinaciones analizadas. Por consiguiente, estudios con mayor número de pacientes serán necesarios para obtener conclusiones definitivas. Además, la falta de una prueba diagnóstica confiable como patrón de oro genera dificultades para evaluar la utilidad de los nuevos biomarcadores en el diagnóstico de la deficiencia de hierro.

CONCLUSIONES

A pesar de su capacidad limitada, la utilización del RET-He como biomarcador de deficiencia de hierro aumenta la detección de anemia ferropénica en niños en hemodiálisis. ■

REFERENCIAS

1. Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(2):227-38.
2. Davidkova S, Prestidge TD, Reed PW, Kara T, et al. Comparison of reticulocyte hemoglobin equivalent with traditional markers of iron and erythropoiesis in pediatric dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(5):819-26.
3. Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, Barth K, et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(6):1017-23.
4. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency

- Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol.* 2019;(1):44-50.
5. Miwa N, Akiba T, Kimata N, Hamaguchi Y, et al. Usefulness of measuring reticulocyte hemoglobin equivalent in the management of haemodialysis patients with iron deficiency. *Int J Lab Hematol.* 2010;32(2):248-55.
 6. Dalimunthe NN, Lubis AR. Usefulness of Reticulocyte Hemoglobin Equivalent in Management of Regular Hemodialysis Patients with Iron Deficiency Anemia. *Rom J Intern Med.* 2016;54(1):31-6.
 7. KDOQI; National Kidney Foundation. III Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney Disease in children. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 Suppl 3):S86-108.
 8. Gaweda AE. Markers of Iron Status in Chronic Kidney Disease. *Hemodial Int.* 2017;3:21(Suppl 1):S21-7.
 9. Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol.* 2002;117(5):802-8.
 10. Campuzzano-Maya G, Guevara-Arysmendi NM. Hemoglobina reticulocitaria: un nuevo parámetro del hemograma de gran valor en el diagnóstico y manejo de la eritropoyesis deficiente de hierro. La clínica y el laboratorio. *Medicina & Laboratorio.* 2015;21(1-2):11-42.
 11. Buttarello M, Pajola R, Novello E, Rebeschini M, et al. Diagnosis of iron deficiency in patients undergoing hemodialysis. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(6):949-54.
 12. Guidance NICE. Chronic kidney disease: managing anaemia. London: NICE; 2015. [Consulta: 19 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG8/evidence>.
 13. United States Renal Data System. Clinical indicators and preventive care. In USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018. [Consulta: 26 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://www.usrds.org/2018/view/v2_02.aspx.
 14. Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(9):1699-706.
 15. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Reticulocyte hemoglobin content. *Clin Chim Acta.* 2020;504:138-45.

Clinical usefulness of the reticulocyte hemoglobin equivalent in children on hemodialysis

Diana Di Pinto, M.D.^a, Marcos Paz, M.D.^a, Marta Adragna, M.D.^a and Laura López, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Iron-deficiency anemia is common in hemodialysis patients. Serum ferritin and transferrin saturation (TS) are used for its detection. The reticulocyte hemoglobin equivalent (RET-He) is a marker that is not altered by inflammatory conditions and directly reflects iron availability in the bone marrow.

Objective. To explore the diagnostic capability of RET-He to detect absolute iron deficiency and assess its correlation with traditional markers of iron deficiency.

Population and methods. Retrospective study comparing RET-He with ferritin and TS in children on hemodialysis seen at Hospital Garrahan between July 2016 and July 2019.

Results. In 164 observations carried out in 40 children, a weak positive correlation was found between hemoglobin and RET-He ($r = 0.35$, $p < 0.001$), a significant positive correlation between TS and RET-He ($r = 0.52$, $p < 0.001$), a low negative correlation between hemoglobin and ferritin ($r = -0.19$, $p = 0.02$), and a lack of correlation between hemoglobin and TS ($r = 0.05$, $p = 0.5$). Anemia was observed in 50 %; iron-deficiency anemia was detected by traditional markers in 13 % and by RET-He in 44 %. RET-He showed a sensitivity of 90.9 % (95 % CI: 57.1-99.5 %), a specificity of 74.5 % (95 % CI: 66.7-81 %), a negative predictive value of 99.1 % (95 % CI: 94.5-99.9 %), and a positive predictive value of 20.4 % (95 % CI: 10.7-34.7 %) to detect iron-deficiency anemia with a cut-off value of 29 pg.

Conclusions. Despite its limited capability, the use of RET-He as a biomarker of iron deficiency increases the detection of iron-deficiency anemia in children on hemodialysis.

Key words: anemia, reticulocyte hemoglobin equivalent, hemodialysis, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.411>

To cite: Di Pinto D, Paz M, Adragna M, López L. Clinical usefulness of the reticulocyte hemoglobin equivalent in children on hemodialysis. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):411-417.

INTRODUCTION

Anemia is common in patients with chronic kidney disease (CKD) and may be attributed to several factors: inadequate erythropoietin production, iron, vitamin B12 and/or folic acid deficiency, inflammation, blood loss, hyperparathyroidism, among others.¹ It is a major complication for children on hemodialysis and is associated with increased morbidity and mortality and reduced quality of life.²⁻⁴

After erythropoietin insufficiency, iron deficiency is the main cause of anemia in this population.² Hemodialysis patients have absolute iron deficiency due to dietary restrictions and reduced appetite, reduced intestinal absorption because of gastric acid inhibitors and phosphate binders use, and blood loss from the extra-corporeal circuit.^{2,3} Chronic inflammation, associated to dialysis, results in elevated hepcidin, which reduces intestinal iron absorption further and inhibits the release from reticuloendothelial stores, limiting iron available for erythropoiesis.²⁻⁴ Both absolute and functional iron deficiency limit the effectiveness of erythropoietin therapy, resulting in higher doses and, therefore, higher costs.^{2,5}

For many years, the gold standard to assess iron metabolism in patients with renal anemia has been a combination of serum ferritin and transferrin saturation (TS); nevertheless, these markers have limitations.^{2,5-7} Serum ferritin reflects total body iron stores, but it is also an acute phase reactant that may increase with chronic inflammation, making its interpretation difficult in patients with CKD,^{1,2,8} whereas the levels of

a. Department of Nephrology, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Diana Di Pinto, M.D.:
dianadipinto@yahoo.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 1-20-2020
Accepted: 7-3-2020

transferrin -the serum protein that mediates iron transport from blood plasma to tissues- display diurnal fluctuation and can be falsely elevated in the setting of malnutrition or chronic disease.^{1,2,6,9}

By contrast, the reticulocyte hemoglobin equivalent (RET-He), which estimates the amount of hemoglobin in reticulocytes that reflects the erythropoiesis index over the preceding 2-3 days (early predictor), is not altered by inflammatory conditions and provides real-time information on iron availability in the bone marrow for incorporation into reticulocytes.^{2,5,6,10} Due to these characteristics, in recent years, international guidelines have included RET-He as an iron-deficiency marker, considering a cut-off value of > 29 pg.^{5,7,8,11,12}

Given that there is limited experience of its usefulness in pediatrics, this retrospective study was conducted in order to explore the diagnostic capability of RET-He to detect absolute iron deficiency in children on hemodialysis seen at Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan." The correlation between RET-He and traditional markers of iron deficiency was also assessed.

MATERIAL AND METHODS

Retrospective study of diagnostic accuracy conducted in the Division of Hemodialysis of our hospital between July 2016 and July 2019. Inclusion criteria: patients younger than 18 years who were on hemodialysis at our hospital for more than 3 months and for whom the four biochemical measurements were taken, at least once, to assess iron deficiency (hemoglobin, RET-He, ferritin, and TS). Exclusion criteria: blood dyscrasias, known as hemoglobinopathies, hemolytic anemia and hemorrhagic disorders, myelofibrosis diagnosed by bone marrow biopsy, red blood cell transfusion or active bleeding in the last month.

Clinical data to be assessed: demographic variables, causes of CKD, history of renal transplant, dialysis withdrawal, erythropoietin administration, dialysis duration, and follow-up duration. Laboratory data: hemoglobin, RET-He, serum ferritin, and TS. Information was obtained retrospectively from the electronic medical records.

The following terms were defined:

- Anemia: hemoglobin level below 10 grams per deciliter (g/dL) in children younger than 2 years.

- Absolute iron deficiency: serum ferritin level below 100 micrograms per liter (ug/L) together with TS below 20 %.^{4,7,12}

In our study, a Sysmex XN-1000 autoanalyzer (Roche) was used to measure RET-He and hemoglobin. TS was obtained based on the calculation of blood iron and total iron binding capacity, which were measured with a Cobas 500 analyzer (Roche), whereas ferritin was measured with an ARCHITECT i2000 analyzer (Abbott).

Statistical analysis

Qualitative variables were summarized using frequencies and percentages, and quantitative variables using median (interquartile range [IQR]) when exhibiting asymmetrical distribution (Kolmogorov-Smirnov test). Pearson's coefficient was used to estimate the correlation between hemoglobin, RET-He, and traditional markers of iron deficiency (ferritin and TS). The ability of the RET-He cut-off value (≤ 29) reported in the bibliography^{5,7,11,12} to diagnose iron deficiency was assessed by estimating sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value with their corresponding 95 % confidence intervals (95 % CI), using as gold standard the combination of serum ferritin below 100 ug/L and TS below 20 %. A value of $p < 0.05$ was considered significant. Data were analyzed using SPSS 25. This study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital Garrahan.

RESULTS

Out of the 46 patients on hemodialysis during the study period, 40 met the inclusion criteria. The remaining 6 were excluded because they were older than 18 years or the four biochemical measurements were not available.

Their demographic and clinical characteristics are summarized in *Table 1*. The main causes of CKD were glomerulopathies (35 %) and congenital anomalies of the kidney and urinary tract (28 %). Twenty-three patients were males (57 %). Twenty-one children (53 %) were 12-18 years old at study initiation, and none of them was younger than 2 years. Thirteen children (32 %) had a history of renal transplant. The median dialysis duration was 17.25 months (IQR: 11.21-34.60), and the median follow-up duration, 15.83 months (IQR: 4.92-16.93). All patients were administered erythropoietin.

TABLE 1. Demographic and clinical characteristics of 40 children on hemodialysis

Characteristics	n (%)
Males	23 (57)
History of renal transplant	13 (32)
Cause of renal disease	
Glomerulopathies	14 (35)
Kidney and urinary tract anomalies	11 (28)
Neurogenic bladder	8 (20)
Atypical hemolytic uremic syndrome	2 (5)
Other	5 (12)
Age at dialysis initiation	
1-6 years old	8 (20)
6-12 years old	15 (37)
12-18 years old	17 (43)
Age at study inclusion	
1-6 years old	6 (15)
6-12 years old	13 (32)
12-18 years old	21 (53)
Hemodialysis withdrawal	27 (67)
Renal transplant	8 (20)
Change of dialysis center	11 (27)
Change of dialysis modality (peritoneal dialysis)	3 (8)
Death	4 (10)
Recovery of renal function	1 (2)
Dialysis duration in months (median and interquartile range)	17.25 (11.21-34.60)
Follow-up duration in months (median and interquartile range)	15.83 (4.92-16.93)
Erythropoietin therapy	40 (100)

#: percent.

A total of 164 observations, were carried out. Anemia was detected in half of cases, and its cause was absolute iron deficiency using traditional markers in 13 % (11 observations) and RET-He in 44 % (36 observations) (Table 2).

Table 2 shows the median and IQR values of hemoglobin, RET-He, ferritin, and TS levels. The linear regression analysis showed a weak positive correlation between hemoglobin and RET-He ($r = 0.35$, $p < 0.001$) and a significant positive correlation between TS and RET-He ($r = 0.52$, $p < 0.001$), as observed in Figures 1 and 2, respectively. A low negative correlation was found between hemoglobin and ferritin ($r = -0.19$, $p = 0.02$), and there was no correlation between hemoglobin and TS ($r = 0.05$, $p = 0.5$) (Figures 3 and 4). Using the cut-off value of 29 pg, the diagnostic test showed a sensitivity of 90.9 % (95 % CI: 57.1-99.5 %), a specificity of 74.5 % (95 % CI: 66.7-81 %), a negative predictive value of 99.1 % (95 % CI: 94.5-99.9 %), and a positive predictive value of 20.4 % (95 % CI: 10.7-34.7 %) to detect absolute iron deficiency.

DISCUSSION

Anemia is common in CKD, particularly in patients on hemodialysis.^{2,6} According to the 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS), the prevalence of anemia in children on hemodialysis treated with erythropoietin is

TABLE 2. Hemoglobin, reticulocyte hemoglobin equivalent, ferritin, and transferrin saturation levels in 40 children on hemodialysis

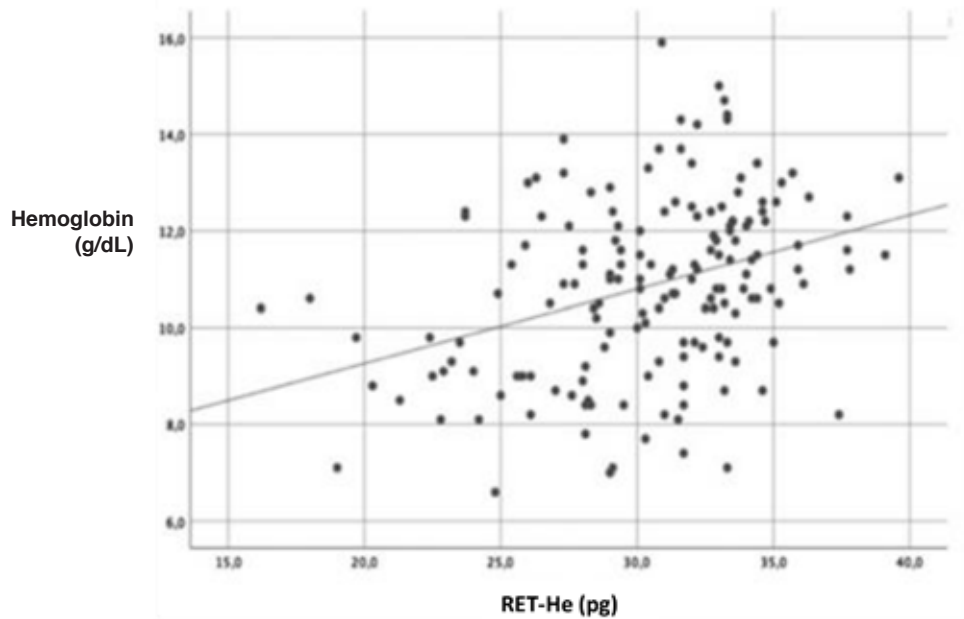
Characteristics	Number of observations	Level (median and interquartile range)
Hemoglobin (g/dL)	164	10.9 (9.4-12.2)
1-6 years old	22	10.1 (8.2-11.3)
6-12 years old	52	10.5 (9.1-11.9)
12-18 years old	90	11.3 (9.9-12.5)
Hemoglobin < 11 g/dL	82 (50 %)	9.5 (8.6-10.4)
+ ferritin < 100 ug/L and TS < 20 %	11 (13 %)	
+ RET-He \leq 29 pg	36 (44 %)	
RET-He (pg)	164	31.3 (28.1-33.4)
Ferritin (ug/L)	164	229 (123-424)
< 100	31 (19 %)	
100-499	99 (60 %)	
\geq 500	34 (21 %)	
TS (%)	164	26 (18-38)
< 20	45 (27 %)	
\geq 20	119 (73 %)	

RET-He: reticulocyte hemoglobin equivalent; TS: transferrin saturation; g/dL: grams per deciliter; ug/L: micrograms per liter; pg: picograms; #: percent.

higher than 40 %.^{13,14} In the study conducted by Davidkova et al., anemia was present in 45 % of 593 studied observations in 45 children older than

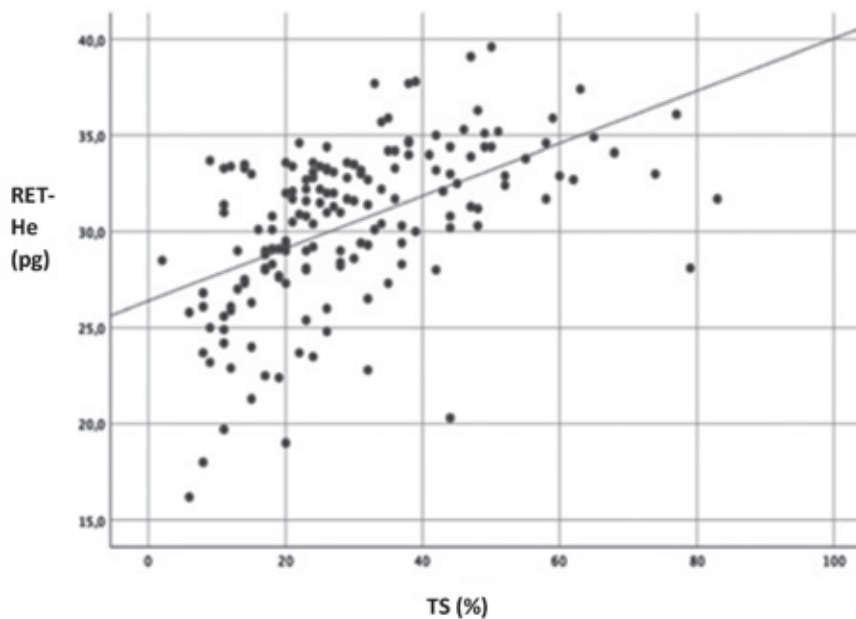
6 months on hemodialysis and peritoneal dialysis.² Our study showed a prevalence of 50 %, with a median hemoglobin level of 9.5 g/dL.

FIGURE 1. Correlation between hemoglobin and reticulocyte hemoglobin equivalent levels in 40 children on hemodialysis



RET-He: reticulocyte hemoglobin equivalent; g/dL: grams per deciliter; pg: picograms.

FIGURE 2. Correlation between reticulocyte hemoglobin equivalent and transferrin saturation levels in 40 children on hemodialysis

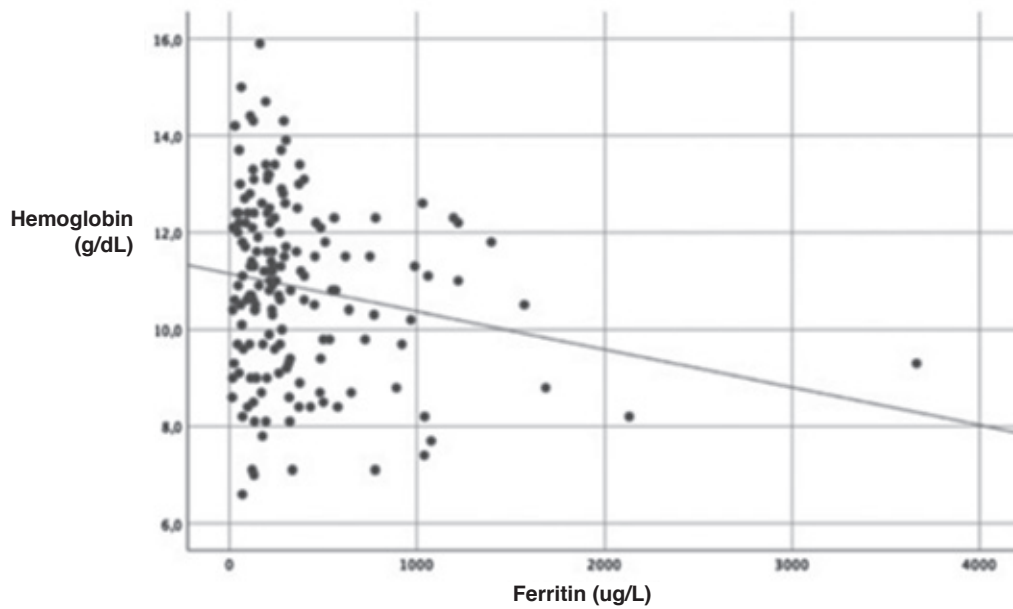


RET-He: reticulocyte hemoglobin equivalent; TS: transferrin saturation; %: percent; pg: picograms.

Before correcting anemia, accurate measurement of iron status is required to avoid unnecessary supplementation.² The currently accepted markers for such measurement in CKD

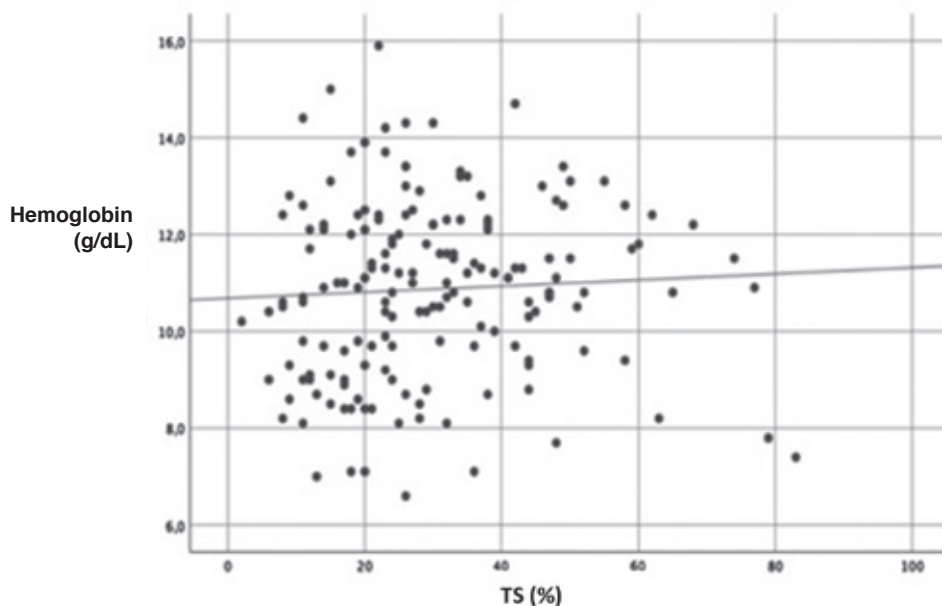
are TS and serum ferritin, although they are known to have limited reliability in assessing iron availability in patients on dialysis.^{1,2,4,5,11,12} Our study showed that, using the combination

FIGURE 3. Correlation between hemoglobin and serum ferritin levels in 40 children on hemodialysis



g/dL: grams per deciliter; ug/L: micrograms per liter.

Figure 4. Correlation between hemoglobin and transferrin saturation levels in 40 children on hemodialysis



TS: transferrin saturation; g/dL: grams per deciliter; %: percent.

of serum ferritin < 100 µg/L and TS < 20 %, 13 % (11 observations) of patients with anemia had absolute iron deficiency, which is higher than that observed in other studies, such as the one conducted by Davidkova et al. in children on dialysis, which showed a value of 3 % (7 observations).²

With the introduction of fourth-generation autoanalyzers, not only blood count accuracy improved, but also a new parameter started being measured: reticulocyte hemoglobin.¹⁰ As mentioned above, the latter is useful as an indicator of iron deficiency; nevertheless, few studies have been conducted in the pediatric population.^{5,6,11}

Using the cut-off value most widely accepted in the bibliography (29 pg), the prevalence of iron-deficiency anemia increased to 44 % (36 observations).^{5,7,11,12} The study conducted by Davidkova et al., showed a prevalence of 38 % (84 observations), using a cut-off value of 28.9.²

Our results, like those of other studies, confirmed a very weak negative correlation between hemoglobin and ferritin.² Ferritin levels, instead of acting as markers of iron availability in patients on hemodialysis, might have reflected the degree of chronic inflammation over time, which would explain the negative correlation between them. The use of a negatively correlated variable in decision-making algorithms for iron management in dialysis is questionable and lacks evidence. In addition, there was a modest positive correlation between hemoglobin and RET-He, which was stronger than the lack of correlation between hemoglobin and TS, and is a more helpful biomarker, as also shown by Davidkova et al.² The good correlation between RET-He and TS observed in our study, as well as in those conducted in the population on hemodialysis, strengthens the hypothesis that this combination of biomarkers warrants further exploration independent of ferritin.^{2,5,6}

The cut-off point of RET-He to diagnose absolute iron deficiency anemia in hemodialysis patients ranges from 27.2 pg to 33 pg, according to different studies, and 29 pg is considered to be the best cut-off value.^{2,6,11,15} In the study we conducted in 40 children on hemodialysis, using 29 pg/ml as cut-off value for RET-He, the diagnostic test showed limited capability to detect absolute iron deficiency.

Although there are no local data regarding

the usefulness of this parameter in the pediatric population, it is worth noting that a weakness of this study is its lack of adequate power due to the limited number of analyzed determinations. Therefore, studies with a higher number of patients are required to draw definite conclusions. In addition, the lack of a reliable gold standard diagnostic test engenders difficulty when assessing the usefulness of new biomarkers in the diagnosis of iron deficiency.

CONCLUSIONS

Despite its limited capability, the use of RET-He as a biomarker of iron deficiency increases the detection of iron-deficiency anemia in children on hemodialysis. ■

REFERENCES

- Atkinson MA, Warady BA. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33(2):227-38.
- Davidkova S, Prestidge TD, Reed PW, Kara T, et al. Comparison of reticulocyte hemoglobin equivalent with traditional markers of iron and erythropoiesis in pediatric dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(5):819-26.
- Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, Barth K, et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44(6):1017-23.
- Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol.* 2019; (1):44-50.
- Miwa N, Akiba T, Kimata N, Hamaguchi Y, et al. Usefulness of measuring reticulocyte hemoglobin equivalent in the management of haemodialysis patients with iron deficiency. *Int J Lab Hematol.* 2010; 32(2):248-55.
- Dalimunthe NN, Lubis AR. Usefulness of Reticulocyte Hemoglobin Equivalent in Management of Regular Hemodialysis Patients with Iron Deficiency Anemia. *Rom J Intern Med.* 2016; 54(1):31-6.
- KDOQI; National Kidney Foundation. III Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney Disease in children. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47(5 Suppl 3):S86-108.
- Gaweda AE. Markers of Iron Status in Chronic Kidney Disease. *Hemodial Int.* 2017; 3:21(Suppl 1):S21-7.
- Dale JC, Burritt MF, Zinsmeister AR. Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol.* 2002; 117(5):802-8.
- Campuzzano-Maya G, Guevara-Arysmendi NM. Hemoglobina reticulocitaria: un nuevo parámetro del hemograma de gran valor en el diagnóstico y manejo de la eritropoyesis deficiente de hierro. La clínica y el laboratorio. *Medicina & Laboratorio.* 2015; 21(1-2):11-42.
- Buttarelli M, Pajola R, Novello E, Rebeschini M, et al. Diagnosis of iron deficiency in patients undergoing hemodialysis. *Am J Clin Pathol.* 2010; 133(6):949-54.
- Guidance NICE. Chronic kidney disease: managing anaemia. London: NICE; 2015. [Accessed on: November 19th, 2019]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG8/evidence>.
- United States Renal Data System. Clinical indicators and preventive care. In USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States.

Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018. [Accessed on: November 26th, 2019]. Available at: https://www.usrds.org/2018/view/v2_02.aspx.

14. Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(9):1699-706.
15. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Reticulocyte hemoglobin content. *Clin Chim Acta.* 2020; 504:138-45.

Estudio epidemiológico de alergia alimentaria en una población de niños argentinos

Epidemiological study of food allergy in a population of Argentine children

Dra. Natalia A. Petriz^{a,c}, Dra. Carolina Antonietti^a, Dra. Cecilia Parente^{a,c}, Dra. Romina Mehaudy^{b,c}, Dra. Mercedes Parrales Villacreses^a, Dra. Florencia Ursino^{b,c}, Lic. María B. Jauregui^{e,d}, Dra. Marina Orsi^{b,c} y Dr. Claudio A. S. Parisi^{a,c,e}

RESUMEN

Introducción: Las alergias alimentarias afectan, mayoritariamente, a los niños en los primeros años de vida. Existen escasos datos epidemiológicos en nuestro país.

Objetivos: Determinar los agentes causales, describir la prevalencia y características de los pacientes con alergia alimentaria en una población pediátrica argentina.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo observacional, de corte transversal, de pacientes menores de 18 años.

Resultados: Se incluyeron 321 pacientes; se confirmó alergia alimentaria en un 64 % (207) de los casos. El 53 % (109) presentó mecanismo mediado por inmunoglobulina E; el 68 % (140), alergia a las proteínas de la leche de vaca; el 20 % (41), alergia al huevo, y el 12 % (24), anafilaxia como manifestación clínica. La prevalencia global de alergia alimentaria fue del 0,87 % (IC 95 %: 0,7-0,9).

Conclusiones: La prevalencia global de alergia alimentaria fue del 0,87 %. La leche de vaca resultó el principal alérgeno incluso en adolescentes.

Palabras clave: hipersensibilidad a los alimentos, niño, adolescente, epidemiología.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.418>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.418>

Cómo citar: Petriz NA, Antonietti C, Parente C, Mehaudy R, et al. Estudio epidemiológico de alergia alimentaria en una población de niños argentinos. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):418-422.

- Sección Alergia Pediátrica, Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Consultorio Interdisciplinario de Alergia Alimentaria, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Servicio de Alimentación, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Grupo de Trabajo Alérgeno Alimentario, *International Life Sciences Institute* (ILSI) Argentina.

Correspondencia:

Dr. Claudio A. Parisi: claudioparisi@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 31-5-2020

Aceptado: 18-6-2020

Publicado Primero en Internet: 16-10-2020

INTRODUCCIÓN

Las alergias alimentarias son reacciones adversas producidas por la activación del sistema inmunológico ante la exposición alérgeno alimentario.¹ Los mecanismos fisiopatológicos implicados pueden ser mediados por inmunoglobulina E (IgE), no mediados por IgE o celulares y mixtos.²

Existen nuevos tratamientos,³ pero evitar el alimento responsable y la educación de los pacientes y la familia son la primera recomendación.⁴ Diversos estudios refieren que el 90 % de las alergias son producidas por 8 alimentos (leche, huevo, trigo, soja, maní, frutos secos, mariscos y pescados),⁵ muchos de los cuales son ubicuos, están presentes culturalmente en nuestra dieta y evitarlos repercute en la nutrición, en la calidad de vida y en los sistemas de salud.⁵⁻⁷

La ley de etiquetado de alérgenos implementada en la Argentina⁸ tiene en cuenta estos 8 alimentos; sin embargo, pocos estudios han descrito los principales responsables en nuestro país. Los primeros años de vida representan el momento de mayor prevalencia⁹ con reportes de hasta un 10 % en niños de edad preescolar¹⁰ y estaría en aumento en las últimas décadas.

OBJETIVOS

Determinar cuáles son los alimentos causales; describir la prevalencia y las características de los pacientes con alergia alimentaria en la población por estudiar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, de corte transversal, de pacientes menores de 18 años afiliados al Programa de Cuidados Médicos (Plan de Salud, PS) del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Argentina, en el período comprendido entre enero de 2007 y enero de 2017. Los criterios de inclusión fueron niños y adolescentes con sospecha de alergia alimentaria.

Se definió caso confirmado de alergia alimentaria mediada por inmunoglobulina E (IgE) a aquellos pacientes que contaban con una historia clínica compatible, IgE específica positiva (mediante pruebas serológicas y/o epicutáneas) y prueba de provocación positiva o historia clara de anafilaxia por el alimento. Caso confirmado de alergia alimentaria no mediada por IgE, a aquellos pacientes que presentaron síntomas tardíos, predominantemente, gastrointestinales, mejoría con la dieta y prueba de provocación positiva y/o prueba de parche positivo y/o endoscopia con componente inflamatorio eosinofílico en la biopsia intestinal más serología y/o pruebas epicutáneas negativas para IgE específica. Caso de alergia alimentaria sospechada y no confirmada, a aquellos pacientes que presentaron reacciones cutáneas y/o síntomas gastrointestinales y/o respiratorios (no anafilaxia) relacionados con el consumo del alimento para los cuales ninguna prueba fue positiva para reacciones de hipersensibilidad y se descartó la alergia al o los alimentos sospechados por provocación.

Para la detección de los casos, se realizó una búsqueda retrospectiva, mediante palabras clave en los registros de la historia clínica electrónica (HCE) de los pacientes considerando diagnósticos, presentación clínica y tratamiento que contuviera términos codificados según el diccionario controlado de términos *SNOMED CT*. Los resultados fueron validados manualmente por médicos especialistas en Alergia e

Inmunología y gastroenterólogos pediátricos, que revisaron la HCE frente a la sospecha de alergia alimentaria. Los datos se recolectaron de manera estandarizada con un formulario diseñado a tal fin. La información relacionada con las características demográficas también fue obtenida de los registros médicos.

Análisis estadístico

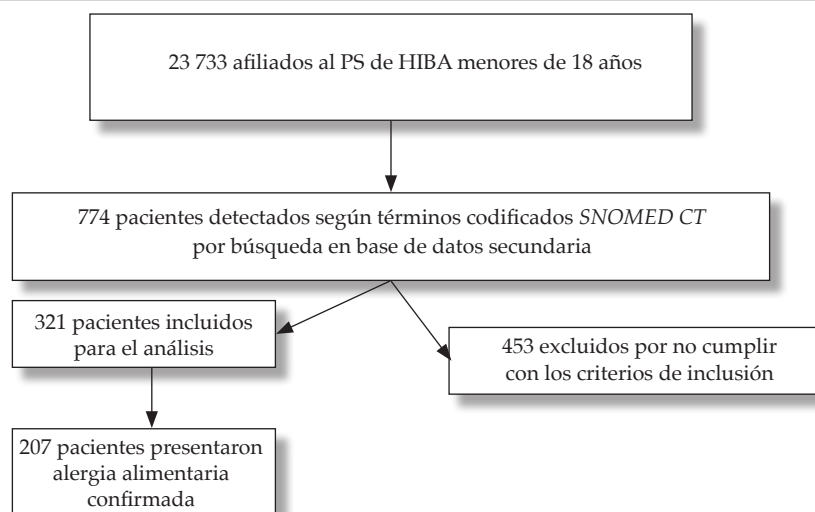
Se describieron las variables cuantitativas como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartil; según la distribución observada y las variables categóricas, como frecuencia absoluta y porcentaje. Se utilizó el programa Stata versión 13.

Se estimó la prevalencia de alergia alimentaria confirmada con sus intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %) al final del estudio (enero de 2017) y se utilizaron como denominador los afiliados activos menores de 18 años del PS del HIBA. Se realizó un análisis por subgrupo etario para describir las características de los pacientes con alergia alimentaria.

Consideraciones éticas

La conducción de esta investigación se desarrolló siguiendo las normas regulatorias de la investigación en salud humana, la Declaración de Helsinki y todas sus enmiendas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires, número de protocolo 3228.

FIGURA 1. Diagrama de flujo de inclusión de los pacientes en el estudio



RESULTADOS

Se incluyeron 321 pacientes con probable alergia alimentaria (Figura 1). Del total de pacientes evaluados se confirmó la alergia alimentaria en un 64 % (207). En ellos, se observó una media de edad de 3 años (desvío estándar -DE-: 4) y el 47 % (98) eran de sexo femenino. Como mecanismo inmune involucrado, el 53 % (109) fue mediado por IgE; el 47 % (98), no mediado por IgE. En la Tabla 1, se describen las características y los principales alimentos

involucrados en pacientes con alergia alimentaria confirmada. La prevalencia de alergia alimentaria confirmada fue del 0,87 % (IC 95 %: 0,7-0,9).

En la Tabla 2, se describen las características de los pacientes con alergia alimentaria confirmada según el análisis por subgrupo etario. Se observó que la frecuencia de anafilaxia se incrementó conforme al aumento de la edad. Se pudo concluir que la leche de vaca fue la causa principal en todos los grupos etarios evaluados.

TABLA 1. Características de los pacientes con alergia alimentaria confirmada

Relacionadas con el paciente	
Edad, en años*	3 (4)
Sexo femenino	47 % (98)
Alergia alimentaria confirmada	64 % (207)
Más de un alimento involucrado	10 % (21)
Relacionadas con el nacimiento	
Prematurez	13 % (27)
Tipo de parto	
- Vaginal	7 % (14)
- Cesárea	51 % (107)
- No sabe	42 % (86)
Comorbilidades	
Antecedentes de atopía en algún familiar de primer grado (padres o hermanos)	62 % (128)
Antecedentes de asma	27 % (56)
Antecedentes de asma y mecanismo mediado por IgE involucrado en el desarrollo de su alergia alimentaria	34 % (19)
Antecedentes de rinitis	20 % (41)
Antecedentes de dermatitis atópica	32 % (66)
Antecedentes de dermatitis de contacto	1 % (2)
Antecedentes de alergia a fármacos	4 % (9)
Alergia al látex	0 %
Principales alimentos involucrados	
Leche	68 % (140)
Huevo	20 % (41)
Pescado	5 % (10)
Mariscos	4 % (9)
Mecanismo inmune involucrado	
Mediado por IgE	53 % (109)
No mediado por IgE	47 % (98)
Principales alimentos involucrados en alergia alimentaria múltiple	
Leche/huevo	37 % (8)
Leche/trigo	9 % (2)
Huevo/trigo	9 % (2)
Síntomas en contexto de alergia alimentaria	
Anafilaxia	12 % (24)
Urticaria	46 % (95)
Angioedema	20 % (41)
Vómitos	29 % (59)
Diarrea	30 % (62)
Dermatitis	23 % (47)
Proctitis	34 % (71)

Todas las variables en porcentaje (cantidad de observaciones).

* Media (\pm desvío estándar); n: número; %: porcentaje; IgE: inmunoglobulina E.

DISCUSIÓN

En nuestra población, la prevalencia de alergia alimentaria fue del 0,87 %, inferior a la reportada por estudios basados en encuestas telefónicas por autorreporte o solo medición de IgE específica, como el de Gupta et al. en Estados Unidos, en el que utilizaron una encuesta (n = 38 480) y estimaron que el 8 % de los niños tenían alergia alimentaria,¹¹ o en la revisión sistemática y metaanálisis de Nwaru et al. en Europa, en la que

compilaron 42 estudios con una prevalencia del 6 % (IC 95 %: del 5,7 % al 6,4 %).⁵

La prevalencia de alergia alimentaria en nuestra población fue similar a la de otros estudios que se basaban en el test de provocación, patrón de oro para el diagnóstico, como el *Europrevall*, en el que la prevalencia fue del 0,9 %.⁵ En nuestro estudio, se descartó la alergia alimentaria en el 36 % (114) de los casos sospechosos. Está demostrado que la prevalencia se podría

TABLA 2. Análisis por subgrupo etario de pacientes con alergia alimentaria confirmada

Características	Pacientes menores de 2 años (N = 153)	Pacientes de 3 a 5 años (N = 21)	Pacientes de 6 a 11 años (N = 20)	Pacientes de 12 a 18 años (N = 13)
Relacionadas con el paciente				
Sexo femenino	50 % (76)	52 % (11)	40 % (8)	23 % (3)
Relacionadas con el nacimiento				
Prematurez	15 % (23)	14 % (3)	5 % (1)	92 % (12)
Tipo de parto				
- Vaginal	3 % (5)	29 % (6)	15 % (3)	8 % (1)
- Cesárea	59 % (91)	47 % (10)	20 % (4)	0 %
- No sabe	37 % (57)	24 % (5)	65 % (13)	92 % (12)
Comorbilidades				
Antecedentes de atopia en algún familiar de primer grado (padres o hermanos)	67 % (102)	67 % (14)	35 % (7)	38 % (5)
Antecedentes de asma	25 % (38)	43 % (9)	20 % (4)	38 % (5)
Antecedentes de rinitis	14 % (21)	38 % (8)	35 % (7)	38 % (5)
Antecedentes de dermatitis atópica	34 % (52)	38 % (8)	25 % (5)	8 % (1)
Antecedentes de alergia a fármacos	4 % (6)	0 % (21)	15 % (3)	0 % (13)
Relacionadas con la alergia alimentaria				
Mecanismo inmune				
- Mediado por IgE	42 % (65)	71 % (15)	80 % (17)	93 % (12)
- No mediado por IgE	58 % (88)	28 % (6)	20 % (3)	7 % (1)
Alimento involucrado				
Leche	80 % (123)	33 % (7)	30 % (6)	31 % (4)
Huevo	20 % (30)	33 % (7)	15 % (3)	8 % (1)
Trigo	3 % (4)	0 %	0 %	8 % (1)
Maní	1 % (1)	10 % (2)	5 % (1)	23 % (3)
Nuez	0 %	10 % (2)	0 %	8 % (1)
Pescado	0 %	10 % (2)	30 % (6)	8 % (1)
Mariscos	0 %	5 % (1)	20 % (4)	23 % (3)
Otros frutos secos distintos al maní y la nuez	0 %	5 % (1)	0 %	8 % (1)
Frutilla	1 % (1)	0 %	0 %	0 %
Banana	1 % (1)	5 % (1)	0 %	0 %
Kiwi	0 %	5 % (1)	0 %	0 %
Tomate	0 %	5 % (1)	0 %	0 %
Síntomas en contexto de alergia alimentaria				
Anafilaxia	6 % (11)	29 % (6)	30 % (6)	54 % (7)
Urticaria	43 % (75)	71 % (15)	65 % (13)	54 % (7)
Angioedema	85 % (148)	24 % (5)	40 % (8)	54 % (7)
Vómitos	26 % (46)	38 % (8)	45 % (9)	31 % (4)
Diarrea	33 % (57)	43 % (9)	20 % (4)	8 % (1)
Dermatitis	24 % (42)	24 % (8)	15 % (3)	15 % (2)
Proctitis	40 % (70)	14 % (3)	5 % (1)	0 % (13)
Disfagia/impactación	0 %	0 %	0 %	8 % (1)

Todas las variables en porcentaje (cantidad de observaciones).
n: número; %: porcentaje; IgE: inmunoglobulina E.

sobreestimar hasta 10 veces cuando no se hace el diagnóstico correcto a través de la anamnesis y los test específicos que ponen en evidencia el mecanismo fisiopatológico involucrado.⁵ La mayor prevalencia se encontró en la edad preescolar con una reducción progresiva del número de casos positivos en la edad escolar y en la adolescencia, similar a lo reportado por otros estudios.¹²

Con respecto a los mecanismos fisiopatológicos, en los preescolares, hubo una ligera predominancia de los mecanismos no mediados por IgE, a diferencia de lo observado en los niños de edad escolar y en los adolescentes, en los que los mecanismos mediados por IgE fueron claramente preponderantes. Esto coincidió con lo anteriormente publicado.¹³

Los síntomas cutáneos prevalecieron en todos los grupos etarios, mientras que los gastrointestinales fueron más frecuentes en la edad preescolar, posiblemente, asociados a las formas no mediadas por IgE. La proctitis se observó en un 40 % de los preescolares, en concordancia con estudios internacionales.⁵ La anafilaxia se manifestó en un 12 % del total de los pacientes y en más de la mitad de los adolescentes, lo que representó a la población de mayor riesgo.¹⁴

En el análisis global, la leche fue el alimento causal dominante, seguido por el huevo. Al estratificar por edades, se observó que, en la adolescencia, la leche representó también el principal alérgeno, seguido por el maní, en contraposición con otros estudios.⁵ Leche, huevo, pescados, mariscos, maní, trigo y nuez fueron los alimentos más frecuentes.

A diferencia de otros trabajos,⁵ no tuvimos pacientes con alergia a la soja. El 10 % de los pacientes con diagnóstico confirmado presentó alergia a más de un alimento. Leche y huevo, los más frecuentes, representaron el 37 % de dichos casos, que fue superior a otros estudios, como el de Gupta et al., en el que encontraron un 2,4 % de alergia alimentaria múltiple.⁵

La principal limitación de nuestro estudio es su diseño retrospectivo; sin embargo, la disponibilidad de una HCE y el hecho de que los pacientes fueron tratados por un equipo interdisciplinario en forma sistemática permitió recabar datos con mayor certeza. Otra limitación importante es que fue realizado en un solo centro hospitalario, por lo que puede no ser representativo de toda la población argentina.

CONCLUSIONES

Este trabajo describe una prevalencia global de alergia alimentaria del 0,87 % y los mecanismos mediados por IgE fueron los más frecuentes. La leche de vaca resultó uno de los principales alérgenos, incluso en los adolescentes. Es necesario realizar estudios prospectivos multicéntricos para confirmar estos resultados. ■

REFERENCIAS

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(1):17-27.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41-58.
3. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1474.
4. Comité Nacional de Alergia, Comité de Pediatría General Ambulatoria y Grupo de Trabajo de Salud Escolar, Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones para el manejo del niño con enfermedades alérgicas en la escuela. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113(3):276-85.
5. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(8):992-1007.
6. De Silva D, Geromi M, Panesar SS, Murano A, et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy.* 2014;69(2):159-67.
7. Lau GY, Patel N, Umasunthar T, Gore C, et al. Anxiety and stress in mothers of food-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(3):236-42.
8. ANMAT. Directrices para el rotulado de alérgenos y sustancias capaces de producir reacciones adversas en individuos susceptibles de productos alimenticios envasados. Programa Federal de Control de Alimentos. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2018. [Consulta: 11 de abril de 2020]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Alimentos/DIRECTRICES_ROTULADO_ALERGENOS.pdf.
9. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics.* 1987;79(5):683-8.
10. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):668-76.e1-2.
11. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics.* 2011;128(1):e9-17.
12. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(1):13-25.
13. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food Allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(12):751-65.
14. Loke P, Koplin J, Beck C, Field M, et al. Statewide prevalence of school children at risk of anaphylaxis and rate of adrenaline autoinjector activation in Victorian government schools, Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):529-35.

Pacientes asistidos en el Departamento de Medicina de un hospital pediátrico en el inicio de la pandemia COVID-19 en Buenos Aires, Argentina

Patients assisted at the Department of Medicine of a pediatric hospital at the beginning of the COVID-19 pandemic in Buenos Aires, Argentina

Dr. Héctor Cairolí^a, Dra. Silvina Raiden^a, Dra. María J. Chiolo^b, Dra. Sandra Di Lalla^c y Dr. Fernando Ferrero^a

Colaboradores: Dr. José Blanco Vitorero, Dr. Edgardo Checacci, Dra. Carolina Davenport, Dra. Paula Domínguez, Dr. Horacio Planovsky, Dr. Fabián Gambarruta, Dr. Mariano Ibarra, Dra. María Fabiana Ossorio, Dr. Javier Potasnik, Dra. Norma Schenone, Dra. Milagros Torrents y Dr. Fernando Torres.

RESUMEN

Introducción. A pesar de la magnitud de la pandemia por COVID-19, la información sobre su desarrollo en pediatría es aún limitada. Se describen las características de pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital pediátrico durante los primeros tres meses de la pandemia.

Método. Estudio descriptivo, que incluyó a todos los pacientes hospitalizados por COVID-19, desde el 1/4/2020 al 30/6/2020.

Resultados. Se hospitalizaron 191 pacientes por COVID-19; la edad mediana fue 7,7 años; el 89 % presentaban antecedente de contacto. El 35,6 % se consideraron asintomáticos; el 61,2 %, leves, y el 3,2 %, moderados (no se observaron pacientes graves). Ninguno recibió tratamiento específico para la enfermedad. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, odinofagia y tos. La duración de la hospitalización tuvo una mediana de 6 días.

Conclusión. Se reportaron 191 casos de niños y adolescentes hospitalizados por COVID-19. La mayoría fueron asintomáticos o presentaron enfermedad leve.

Palabras clave: infecciones por coronavirus, COVID-19, neumonía.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.423>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.423>

Cómo citar: Cairolí H, Raiden S, Chiolo MJ, Di Lalla S, Ferrero F. Pacientes asistidos en el Departamento de Medicina de un hospital pediátrico en el inicio de la pandemia COVID-19 en Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):423-426.

INTRODUCCIÓN

En pocos meses, la enfermedad ahora conocida como COVID-19 alcanzó una distribución global y generó millones de casos y centenas de miles de muertos en todo el mundo.¹ Aunque la información aún es limitada, esta pandemia parecería ser menos grave en la población pediátrica, pues la mayoría de los casos se describen con pocos síntomas, buena evolución y una muy baja morbimortalidad.²

Un reporte chino precoz refiere que solo el 5,9 % de los casos pediátricos fueron considerados graves.³ Información posterior proveniente de Europa parece confirmar esta estimación inicial.⁴

Dado que el desarrollo de la pandemia parece tener alguna relación con variables socioeconómicas-culturales, la forma en que se expresa en cada país podría tener características particulares.⁵ En la Argentina, aún hay poca información sobre el desarrollo de la pandemia en pediatría. El objetivo del presente trabajo es describir las características de los pacientes hospitalizados en relación con la pandemia COVID-19 en un hospital pediátrico durante sus primeros tres meses de desarrollo.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño: Estudio descriptivo.

Población: Pacientes hospitalizados en relación con la pandemia COVID-19 en áreas específicas del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde destinadas a tal fin, desde el 1/4/2020 al 30/6/2020.

Esta población incluyó a pacientes con COVID-19 pesquizados en el Departamento de Urgencias del Hospital, derivados desde diferentes efectores de salud con diagnóstico ya confirmado, y casos sospechosos que estaban esperando el resultado de la pesquisa. También

a. Departamento de Medicina.

b. Departamento de Cirugía.

c. Departamento de Consultorios Externos.
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Fernando Ferrero: fferrero@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-7-2020

Aceptado: 13-8-2020

se incluyeron pacientes con otras patologías que requerían internación a los que se consideró sospechosos, ya fuera antes del ingreso o durante su estancia en el Hospital.

El sector destinado a COVID-19 incluyó un área para sospechosos con estricto aislamiento individual y dos áreas para pacientes confirmados con capacidad para agrupar en cohortes y asistirlos integralmente como consecuencia de esta enfermedad y/o patología de base.

Variabes en estudio: En todos los casos, se registró el resultado de la pesquisa de coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (*real time polymerase chain reaction*; RT-PCR, por sus siglas en inglés), sexo, edad, lugar de residencia, antecedente epidemiológico (contacto estrecho con un infectado), presencia de comorbilidad y duración de la hospitalización. La gravedad se evaluó según lo descrito por Dong.³

Procesamiento estadístico: Se describieron las variables categóricas usando porcentajes con intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %) y, para las variables continuas, mediana e intervalo intercuartílico (IIC), según el ajuste a la normalidad (Kolmogorov-Smirnov). El procesamiento de datos se efectuó con IBM SPSS Statistics 20.0.

Consideraciones éticas: Se solicitó y obtuvo autorización del Comité de Ética en Investigación y la Dirección de la Institución.

RESULTADOS

En el período estudiado, se hospitalizaron 601 niños y adolescentes en el área destinada a COVID-19, acompañados por 516 adultos responsables. El número de hospitalizados por semana varió entre 11 y 84 (Figura 1).

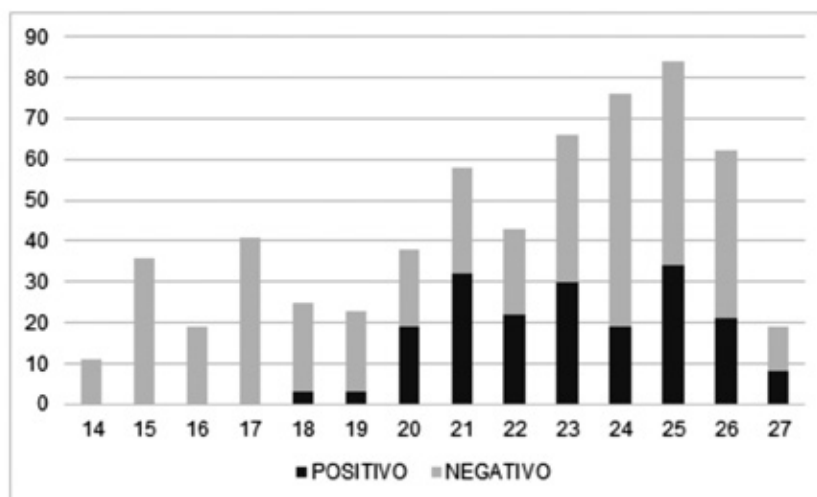
En el 31,8 % de los niños y el 28,5 % de los acompañantes, se confirmó la presencia de SARS-CoV-2 por PCR. De los pacientes en los que se descartó la enfermedad (n = 410), el 80,7 % fue externado oportunamente, y el 19,3 %, trasladado a otro sector (no COVID) del Hospital por requerirlo debido a su enfermedad (por ejemplo, pacientes con patología oncológica o quirúrgica).

En los 191 pacientes con COVID-19, la edad mediana fue 7,7 años (IIC: 1,7-13,1). El 53,9 % eran varones. El 85,3 % tenían su residencia dentro de la jurisdicción de la Institución (Ciudad Autónoma de Buenos Aires –CABA–) y, de ellos, el 41,1 % vivían en un barrio considerado vulnerable. El 89 % tenían antecedente epidemiológico. El 27,7 % presentaba comorbilidades; el asma fue la más frecuente (el 5,8 %) (Tabla 1).

En relación con la presentación clínica, el 35,6 % fueron asintomáticos; el 61,2 %, leves, y el 3,2 %, moderados. No se observaron pacientes graves ni críticos.⁸ Ningún paciente recibió tratamiento específico para la enfermedad. El síntoma inicial predominante más frecuente fue fiebre, seguido por odinofagia y tos (Tabla 2).

La duración de la hospitalización tuvo una

FIGURA 1. Hospitalizaciones relacionadas con COVID-19 según la semana epidemiológica y los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa para SARS-CoV-2



(La semana 27, que finaliza el 5/7/2020, solo incluye los casos ingresados hasta el 30/6/2020).

mediana de 6 días (IIC: 4-9). Al momento de este reporte, los pacientes con COVID-19 habían sido dados de alta sin complicaciones (con seguimiento telefónico) o permanecían hospitalizados para su tratamiento, cuando su enfermedad de base lo requería.

DISCUSIÓN

En este estudio, se reporta nuestra experiencia inicial en la asistencia de pacientes pediátricos con COVID-19. En los tres primeros meses de la pandemia en nuestro país, se asistieron 191 pacientes.

En ese mismo período, la CABA reportó 32 806 casos, 4719 (el 14,4 %) de los cuales fueron menores de 18 años.⁶ Reportes de China refirieron que el 2,1 % de los casos de COVID-19 correspondían a niños y adolescentes.⁷ En Italia, se mencionó que el 1,2 % de los casos ocurrieron en este grupo etario⁸ y, en EE. UU., hasta abril, se había reportado que el 1,7 % de los casos correspondían a niños y adolescentes.⁹ Aunque es un punto todavía en discusión, es posible que la conformación etaria y los hábitos sociales de las diferentes poblaciones incidan en las diferencias observadas.¹⁰ No debe olvidarse que, por ejemplo, la Argentina tiene casi el doble de población menor de 15 años que Italia (según datos del Banco Mundial, el 25 % vs. el 13 %).

También existen diferencias en la proporción de niños y adolescentes que requirieron hospitalización. Un estudio multicéntrico europeo que incluyó a 582 niños con infección por SARS-CoV-2 reportó que el 62 % requirieron hospitalización.¹¹ Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) informaron una tasa de hospitalización general por COVID-19 para EE. UU. de 102,5 por cien mil habitantes, en que

8,9 fueron de 0-4 años de edad y 4,0, entre 5 y 17 años.¹²

Además, en los resultados de nuestro estudio, es probable que hayan influido otros factores. Por un lado, la pesquisa sistemática en la población infantil de barrios con elevada circulación viral comunitaria, seguramente, incrementó la proporción de niños con la infección, aunque la mayoría hayan sido asintomáticos. Por otro lado, una parte sustancial de la población asistida en nuestro Hospital provenía de barrios vulnerables y carecían de las condiciones exigidas para acceder al aislamiento extrahospitalario para sujetos asintomáticos, por lo cual debieron ser hospitalizados.¹³ Finalmente, también pudo haber influido la decisión de nuestro Hospital de pesquisar sistemáticamente a todo paciente que requiriera hospitalización por otro motivo desde finales de mayo.

En relación con la gravedad de la enfermedad en pediatría, nuestra experiencia coincide en que la mayoría de los casos fueron leves o asintomáticos. Solo se encontraron 6 casos moderados y ninguno grave/crítico. Dong y col., en China, reportaron el 51 % de casos leves, el 38,7 % de moderados y el 5,9 % de graves/críticos.³ Tagarro, en España, refirió que solo el 9,7 % de los casos de su serie fueron graves.⁴ El estudio multicéntrico europeo de Götzinger y col., mostró que el 9 % requirieron cuidados intensivos y que el 16 % eran asintomáticos.¹¹

Como se mencionó anteriormente, la comparación en este punto con nuestra serie debe ser tomada con precaución. Es probable que nuestra experiencia muestre mayor proporción de pacientes leves o asintomáticos, debido a que el Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (MS-GCABA) adoptó

TABLA 1. Comorbilidades en pacientes pediátricos hospitalizados con COVID-19 (n = 26)

Diagnóstico o antecedente	n
Asma	12
Diabetes mellitus	2
Encefalopatía crónica	2
Meduloblastoma	2
Obesidad	2
ACV hemorrágico	1
Herpes zóster	1
Síndrome convulsivo	1
Lesión renal crónica	1
Lupus eritematoso sistémico	1
Púrpura trombocitopénica	1

ACV: accidente cerebrovascular.

TABLA 2. Presentación clínica de los pacientes hospitalizados con COVID-19 (n = 191)

Síntoma	n	%
Asintomáticos	68	35,6
Sintomáticos*		
Fiebre	55	27,2
Odinofagia	23	12
Tos	20	10,5
Cefalea	14	7,3
Rinorrea	11	5,7
Síntomas abdominales	6	3,1
Anosmia	5	2,6
Disgeusia	2	1
Exantema	1	0,5

* Síntoma inicial (los pacientes podían presentar más de un síntoma).

una estrategia de búsqueda activa de casos en la comunidad, por lo que varios de nuestros pacientes surgieron del estudio de contactos estrechos.

La fiebre fue el síntoma más frecuente, seguido por síntomas de la vía aérea superior y cefalea, similar a lo reportado por Götzinger y col.¹¹ Hasta el momento de efectuar este informe, no se había registrado ningún caso que se presentara como *Kawasaki-like (COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C)*; sin embargo, se había reportado que la aparición de este síndrome solía manifestarse semanas después de alcanzarse el pico de casos pediátricos, al cual parecía que aún no se había llegado.¹⁴ La comorbilidad más frecuente fue el asma, similar a lo reportado.⁸

La progresión en el número de hospitalizaciones refleja, de alguna manera, el desarrollo de la enfermedad en la CABA. También marca con cierta claridad el momento en que el MS-GCABA pasó a buscar activamente casos en barrios vulnerables. En la semana 19, comenzaron los operativos para ese fin y, a partir de allí, no solo aumentaron los casos hospitalizados en nuestro Centro, sino también la proporción de pacientes con SARS-CoV-2 confirmada por PCR.¹⁵

Este estudio presenta la limitación propia de referir la casuística de una sola institución. Sin embargo, al momento de escribir este reporte, nuestro Hospital era la institución pública de salud que más pacientes pediátricos con COVID-19 había asistido en la CABA.

También es importante resaltar que, como con toda la información referida a esta pandemia, hay que ser muy cautos al interpretarla por lo novedoso de la situación. Debe esperarse el resultado de estudios epidemiológicos extensos para tener una idea más precisa de esta enfermedad.

CONCLUSIÓN

En este estudio, se reportaron 191 casos de niños y adolescentes hospitalizados por COVID-19. La mayoría fueron asintomáticos o presentaron una enfermedad leve. ■

Agradecimientos

- Al Departamento de Urgencias y su Unidad Febril de Urgencia (UFU) por la atención inicial de los pacientes.
- Al Laboratorio Central y a su Área de Biología Molecular por la realización de las pruebas diagnósticas desde etapas tempranas de esta pandemia.

- A los médicos residentes de pediatría, que asumieron su tarea con entusiasmo y compromiso.
- A la Dra. Valeria Aprea, coordinadora del Comité de Crisis del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde por liderar la respuesta del Hospital frente a la coyuntura.

REFERENCIAS

1. World Health Organization, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 140 (WHO, 2020). [Acceso: el 8 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200608-covid-19-sitrep-140.pdf?sfvrsn=2f310900_2.
2. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; 109(6):1088–95.
3. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020; 145(6):e20200702.
4. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeufemia FJ, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020; e201346. [publicado en línea, 8 de abril de 2020].
5. Bong CL, Brasher C, Chikumba E, McDougall R, et al. The COVID-19 Pandemic: Effects on Low and Middle-Income Countries. *Anesth Analg.* 2020; 131(1):86–92.
6. Argentina. Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Actualización de los casos de coronavirus en la Ciudad. [Acceso: el 3 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.buenosaires.gov.ar/coronavirus/noticias/actualizacion-de-los-casos-de-coronavirus-en-la-ciudad-buenos-aires>.
7. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Weekly.* 2020; 2(8):113–22.
8. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020; 323(14):1335.
9. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(14):422–6.
10. Dowd JB, Andriano L, Brazel DM, Rotondi V, et al. Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117(18):9696–8.
11. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; S2352–4642(20)30177–2. [Publicado en línea, 25 de junio de 2020].
12. CDC. COVID View. A Weekly Surveillance Summary of U.S. COVID-19 Activity. (for Week 26, ending June 27, 2020). [Acceso: el 3 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/pdf/covidview-07-03-2020.pdf>.
13. Argentina. Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Manejo frente a casos sospechosos y confirmados de coronavirus (COVID 19). Versión 32. 19 de junio de 2020:16.
14. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Scheider J, et al. Characteristics, Cardiac involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Disease of Childhood (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Pediatr.* 2020; S0022-3476(20)30746-0. [Publicado en línea, 14 de junio de 2020].
15. Argentina. Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Dispositivo DetectAr en los barrios. [Acceso: el 22 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.buenosaires.gov.ar/coronavirus/dispositivo-detectar>.

Epidemiological study of food allergy in a population of Argentine children

Natalia A. Petriz, M.D.^{a,c}, Carolina Antonietti, M.D.^a, Cecilia Parente, M.D.^{a,c}, Romina Mehaudy, M.D.^{b,c}, Mercedes Parrales Villacreses, M.D.^a, Florencia Ursino, M.D.^{b,c}, María B. Jauregui, B.S.^{c,d}, Marina Orsi, M.D.^{b,c} and Claudio A. S. Parisi, M.D.^{a,c,e}

ABSTRACT

Introduction: Food allergies affect mostly children in their first years of life. Epidemiological data obtained in Argentina are scarce.

Objectives: To determine offending foods and describe the prevalence and characteristics of patients with food allergy in an Argentine pediatric population.

Patients and methods: Observational, retrospective, cross-sectional study on patients younger than 18 years.

Results: A total of 321 patients were included; food allergy was confirmed in 64 % (207) of cases. An immunoglobulin E-mediated mechanism was observed in 53 % (109); cow's milk protein allergy, in 68 % (140); egg allergy, in 20 % (41); and anaphylaxis as clinical manifestation, in 12 % (24). The overall prevalence of food allergy was 0.87 % (95 % confidence interval: 0.7-0.9).

Conclusions: The overall prevalence of food allergy was 0.87 %. Cow's milk was the main allergen, even among adolescents.

Key words: food hypersensitivity, child, adolescent, epidemiology.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.418>

To cite: Petriz NA, Antonietti C, Parente C, Mehaudy R, et al. Epidemiological study of food allergy in a population of Argentine children. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):418-422.

INTRODUCTION

Food allergies are adverse reactions resulting from the immune system activation upon exposure to a food allergen.¹ The pathophysiological mechanisms involved in food allergy may be immunoglobulin E (IgE)-mediated, non-IgE-mediated or cell-mediated and mixed reactions.²

New treatments are now available,³ but avoiding offending foods and patient and family education are the main recommendations.⁴ Several studies referred that 90 % of allergies are caused by 8 foods (milk, eggs, wheat, soy, peanuts, tree nuts, shellfish, and fish),⁵ many of which are ubiquitous and culturally present in our diet, so avoiding them would have an impact on nutrition, quality of life, and health systems.⁵⁻⁷

The food allergen labeling law enacted in Argentina⁸ mentions these 8 foods; however, few studies have described the main offending foods in our country. The first years of life is the period of greatest prevalence;⁹ food allergies have been reported in up to 10 % of preschool children¹⁰ and are believed to have increased over the last decades.

OBJECTIVES

To determine offending foods and describe the prevalence and characteristics of patients with food allergy in the study population.

MATERIALS AND METHODS

This was an observational, cross-sectional study of patients younger than 18 years who were members of the Medical Care Program (health plan, HP) of Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Argentina, for the period between January 2007 and January 2017. Inclusion criteria were children and adolescents suspected of food allergy.

A confirmed case of immunoglobulin E (IgE)-mediated food allergy was defined as patients having a compatible medical history, positive specific IgE (based on serological and/or patch testing), and positive challenge test

- a. Division of Pediatric Allergy, Service of Clinical Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- b. Service of Pediatric Gastroenterology, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- c. Interdisciplinary Service of Food Allergy, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- d. Division of Nutrition, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- e. International Life Sciences Institute (ILSI) Argentina Food Allergy Task Force.

E-mail address:

Claudio A. Parisi, M.D.: claudioparisi@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-31-2020

Accepted: 6-18-2020

or clear history of food-induced anaphylaxis. A confirmed case of non-IgE-mediated food allergy was defined if patients had delayed symptoms, mostly gastrointestinal, improvement with diet, and positive challenge test and/or positive patch test and/or endoscopy showing eosinophilic inflammation in the intestinal biopsy and negative serological and/or patch test for specific IgE. A case of suspected and non-confirmed food allergy was defined if patients had skin reactions and/or gastrointestinal and/or respiratory symptoms (other than anaphylaxis) related to the consumption of foods which did not test positive in the hypersensitivity reaction test and if the allergy to the suspected food had been ruled out in a challenge test.

Cases were detected through a retrospective search looking for key words in the electronic medical records (EMRs) of patients considering diagnoses, clinical presentation, and treatment that included the terms coded by the SNOMED CT terminology. Results were validated manually by specialists in allergy and immunology and pediatric gastroenterologists, who reviewed EMRs when food allergy was suspected. Data were collected in a standardized manner using an *ad hoc* form. Demographic characteristics were also obtained from medical records.

Statistical analysis

Quantitative outcome measures were described as mean and standard deviation or

as median and interquartile range, based on the observed distribution, and categorical outcome measures, as absolute frequency and percentage. The Stata software, version 13, was used.

The prevalence of confirmed food allergy and its 95 % confidence interval (CI) was estimated at the end of the study (January 2017), and the number of active members of the HIBA HP who were younger than 18 years was used as denominator. An age subgroup analysis was done to describe the characteristics of patients with food allergy.

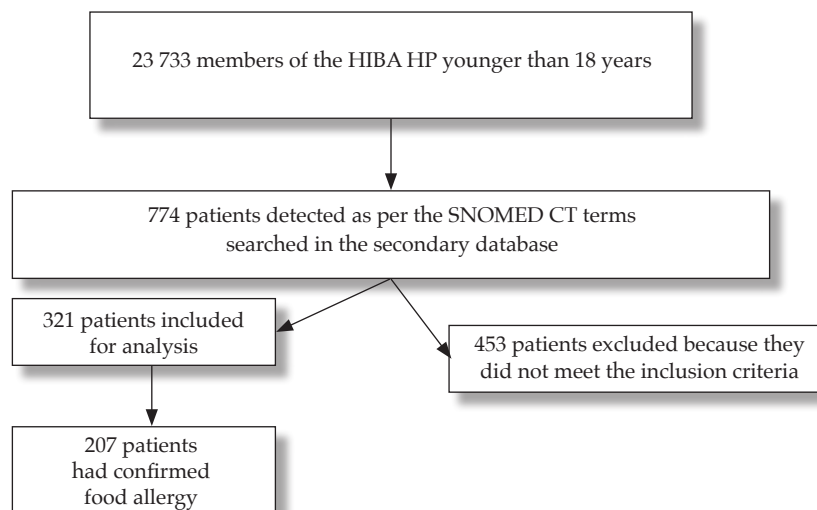
Ethical considerations

This study was conducted in accordance with the regulatory standards for human health research and the Declaration of Helsinki, as amended. The study was approved by the Ethics Committee of Hospital Italiano de Buenos Aires under protocol no. 3228.

RESULTS

A total of 321 patients with potential food allergy were included (*Figure 1*). Out of all studied patients, food allergy was confirmed in 64 % (207). The mean age of these patients was 3 years (standard deviation [SD]: 4), and 47 % (98) were females. In relation to the immune mechanism involved, it was IgE-mediated in 53 % (109) and non-IgE-mediated in 47 % (98). *Table 1* describes the characteristics and main foods involved in patients with confirmed food allergy. The

FIGURE 1. Flow chart of patient inclusion in the study



prevalence of confirmed food allergy was 0.87 % (95 % CI: 0.7-0.9).

Table 2 describes the characteristics of patients with confirmed food allergy based on the age subgroup analysis. The frequency of anaphylaxis increased with age. Cow's milk was shown to be the main offending food across all studied age groups.

DISCUSSION

In our population, the prevalence of food allergy was 0.87 %, lower than that reported in other studies based on self-reporting telephone surveys or specific IgE measurement only, such as the study by Gupta et al. in the United States, which used a survey (n = 38 480) and estimated that 8 % of children had food allergy,¹¹ or the systematic review and meta-analysis by Nwaru

TABLE 1. Characteristics of patients with confirmed food allergy

Related to the patient	
Age, in years*	3 (4)
Female sex	47 % (98)
Confirmed food allergy	64 % (207)
More than one food involved	10 % (21)
Related to birth	
Prematurity	13 % (27)
Type of delivery	
- Vaginal	7 % (14)
- C-section	51 % (107)
- Unknown	42 % (86)
Comorbidities	
History of atopy in a close family member (parents or siblings)	62 % (128)
History of asthma	27 % (56)
History of asthma and IgE-mediated mechanism involved in the development of food allergy	34 % (19)
History of rhinitis	20 % (41)
History of atopic dermatitis	32 % (66)
History of contact dermatitis	1 % (2)
History of drug allergy	4 % (9)
Latex allergy	0 %
Main foods involved	
Milk	68 % (140)
Eggs	20 % (41)
Fish	5 % (10)
Shellfish	4 % (9)
Immune mechanism involved	
IgE-mediated	53 % (109)
Non-IgE-mediated	47 % (98)
Main foods involved in multiple food allergies	
Milk/eggs	37 % (8)
Milk/wheat	9 % (2)
Eggs/wheat	9 % (2)
Symptoms in the context of food allergy	
Anaphylaxis	12 % (24)
Urticaria	46 % (95)
Angioedema	20 % (41)
Vomiting	29 % (59)
Diarrhea	30 % (62)
Dermatitis	23 % (47)
Proctitis	34 % (71)

All outcome measures are described as percentage (number of observations).

* Mean (\pm standard deviation); n: number; %: percentage; IgE: immunoglobulin E.

et al. in Europe, which compiled 42 studies and showed a prevalence of 6 % (95 % CI: 5.7 % to 6.4 %).⁵

The prevalence of food allergy in our population was similar to that observed in other studies based on food challenge testing, the gold standard for diagnosis, like the Europrevall, which found a prevalence of 0.9 %.⁵ In our study, food allergy was ruled out in 36 % (114) of suspected cases. It has been demonstrated

that the prevalence may be overestimated up to 10 times if diagnosis is not adequately based on case history and specific tests to evidence the pathophysiological mechanism involved.⁵ A higher prevalence was observed among preschool children, and the number of positive cases decreased progressively with school age and adolescence, similar to what has been reported in other studies.¹²

Regarding pathophysiological mechanisms,

TABLE 2. Analysis of patients with confirmed food allergy by age subgroup

Characteristics	Patients younger than 2 years (N = 153)	Patients aged 3-5 years (N = 21)	Patients aged 6-11 years (N = 20)	Patients aged 12-18 years (N = 13)
Related to the patient				
Female sex	50 % (76)	52 % (11)	40 % (8)	23 % (3)
Related to birth				
Prematurity	15 % (23)	14 % (3)	5 % (1)	92 % (12)
Type of delivery				
- Vaginal	3 % (5)	29 % (6)	15 % (3)	8 % (1)
- C-section	59 % (91)	47 % (10)	20 % (4)	0 %
- Unknown	37 % (57)	24 % (5)	65 % (13)	92 % (12)
Comorbidities				
History of atopy in a close family member (parents or siblings)	67 % (102)	67 % (14)	35 % (7)	38 % (5)
History of asthma	25 % (38)	43 % (9)	20 % (4)	38 % (5)
History of rhinitis	14 % (21)	38 % (8)	35 % (7)	38 % (5)
History of atopic dermatitis	34 % (52)	38 % (8)	25 % (5)	8 % (1)
History of drug allergy	4 % (6)	0 % (21)	15 % (3)	0 % (13)
Related to food allergy				
Immune mechanism				
- IgE-mediated	42 % (65)	71 % (15)	80 % (17)	93 % (12)
- Non-IgE-mediated	58 % (88)	28 % (6)	20 % (3)	7 % (1)
Food involved				
Milk	80 % (123)	33 % (7)	30 % (6)	31 % (4)
Eggs	20 % (30)	33 % (7)	15 % (3)	8 % (1)
Wheat	3 % (4)	0 %	0 %	8 % (1)
Peanuts	1 % (1)	10 % (2)	5 % (1)	23 % (3)
Walnuts	0 %	10 % (2)	0 %	8 % (1)
Fish	0 %	10 % (2)	30 % (6)	8 % (1)
Shellfish	0 %	5 % (1)	20 % (4)	23 % (3)
Tree nuts other than peanuts/walnuts	0 %	5 % (1)	0 %	8 % (1)
Strawberry	1 % (1)	0 %	0 %	0 %
Banana	1 % (1)	5 % (1)	0 %	0 %
Kiwi	0 %	5 % (1)	0 %	0 %
Tomato	0 %	5 % (1)	0 %	0 %
Symptoms in the context of food allergy				
Anaphylaxis	6 % (11)	29 % (6)	30 % (6)	54 % (7)
Urticaria	43 % (75)	71 % (15)	65 % (13)	54 % (7)
Angioedema	85 % (148)	24 % (5)	40 % (8)	54 % (7)
Vomiting	26 % (46)	38 % (8)	45 % (9)	31 % (4)
Diarrhea	33 % (57)	43 % (9)	20 % (4)	8 % (1)
Dermatitis	24 % (42)	24 % (8)	15 % (3)	15 % (2)
Proctitis	40 % (70)	14 % (3)	5 % (1)	0 % (13)
Dysphagia/food impaction	0 %	0 %	0 %	8 % (1)

All outcome measures are described as percentage (number of observations).
n: number; %: percentage; IgE: immunoglobulin E.

a slight predominance of non-IgE-mediated allergies was observed among preschoolers, unlike what was observed in schoolchildren and adolescents, among whom IgE-mediated mechanisms prevailed. This is consistent with previous publications.¹³

Skin symptoms were prevalent across all age groups, whereas gastrointestinal symptoms were more common in preschool children, possibly in association with non-IgE-mediated forms. Proctitis was observed in 40 % of preschool children, in agreement with international studies.⁵ Anaphylaxis occurred in 12 % of all patients and in more than half of adolescents, who accounted for the population at higher risk.¹⁴

In the overall analysis, milk was the prevalent offending food, followed by eggs. When stratified by age, it was observed that, during adolescence, milk was also the main allergen, followed by peanuts, unlike what was reported in other studies.⁵ Milk, eggs, fish, shellfish, peanuts, wheat, and walnuts were the most common foods.

Unlike other studies,⁵ no patients had soy allergy. In addition, 10 % of patients with confirmed diagnosis had allergy to more than one food. Milk and eggs, the most common offending foods, accounted for 37 % of these cases, and this was higher than the percentage observed in other studies, such as the one by Gupta et al., which observed 2.4 % of multiple food allergies.⁵

The main limitation of this study was its retrospective design; however, the availability of EMRs and the fact that patients were managed systematically by an interdisciplinary team allowed to collect data with greater certainty. Another important limitation was that it was conducted at a single facility, so it may not be representative of the entire Argentine population.

CONCLUSIONS

This study describes an overall prevalence of food allergy of 0.87 %, and the most common allergies corresponded to IgE-mediated mechanisms. Cow's milk was one of the main allergens, even among adolescents. Future prospective, multicenter studies are required to confirm these results. ■

REFERENCES

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(1):17-27.
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41-58.
3. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Ginaldi L. New Perspectives in Food Allergy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1474.
4. Comité Nacional de Alergia, Comité de Pediatría General Ambulatoria y Grupo de Trabajo de Salud Escolar, Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones para el manejo del niño con enfermedades alérgicas en la escuela. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113(3):276-85.
5. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(8):992-1007.
6. De Silva D, Geromi M, Panesar SS, Murano A, et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. *Allergy.* 2014;69(2):159-67.
7. Lau GY, Patel N, Umashanthar T, Gore C, et al. Anxiety and stress in mothers of food-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(3):236-42.
8. ANMAT. Directrices para el rotulado de alérgenos y sustancias capaces de producir reacciones adversas en individuos susceptibles de productos alimenticios envasados. Programa Federal de Control de Alimentos. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2018. [Accessed on: April 11th, 2020]. Available at: http://www.anmat.gov.ar/Alimentos/DIRECTRICES_ROTULADO_ALERGENOS.pdf.
9. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics.* 1987;79(5):683-8.
10. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):668-76. e1-2.
11. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics.* 2011;128(1):e9-17.
12. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of Food Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(1):13-25.
13. Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food Allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(12):751-65.
14. Loke P, Koplin J, Beck C, Field M, et al. Statewide prevalence of school children at risk of anaphylaxis and rate of adrenaline autoinjector activation in Victorian government schools, Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):529-35.

Patients assisted at the Department of Medicine of a pediatric hospital at the beginning of the COVID-19 pandemic in Buenos Aires, Argentina

Héctor Cairolí, M.D.^a, Silvina Raiden, M.D.^a, María J. Chiolo, M.D.^b, Sandra Di Lalla, M.D.^c and Fernando Ferrero, M.D.^a

Collaborators: José Blanco Vitorero, M.D., Edgardo Checacci, M.D., Carolina Davenport, M.D., Paula Domínguez, M.D., Horacio Planovsky, M.D., Fabián Gambarruta, M.D., Mariano Ibarra, M.D., María Fabiana Ossorio, M.D., Javier Potasnik, M.D., Norma Schenone, M.D., Milagros Torrents M.D., and Fernando Torres M.D.

ABSTRACT

Introduction. Despite the magnitude of the COVID-19 pandemic, the information about its development in pediatrics is still limited. This report describes the characteristics of patients admitted to a children's hospital due to COVID-19 during the first three months of the pandemic.

Method. Descriptive study including all patients hospitalized due to COVID-19 between 4/1/2020 and 6/30/2020.

Results. A total of 191 patients were hospitalized due to COVID-19; their median age was 7.7 years; 89% had a history of close contact. Of them, 35.6% were considered asymptomatic; 61.2%, mild cases; and 3.2%, moderate cases (no severe cases). None of them received a specific treatment for the disease. The most common symptoms were fever, sore throat, and cough. The median length of stay was 6 days.

Conclusion. A total of 191 cases of children and adolescents admitted due to COVID-19 are reported. Most were asymptomatic or presented with a mild disease.

Key words: coronavirus infections, COVID-19, pneumonia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.423>

To cite: Cairolí H, Raiden S, Chiolo MJ, Di Lalla S, Ferrero F. Patients assisted at the Department of Medicine of a pediatric hospital at the beginning of the COVID-19 pandemic in Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(6):423-426.

INTRODUCTION

In just a few months, the disease now known as COVID-19 had a global distribution and caused millions of cases and hundreds of thousands of deaths worldwide.¹ Although information is still limited, this pandemic would seem to be less severe in the pediatric population, since most of the described cases present with few symptoms, a favorable course, and low morbidity and mortality.²

A timely report made in China indicated that only 5.9% of pediatric cases were deemed severe.³ Further information coming from Europe seems to confirm this initial estimation.⁴

Given that the development of the pandemic seems to have some kind of relation with socioeconomic and cultural variables, it may have specific characteristics in each country.⁵ In Argentina, there is still little information on the development of the pandemic in pediatrics. The objective of this study is to describe the characteristics of patients admitted to a children's hospital in relation to COVID-19 during the first three months of the pandemic.

POPULATION AND METHODS

Design: Descriptive study.

Population: Patients hospitalized in relation with the COVID-19 pandemic in specific areas of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde which were designated for this purpose, between 4/1/2020 and 6/30/2020.

This population included COVID-19 patients who were screened at the hospital's Emergency Department, referred from different health facilities with a confirmed diagnosis, and suspected cases awaiting test results. Patients with other conditions who required hospitalization and were considered suspected cases, either before admission or during their stay at the hospital, were also included.

a. Department of Medicine.

b. Department of Surgery.

c. Department of Outpatient Clinic.

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

E-mail address:

Fernando Ferrero, M.D.: fferrero@intramed.net

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-7-2020.

Accepted: 8-13-2020.

The COVID-19 designated ward included an area for suspected cases with strict individual isolation and two areas for confirmed cases with the ability to group them into cohorts and provide them comprehensive care because of this disease and/or an underlying condition.

Study outcome measures: In all cases, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) screening results, through real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), sex, age, place of residence, epidemiological history (close contact with a confirmed case), presence of comorbidities, and length of stay were recorded. Severity was assessed based on the description made by Dong.³

Statistical analysis: Categorical outcome measures were described using percentages with 95 % confidence intervals (95 CI), and continuous outcome measures were expressed as median and interquartile range (IQR), according to distribution (Kolmogorov-Smirnov). The IBM SPSS Statistics 20.0 software was used for data analysis.

Ethical considerations: The approval of the hospital’s Board and Research Ethics Committee was requested and obtained.

RESULTS

In the study period, 601 children and adolescents were admitted to the COVID-19

designated ward, who were accompanied by 516 adults in charge. The number of hospitalizations per week ranged from 11 to 84 (Figure 1).

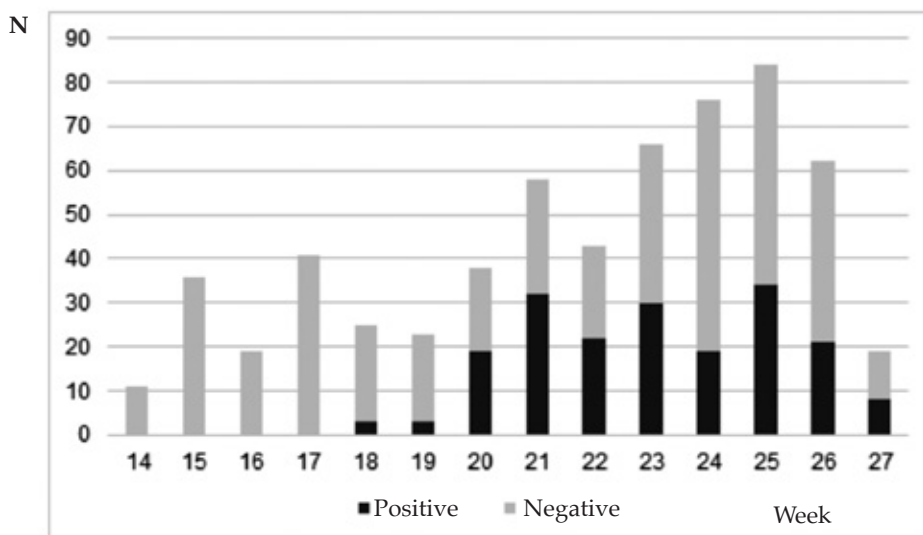
In 31.8 % of children and 28.5 % of caregivers, the presence of SARS-CoV-2 was confirmed by PCR. Of the patients in whom the disease was ruled out (n = 410), 80.7 % were timely discharged and 19.3 %, transferred to another area (no-COVID) of the hospital because of their condition (e.g., patients with cancer or requiring surgery).

The median age of the 191 patients with COVID-19 was 7.7 years (IQR: 1.7-13.1). Of them, 53.9 % were males. The place of residence of 85.3 % of COVID-19 patients was located within the hospital’s jurisdiction (Autonomous City of Buenos Aires, CABA); and, of them, 41.1 % lived in a poor neighborhood. History of close contact with COVID patients was observed in 89 %. Comorbidities were seen in 27.7 %; asthma being the most common one (5.8 %) (Table 1).

Regarding clinical presentation, 35.6 % were asymptomatic; 61.2 %, mild cases; and 3.2 %, moderate cases. No severe or critical cases were observed.⁸ None of the patients received a specific treatment for the disease. The most common initial symptom was fever, followed by sore throat and cough (Table 2).

The median length of stay was 6 days (IQR: 4-9). At the time of this report, COVID-19

FIGURE 1. Hospitalizations related to COVID-19 by epidemiological week and polymerase chain reaction results for SARS-CoV-2



(Week 27, ending on 7/5/2020, only includes cases admitted up to 6/30/2020).

patients had been discharged without complications (with phone follow-up) or were still hospitalized for treatment, if their underlying disease required it.

DISCUSSION

This study reports our initial experience caring for pediatric patients with COVID-19. A total of 191 patients received care in the first three months of the pandemic in Argentina.

In the same period, CABA reported 32 806 cases; of these, 4719 (14.4 %) corresponded to patients younger than 18 years.⁶ Reports from China indicated that 2.1 % of COVID-19 cases corresponded to children and adolescents.⁷ In Italy, 1.2 % of cases were reported to occur in this age group,⁸ and in the USA, up to April, 1.7 % of cases had been reported to correspond to children and adolescents.⁹ Although this point is still under discussion, the age structure and social habits of different populations may have an impact on the observed differences.¹⁰ It is worth recalling that in Argentina, for instance, the population younger than 15 years almost doubles that of Italy (as per the data of the World Bank, 25 % versus 13 %).

There are also differences in the proportion of children and adolescents requiring hospitalization. A European multicenter study that included 582 children with SARS-CoV-2 infection reported that 62 % required hospitalization.¹¹ The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reported an overall hospitalization rate due to COVID-19 of 102.5 per 100 000 population in the US, in which 8.9 corresponded to patients aged 0-4 years and 4.0, to patients aged 5-17 years.¹²

In addition, the results of our study may have been affected by other factors. On the one side, the systematic screening carried out in the pediatric population of neighborhoods with high community transmission of the virus probably increased the proportion of infected children, even though most of them were asymptomatic. On the other side, a considerable part of the population seen at our hospital came from poor neighborhoods and did not meet the required conditions for out-of-hospital isolation of asymptomatic cases, and were therefore hospitalized.¹³ Finally, the fact that, since the end of May, our institution decided to systematically screen every patient requiring hospitalization for other reasons than COVID-19 may have also had implications.

Regarding the severity of the disease in the pediatric population, our experience also found that most cases were mild or asymptomatic. Only 6 moderate cases were observed, and no severe/critical ones. In China, Dong et al., reported that 51 % of cases were mild; 38.7 %, moderate; and 5.9 %, severe/critical.³ In Spain, Tagarro et al., indicated that only 9.7 % of the cases in their series were severe.⁴ The European multicenter study carried out by Göttinger et al., showed that 9 % required intensive care and 16 % were asymptomatic.¹¹

As mentioned above, we should be cautious when comparing this point with our series. Our experience may reflect a higher proportion of mild or asymptomatic patients, given that the Ministry of Health of the CABA adopted a strategy of active search of cases in the community, which is why several of our patients were identified while studying close contacts.

TABLE 1. Comorbidities in pediatric patients hospitalized with COVID-19 (n = 26)

Diagnosis or history	n
Asthma	12
Diabetes mellitus	2
Chronic encephalopathy	2
Medulloblastoma	2
Obesity	2
Hemorrhagic stroke	1
Herpes zoster	1
Convulsive syndrome	1
Chronic kidney injury	1
Systemic lupus erythematosus	1
Thrombocytopenic purpura	1

TABLE 2. Clinical presentation of hospitalized patients with COVID-19 (n = 191)

Symptom	n	%
Asymptomatic	68	35.6
Symptomatic*		
Fever	55	27.2
Sore throat	23	12
Cough	20	10.5
Headache	14	7.3
Rhinorrhea	11	5.7
Abdominal symptoms	6	3.1
Anosmia	5	2.6
Dysgeusia	2	1
Rash	1	0.5

*Initial symptom (patients could have more than one symptom.)

Fever was the most common symptom, followed by upper respiratory tract symptoms and headache, similar to what has been reported by Götzinger et al.¹¹ At the time of this report, no cases of Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 (MIS-C) were recorded. Nevertheless, it has been reported that the onset of this syndrome usually occurs weeks after the peak of pediatric cases, which seemed not to have been reached yet.¹⁴ Asthma was the most common comorbidity, similar to what has been reported.⁸

The progression in the number of hospitalizations somehow reflects the development of the disease in the CABA. It also clearly shows the moment when the Ministry of Health of the CABA started actively looking for cases in poor neighborhoods. This strategy was adopted during week 19; since then, not only the number of hospitalizations in our facility but also the proportion of patients with PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection increased.¹⁵

A limitation of this study is that it includes only a case series from a single site. Nevertheless, at the time of writing this report, our hospital was the public health institution who had hospitalized more pediatric patients with COVID-19 in the CABA.

It is also important to highlight that, as with all the information regarding this pandemic, we should be very cautious when interpreting it because of the novelty of the situation. We should wait for the results of extensive epidemiological studies in order to get a clearer picture of the disease.

CONCLUSION

This study reported 191 cases of children and adolescents hospitalized due to COVID-19. Most were asymptomatic or presented with a mild form of the disease. ■

Acknowledgments

We would like to thank:

- The Emergency Department and its Emergency Fever Unit for the initial care of patients.
- The Central Lab and its Area of Molecular Biology for performing the diagnostic tests since the early stages of the pandemic.
- Pediatric residents, who undertook their tasks with enthusiasm and commitment.
- Valeria Aprea, M.D., coordinator of the Crisis Committee of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, for leading the hospital's response to this situation.

REFERENCES

1. World Health Organization, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 140 (WHO, 2020). [Accessed on: June 8th, 2020]. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200608-covid-19-sitrep-140.pdf?sfvrsn=2f310900_2.
2. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; 109(6):1088–95.
3. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020; 145(6):e20200702.
4. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020;e201346. [Epub, April 8th, 2020].
5. Bong CL, Brasher C, Chikumba E, McDougall R, et al. The COVID-19 Pandemic: Effects on Low and Middle-Income Countries. *Anesth Analg.* 2020; 131(1):86-92.
6. Argentina. Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Actualización de los casos de coronavirus en la Ciudad. [Accessed on: July 3rd, 2020]. Available at: <https://www.buenosaires.gob.ar/coronavirus/noticias/actualizacion-de-los-casos-de-coronavirus-en-la-ciudad-buenos-aires>.
7. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Weekly.* 2020;2(8):113-22.
8. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020; 323(14):1335.
9. CDC COVID-19 Response3 Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(14):422-6.
10. Dowd JB, Andriano L, Brazel DM, Rotondi V, et al. Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117(18):9696-8.
11. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspá M, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;S2352-4642(20)30177-2. [Epub, June 25th, 2020].
12. CDC. COVID View. A Weekly Surveillance Summary of U.S. COVID-19 Activity. (for Week 26, ending June 27, 2020). [Accessed on: July 3rd, 2020]. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/pdf/covidview-07-03-2020.pdf>.
13. Argentina. Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Manejo frente a casos sospechosos y confirmados de coronavirus (COVID 19). Versión 32. 19 de junio de 2020:16.
14. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Scheider J, et al. Characteristics, Cardiac involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Disease of Childhood (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Pediatr.* 2020; S0022-3476(20)30746-0. [Epub, June 14th, 2020].
15. Argentina. Ministerio de Salud, Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Dispositivo DetectAr en los barrios. [Accessed on: June 22nd, 2020]. Available at: <https://www.buenosaires.gob.ar/coronavirus/dispositivo-detectar>.

Pediatría y psicología en la Argentina: un estudio histórico (1930-1960)

*Pediatrics and psychology in Argentina: a historical study
(1930-1960)*

Dra. Ana S. Briolotti^a

RESUMEN

El artículo analiza la relación entre pediatría y psicología en la Argentina entre las décadas de 1930 y 1960. Muestra que el enfoque higiénico y médico-social propio de la tradición pediátrica local sentó las bases para un diálogo con la psicología que se plasmó en propuestas de renovación surgidas hacia mediados de la década de 1950. Se abordan, asimismo, algunos usos concretos de la psicología en intervenciones médicas motivadas por la necesidad de comprender y resolver problemas concretos en torno al crecimiento y desarrollo durante la primera infancia. Para concluir, se señala que, si bien, durante el período estudiado, se observa un progresivo acercamiento de la pediatría a la psicología, no constituyó un fenómeno de amplio alcance.

Palabras clave: historia, pediatría, psicología, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.427>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.427>

a. Universidad Nacional de Quilmes (UNQ), Departamento de Ciencias Sociales, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Bernal, Buenos Aires.

Cómo citar: Briolotti AS. Pediatría y psicología en la Argentina: un estudio histórico (1930-1960). *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):427-432.

INTRODUCCIÓN

Las dimensiones culturales y sociales son inherentes a la medicina, aunque, en el caso de la pediatría, son constitutivas.¹ En efecto, desde el punto de vista de las relaciones entre medicina y sociedad, la pediatría ha sido una especialidad clave en el desarrollo de intervenciones prospectivas tendientes a optimizar los recursos humanos de las naciones. Este rasgo puede ser reconducido a cierta matriz propia de la medicina occidental, que, hacia el siglo XIX, se consolidó como una disciplina “estatalizada”, centrada en el mejoramiento de la salud de la población.² En ese marco, la infancia fue concebida como un período

vital de enorme relevancia a futuro, dado que, prácticamente, todo lo que aconteciera en esos años tendría consecuencias en la vida adulta. De allí que lo que pudiera hacerse por la salud infantil era, en definitiva, una apuesta al futuro de la humanidad.

Además del estudio de la patología infantil y del control del desarrollo biológico, la pediatría se interesó en la ponderación del desarrollo psicológico y estableció criterios en torno a lo que podía considerarse un desenvolvimiento “normal”. Esto supuso un diálogo con la psicología en el marco de una tradición médica de larga data, que buscó intervenir en la sociedad con el fin de modificar ciertos hábitos e instalar nuevas conductas y representaciones asociadas con la salud, el bienestar físico y mental, y el progreso social.^{3,4}

Este artículo aborda esa relación entre pediatría y psicología en el contexto argentino entre las décadas de 1930 y 1960. Se trata de un período durante el cual la formación de grado excluyó casi por completo la psicología del currículo universitario.⁵⁻⁸ Sin embargo, a lo largo de esas décadas, el saber psicológico fue cobrando una importancia creciente en el discurso médico, en línea con una complejización de la concepción del niño en cuanto objeto de estudio e intervención médica.

El enfoque teórico-metodológico aquí adoptado combina los aportes de la historia crítica de la psicología y de los estudios históricos sobre la salud, la enfermedad y la medicina. La primera propone un enfoque que intenta visibilizar los aspectos externos a la disciplina, poniendo

Correspondencia:

Dra. Ana S. Briolotti:
anabriolotti@conicet.gov.ar

Financiamiento:

Beca Interna
Posdoctoral otorgada
por el Consejo Nacional
de Investigaciones
Científicas y Técnicas
(CONICET).

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 11-6-2020

Aceptado: 7-7-2020

de relevancia que la investigación científica depende de las condiciones materiales que la sociedad ofrece y que el diseño y los resultados de la investigación dependen de las condiciones sociales de su producción. De acuerdo con este enfoque, la historia de la psicología no sería el relato de avances científicos producidos por individuos o escuelas de pensamiento, en función de intereses personales e independientemente de los factores culturales, sociales, políticos y económicos propios del contexto.⁹⁻¹² Dado que se abordan aquí las relaciones entre psicología y medicina, necesariamente, debe considerarse la historia de esta última. En esa dirección, los estudios históricos sobre la salud, la enfermedad y la medicina tienen especial relevancia, ya que han renovado la mirada más tradicional, centrada en las grandes figuras y en los avances de la ciencia médica. En ellos, el aspecto biomédico se entrecruza con la dimensión subjetiva de los actores y se vincula con fenómenos sociales, culturales, políticos y económicos.¹³⁻¹⁵

Esta investigación parte de una hipótesis de acuerdo con la cual, a lo largo del período estudiado, el conocimiento psicológico fue cobrando una importancia creciente en el discurso médico, en línea con una forma “psicologizada” de comprender el desarrollo infantil. Este proceso estuvo enlazado al fenómeno de difusión de los discursos “psi-” en el mundo occidental, en el marco del cual sus conceptos y técnicas brindaron respuestas a distintos problemas y aportaron claves interpretativas de diversos fenómenos humanos.^{12,16-18} Con respecto a la pediatría, algunos de sus rasgos distintivos sentaron las bases para un diálogo con la psicología que se plasmó en propuestas de renovación de la disciplina y en usos concretos de la psicología en las intervenciones médicas en torno al crecimiento y desarrollo durante la primera infancia (de 0 a 3 años de vida).

Pediatría, higiene y medicina social: hacia un diálogo con los saberes psicológicos

En la década de 1950, se configuró una suerte de nuevo paradigma en virtud del cual la pediatría local buscó integrar a su enfoque los aspectos psicosociales del paciente. Sin embargo, este cambio no supuso una renovación total de la pediatría por la psicología, sino que se dio en continuidad con una serie de preceptos propios de la especialidad. Desde sus comienzos, la pediatría local no se limitó al tratamiento de las enfermedades infantiles, sino que impulsó,

además, intervenciones preventivas. Estas acciones tuvieron como marco un proyecto higiénico, eugenésico y médico-social basado en la idea de que el individuo sano que producía era el mejor capital de una nación.¹⁹ La institucionalización de la pediatría se dio, entonces, en estrecha relación con la higiene y la eugenesia, disciplina que, en nuestro país, adoptó un perfil positivo, ambiental y latino.²⁰ La higiene, por su parte, cumplió un importante papel como instrumento al servicio del “mejoramiento de la raza argentina”²¹ y se vinculó, de ese modo, con la eugenesia. Tuvo un rol destacado en la conformación del campo pediátrico local e internacional, y permitió abordar al niño en el marco de su proyecto de salud biológica y social.

Luego de la Segunda Guerra Mundial, cuando la retórica eugenésica del mejoramiento de la raza entró en franca declinación, la impronta del discurso higiénico no dejó de estar presente en la pediatría local. En plena década de 1950, diversos autores reafirmaban aquella tradición según la cual la pediatría debía mantener un vínculo integral y constante con la higiene física y mental.²²⁻²⁴ En el terreno psicológico, este perfil higiénico de la pediatría se articuló estrechamente con las ideas de la higiene mental, movimiento que nació en los Estados Unidos a comienzos del siglo xx y se consolidó en la Argentina hacia la década de 1930 con la creación de la Liga Argentina de Higiene Mental.

El discurso de la higiene mental, estructurado en torno al concepto de profilaxis, reconocía dos núcleos temáticos:²⁵ la detección precoz de la patología y la tesis del desencadenamiento desadaptativo de los trastornos psíquicos, que ponderaba el rol de los factores sociales en la aparición de la enfermedad mental (y dejaba intacta, no obstante, la hipótesis hereditarista). La higiene mental fue vislumbrada como un instrumento moderno al que los médicos argentinos podían recurrir para plasmar en acciones concretas la vocación reformadora que los caracterizó desde los comienzos de la profesión.²⁶ El caso de la pediatría muestra, asimismo, que la higiene mental no fue un tópico de interés exclusivo de la psiquiatría. Figuras de la talla de Mamerto Acuña y Juan P. Garrahan impulsaron la creación de espacios tales como el Consultorio de Higiene Mental (posteriormente, Centro de Psicología y Psiquiatría Infantil), que funcionó desde 1934 en el Instituto de Pediatría y Puericultura del Hospital de Clínicas.

Este enfoque higiénico, que coexistió con el

enfoque clínico, constituyó un suelo de base para la recepción de saberes y prácticas psicológicas. En los años de entreguerras, la imagen de un mundo en crisis moral y existencial, junto con la tendencia a la hiperespecialización, plantearon una serie de exigencias a la medicina: frente a una visión compartimentada, recuperar la mirada, la meditación y la intuición como guías para el proceder médico. Ante la crisis de los valores, reincorporar el estudio de la dimensión espiritual en dirección a un humanismo médico que, por medio de un contacto comprensivo con la enfermedad, ponía en evidencia que el ser humano no podía ser reducido a su dimensión biológica.²⁷ En esos años, parte del campo médico se hizo eco del “holismo médico”,²⁸ movimiento que, en las décadas de 1920 y 1930, se diseminó en Europa y en los Estados Unidos, y que nucleaba diversas corrientes que se oponían al reduccionismo. (Entre las corrientes que conformaron este movimiento se hallan la medicina constitucional alemana, la biotipología italiana, la psicobiología norteamericana, el humanismo médico francés, la medicina psicosomática, el humanismo católico, la medicina neohipocrática y la homeopatía).

A mediados del siglo pasado, estas ideas reflorecieron durante la Segunda Posguerra, momento en el cual los organismos internacionales y los Estados establecieron una agenda de problemas en torno a los derechos del niño y fortalecieron su compromiso con el bienestar físico y emocional de las nuevas generaciones. En la Argentina, estas ideas establecieron una serie de exigencias que, en plena “psicologización” de las sociedades occidentales, fueron recogidas por la medicina psicosomática. La incorporación de esta orientación fue un punto de giro que permitió a la pediatría proyectar nuevos horizontes para su práctica. La “pediatría psicosomática” de Florencio Escardó²⁹ y la “nueva puericultura” propuesta por Juan Pedro Garrahan³⁰⁻³² reflejan ejemplarmente esta reconfiguración de la disciplina. En la década de 1950, ambos dieron forma a un proyecto de pediatría que proponía un abordaje integral del niño como parte de una familia que era responsable de su salud física, pero, además –y sobre todo–, de su futura integración social y de la calidad y el equilibrio de los vínculos que fuera capaz de establecer. Estos médicos incorporaron aportes de la psicología sin que, por ello, la pediatría perdiera su especificidad y sin que la autoridad médica se viese socavada, en tiempos

en los que la psicología comenzaba a perfilarse como una profesión autónoma y el psicoanálisis cobraba cada vez mayor visibilidad en la sociedad argentina.

Saberes, prácticas y técnicas: los usos de la psicología en la pediatría argentina

El enfoque aquí propuesto intenta, como se mencionó, comprender el desarrollo de las disciplinas científicas en relación con el contexto social. En ese sentido, sería parcial un análisis que diera cuenta del acercamiento de los pediatras a la psicología como el resultado de intereses personales o como una respuesta “mecánica” a los aires de cambio que trajo consigo la Segunda Posguerra. Antes bien, se considera que dicho acercamiento estuvo motivado, principalmente, por una trama de problemas que suscitaban el diálogo entre estos campos del saber.

En efecto, es posible advertir que el interés de la pediatría por acercarse a la psicología no se explica solo por el “holismo médico”, sino, además, por la necesidad de resolver una serie de problemas concretos que, de un modo u otro, se enlazaban a cuestiones sociales más amplias. Entre ellos, podría mencionarse el establecimiento de parámetros “normales” de crecimiento y desarrollo en una nación joven, poblada mayormente por inmigrantes. En este marco, la demanda de estudios antropométricos y de desarrollo psíquico surgió enlazada a medidas eugénicas y a la preocupación por establecer los fundamentos raciales de la identidad nacional. A su vez, este despliegue de la antropometría se dio en un contexto marcado por el desarrollo de la estadística, la ampliación de áreas de intervención estatal y la implementación de políticas sociales destinadas a combatir la mortalidad infantil y promover la natalidad.³³⁻³⁵ Así, en algunos Dispensarios de Lactantes de Buenos Aires, se realizaron mediciones de la evolución psicosensorial por medio de los test confeccionados por la psicóloga vienesa Charlotte Bühler,³⁶ con un fin descriptivo y, desde los preceptos de la higiene mental, como insumo para dirigir las intervenciones destinadas a modificar las variables ambientales que incidían en el desarrollo. Más tarde, hacia la década de 1960, se utilizó la escala elaborada por el psicólogo y pediatra estadounidense Arnold Gesell.³⁷⁻³⁹

Si bien ambos test tienen numerosos puntos en común, existieron diferencias en cuanto a los objetivos: los estudios con la escala de Gesell pretendían determinar la incidencia de factores

ambientales (nutrición, entorno de crianza) en el curso del desarrollo. En rigor de verdad, durante el período explorado, existió cierta tensión entre una concepción maduracionista que subordinaba las manifestaciones psíquicas al desarrollo neurológico⁴⁰ y una perspectiva de tipo ambientalista. Con los años, hubo una inclinación hacia el segundo de los polos en tensión.

Este interés por evaluar la incidencia del ambiente es inescindible de la difusión de investigaciones sobre las consecuencias psíquicas de la privación afectiva en los primeros años de vida y con el ascenso de una concepción biopsicosocial del niño que, de la mano del movimiento de Salud Mental surgido durante la Segunda Posguerra, prestaba particular atención a la dinámica vincular en la que tenía lugar el desarrollo.⁴¹ Y fueron estas mismas razones las que permitieron reconceptualizar un problema de larga data: las consecuencias físicas y psicológicas de la permanencia de los niños en nosocomios e instituciones de crianza en común, que, en muchos casos, configuraban el llamado “síndrome de hospitalismo”.⁴² El hospitalismo puso en jaque el pensamiento médico naturalista al plantear la paradoja de que, aun con los mejores adelantos técnicos y personal capacitado, la institución precipitaba un deterioro que podía conducir a la muerte del niño. Mostró, a su vez, la ligazón profunda que parecía existir entre el desarrollo y cierto bienestar psicológico que venía dado por los cuidados personalizados y la estimulación psíquica. El informe elaborado por el psiquiatra y psicoanalista británico John Bowlby para la Organización Mundial de la Salud⁴³ tuvo gran repercusión entre los pediatras locales y fue una pieza clave en la implementación de dispositivos novedosos en nuestro país, tales como la internación conjunta de la madre y el niño propuesta por Escardó.

Una de las cuestiones que dejó en claro el hospitalismo fue que una alimentación adecuada y en condiciones higiénicas, que, muchas veces, superaban las del hogar, no era suficiente para asegurar un crecimiento y desarrollo normales. La nutrición –tema clave en pediatría– fue otro de los tópicos en torno a los cuales la medicina dialogó con la psicología. Un problema paradigmático que suscitó dicho diálogo fue el de la llamada “anorexia mental” o “inapetencia psíquica”, un trastorno de causa enigmática que, desde mediados de la década de los treinta, se tornó recurrente en las consultas.⁴⁴⁻⁴⁷ Al comienzo del período estudiado, la hipótesis principal

apuntaba a la conjunción entre una condición neuropática heredada⁴⁸ y fallas educativas. Esto último daba lugar a una explicación de tipo psicológico que atribuía la anorexia a estímulos desagradables que propiciaban la formación de una respuesta condicionada de rechazo del alimento. Sobre la base de los desarrollos del conductismo clásico, se proponía moldear la conducta alimentaria del niño de acuerdo con la formación y el reforzamiento de buenos hábitos.^{46,49,50}

Las intervenciones propuestas combinaban la administración de fármacos y vitaminas con indicaciones pedagógicas basadas en la higiene mental que reflejaban una representación del psiquismo infantil como una instancia directamente influenciada por el ambiente, aun cuando estuviese determinada por la herencia. Desde la década de los cincuenta, se observa cierto desplazamiento hacia una interpretación del problema a la luz del desarrollo emocional del niño y de las relaciones al interior de la familia.^{51,52} En este marco, la teoría psicoanalítica de la sexualidad infantil cobraba especial relevancia y complementaba el enfoque pavloviano centrado en el nivel fisiológico. Y la lactancia materna se volvía fundamental, no solo por sus cualidades nutritivas –subrayadas desde siempre por los pediatras–, sino por la dinámica psicosexual y afectiva que entrañaba, que le añadía un valor extra como sostén emocional que permitía aliviar ansiedades y contribuía a la estructuración de una personalidad equilibrada.^{30,53} En un mundo que buscaba dejar atrás los totalitarismos, este diálogo con las teorías psicológicas pretendía resituar el lugar del afecto y la importancia de garantizar al niño la posibilidad de “canalizar sus instintos” en un clima que recreaba al interior de la familia el orden democrático proyectado a escala global.

CONCLUSIÓN

A lo largo del recorrido propuesto, se ha podido observar que el perfil higiénico y médico-social que caracterizó la pediatría fue suelo propicio para un diálogo creciente con los saberes psicológicos, que alcanzó una primera sistematización hacia mediados de la década de 1950 en propuestas como las de Garrahan y Escardó. Estas procuraron superar los límites de los enfoques organicistas y desarrollar un abordaje más sofisticado, que trascendiera la mera preocupación por la supervivencia del niño. Los cruces disciplinares que resultaron dieron lugar a intervenciones sobre temas y

problemas concretos, que encontraron una forma de ser circunscritos y explicados en términos "psi-". Y si este abordaje psicológico fue posible y elegido por ciertos pediatras, sin duda, ello puede ser comprendido como el emergente de un contexto que, a nivel local, veía confluír la medicina psicosomática, los derechos del niño, el mejoramiento de las condiciones de vida de la población y cierto espíritu de renovación que se desplegaría durante los años sesenta.

Es preciso señalar que muchas de las ideas y prácticas propuestas no fueron rápidamente incorporadas e incluso generaron resistencias al interior del campo médico. Uno de los ejemplos más claros al respecto es la negativa a adoptar el dispositivo de internación conjunta planteado por Escardó.⁵⁴ Con esta aclaración, pretende subrayarse que, si bien durante el período estudiado se observa un progresivo acercamiento de la pediatría a la psicología, no se trató de un fenómeno de amplio alcance. Podría plantearse, entonces, que los médicos avanzaron en delinear un enfoque biopsicosocial para el cual no poseían una formación específica ni herramientas terapéuticas claras, pero que parecía necesario para desempeñar su rol de un modo más eficaz y ajustado a un objeto de estudio como el niño, cuya concepción se complejizó en las décadas aquí estudiadas. Esto contribuyó, asimismo, al proceso de reconocimiento y legitimación del saber psicológico por parte de la comunidad científica. En los años siguientes, con el egreso de los primeros psicólogos y su incorporación a los servicios de salud, los temas y problemas que habían llamado la atención de pediatras contaron con nuevos profesionales que los tomaron a su cargo. ■

REFERENCIAS

1. De Asúa M. La pediatría como disciplina cultural y social. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110(3):231-6.
2. Foucault M. Historia de la medicalización. En *La vida de los hombres infames*. La Plata: Altamira; 1996:85-105.
3. Armus D, Belmartino S. Enfermedades, médicos y cultura higiénica. En Cattaruzza A (ed.). *Nueva Historia Argentina - Tomo 7: Crisis económica, avance del Estado e incertidumbre política (1930-1943)*. Buenos Aires: Sudamericana; 2001:283-329.
4. Vezzetti H. La locura en la Argentina. Buenos Aires: Paidós; 1985.
5. Arditi Rocha R. La educación psicológica del médico. [Tesis del Profesorado]. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Médicas, UBA; 1942.
6. Rodríguez Sturla P. Sobre la transmisión de la psicología en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires (1940-1957). *Temas Hist la Psiquiatr Argentina*. 2004;(20):20-5.
7. Mouchet E. Psicología y medicina. De la necesidad de introducir la enseñanza de la psicología en el plan de estudios de la Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires. *Boletín la Soc Psicol Buenos Aires*. 1933;I (1930;19:49-56).
8. Rimoldi H. Informe sobre la enseñanza de la Psicología Médica en la Facultad de Medicina. *Cienc Invest*. 1957;13(4):181-3.
9. Danziger K. The social origins of modern psychology. En Buss A (ed.). *Psychology in Social Context*. New York: Irvington; 1979:27-45.
10. Danziger K. Towards a conceptual framework for a critical history of psychology. *Rev Hist Psicol*. 1984;5(1/2):99-107.
11. Smith R. Between mind and nature: a history of psychology. London: Reaktion Books; 2013.
12. Picken W, Rutherford A. A History of Modern Psychology in Context. New Jersey: John Wiley & Sons; 2010.
13. Armus D (ed.). Avatares de la medicalización en América Latina (1870-1970). Buenos Aires: Lugar; 2005.
14. Biernat C, Ramacciotti K (eds.). Historia de la salud y la enfermedad bajo la lupa de las ciencias sociales. Buenos Aires: Biblos; 2014.
15. Belmartino S. La atención médica en Argentina en el siglo XX. Instituciones y procesos. Buenos Aires: Siglo Veintiuno; 2005.
16. Rose N. Inventing our Selves. Psychology, Power and Personhood. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
17. Herman E. The Romance of American Psychology. Political Culture in the Age of Experts. Berkeley: University of California Press; 1995.
18. Brock A (ed.). Internacionalizing the History of Psychology. New York and London: New York University Press; 2006.
19. Aráoz Alfaro G. El cuidado del capital humano. Disertación en el Instituto Popular de Conferencias, Octubre 16 de 1942. Buenos Aires: El Ateneo; 1942:39.
20. Stepan NL. "The hour of eugenics". Race, gender and nation in Latin America. Ithaca: Cornell University Press; 1991.
21. Armus D. Eugenesia en Buenos Aires: discursos, prácticas, historiografía. *Hist Ciénc Saúde - Manguinhos*. 2016;23(Supl):149-69.
22. Chattás A, De Elizalde F, Escardó F, Notti H. Mesa Redonda: Enseñanza de la Pediatría. En VIII Jornadas Argentinas de Pediatría. Rosario: Sociedad Argentina de Pediatría (Filial Rosario); 1957:331-77.
23. Escardó F. La Pediatría, medicina del Hombre. Diez capítulos para un pediatra joven. Buenos Aires: El Ateneo; 1951.
24. Garrahan JP. La Salud del Hijo. Puericultura. Buenos Aires: El Ateneo; 1955.
25. Talak AM. Eugenesia e higiene mental: usos de la psicología en la Argentina, 1900-1940. En Miranda M, Vallejo G (eds.). *Darwinismo social y eugenesia en el mundo latino*. Buenos Aires: Siglo Veintiuno; 2005:563-99.
26. Klappenbach H. El movimiento de la higiene mental y los orígenes de la Liga Argentina de Higiene Mental. *Temas Hist la Psiquiatr Argentina*. 1999;(10):3-17.
27. Piaggio Garzón W. Reflexiones sobre los diversos aspectos de la orientación actual de la Medicina General y de la Pediatría. *Boletín del Inst Int Am Protección a la Infanc*. 1939;XII(3):499-531.
28. Lawrence C, Weisz G (eds.). Greater than the parts: holism in biomedicine, 1920-1950. New York: Oxford University Press; 1998.
29. Escardó F. La "Pediatría Psicosomática" como disciplina normativa. *Arch Argent Pediatr*. 1957;XLVIII(2):67-70.
30. Garrahan JP. Aspectos psicológicos de la técnica alimentaria del niño. *Día Med*. 1956;XXVIII(9):185-8.
31. Garrahan JP. La nueva Puericultura. *Arch Pediatr Urug*. 1955;XXVI(1):128-34.

32. Garrahan JP. Cincuenta Años de Pediatría Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 1962;XXXII(3):89-98.
33. Daniel C. Contar para curar: estadísticas y comunidad médica en Argentina, 1880-1940. *Hist Ciênc Saúde - Manguinhos*. 2012;19(1):89-114.
34. Biernat C, Ramacciotti K. Crecer y multiplicarse: la política sanitaria materno-infantil. Argentina 1900-1960. Buenos Aires: Biblos; 2013.
35. Nari M. Políticas de maternidad y maternalismo político: Buenos Aires (1890-1940). Buenos Aires: Biblos; 2004.
36. Briolotti AS. La evaluación del desarrollo psicológico en los dispensarios de lactantes de Buenos Aires: medicina y psicología en la Argentina, 1935-1942. *Hist Ciênc Saúde - Manguinhos*. 2016;23(4):1077-93.
37. Sbarra N, Alcaide A, Carneiro A. Medición del nivel de maduración neuropsíquica en niños de primera infancia internados y en adopción mediante el test de Gesell. *Rev la Soc Pediatría La Plata*. 1963;XXIV(1):19-34.
38. Moreno de Taubenslag I, Taubenslag L, Méndez A, Burich MT. Mesa Redonda: Desarrollo Psicomotor y Estado Nutritivo. En XIII Jornadas Argentinas de Pediatría. Tucumán: Sociedad Argentina de Pediatría (Filial Tucumán); 1963:255-79.
39. Moreno de Taubenslag I, Taubenslag L, Rybak A, Burich MT. Nivel de Maduración Neuropsíquica en la Distrofia Carencial del Lactante. *Arch Argent Pediatr*. 1963;34(3-4):66-72.
40. Briolotti AS. La Neurología Infantil en su proyección profiláctico-social: Pediatría, Higiene Mental y Psicología en la Argentina (1934-1940). *Interface (Botucatu)*. 2020;24:e190319.
41. Escardó F, Giberti E. La salud mental en la primera infancia. *Rev Asoc Med Argent*. 1961;75(2):66-73.
42. Briolotti AS. El problema del hospitalismo en la medicina infantil rioplatense y el rol de los saberes psi en la subjetivación de la maternidad y la infancia (1933-1965). *Rev Ciencias la Salud*. 2016;14(3):453-68.
43. Bowlby J. Los cuidados maternos y la salud mental. Washington: Oficina Sanitaria Panamericana; 1954.
44. De San Martín AM. Anorexia infantil. *Arch Argent Pediatr*. 1939;10(2):256-77.
45. Schiavone G. Consideraciones sobre la anorexia infantil. *Rev Oral Cienc Méd*. 1940;V(54):459-72.
46. Baranchuk M. Consideraciones sobre la anorexia mental de los lactantes. *An Soc Pueric B Aires*. 1938;IV(4):297-302.
47. Baranchuk M, Rotman I. La Inapetencia y la Seudo inapetencia de los Lactantes. *Sem Med*. 1951;LVIII(3017):890-3.
48. Buzzo A, Agostini de Muñoz A, Calabrese A. Contribución al estudio de las causas de la aversión del lactante al seno materno. *An Soc Pueric B Aires*. 1939;V(3):183-6.
49. Padilla Roqué C. Creciendo fuertes. Moderna y práctica guía para el cuidado y la educación de los niños de uno a seis años. Buenos Aires: Orientación Integral Humana; 1941.
50. Escardó F. La inapetencia infantil. Buenos Aires: El Ateneo; 1940.
51. Ugarte F. La conducta alimentaria en el primer trimestre de vida. *Rev la Soc Pueric Buenos Aires*. 1955;XXI(2):65-75.
52. Ugarte F. Algunos problemas prácticos de puericultura considerados desde el punto de vista psicoanalítico. *Rev la Soc Pueric Buenos Aires*. 1950;XVI(3):133-42.
53. Rivelis L. El derecho de succión. *Nuestros hijos Su educación moral y física*. 1956;80-5.
54. Turró O, Ortiz Á, Nocetti Fasolino J, Garrote R, et al. Mesa Redonda: Asistencia del niño hospitalizado. En: Mazza J, (ed). X Jornadas Argentinas de Pediatría. La Plata: Sociedad Argentina de Pediatría (Filial La Plata); 1959:233-51.

Pediatrics and psychology in Argentina: a historical study (1930-1960)

Ana S. Briolotti, Ph. D.^a

ABSTRACT

In this article, I will analyze the relationship between pediatrics and psychology in Argentina in the 1930-1960 period. This article describes how the sanitary, social, and medical approach typical of our local pediatric tradition laid the foundation for a dialog with psychology, captured by the innovation proposals emerged in the mid-1950s. It also addresses certain specific use of psychology in medical interventions resulting from the need to understand and solve specific problems regarding growth and development during early childhood. To conclude, it points out that, although pediatrics has shown a progressive reconciliation with psychology throughout the studied period, it failed to have far-reaching implications.

Key words: *history, pediatrics, psychology, Argentina.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.427>

To cite: Briolotti AS. Pediatrics and psychology in Argentina: a historical study (1930-1960). *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):427-432.

INTRODUCTION

Cultural and social dimensions are inherent to medicine; however, in the field of pediatrics, they are constituent elements.¹ Actually, considering the relationship between medicine and society, pediatrics has been a key specialty in the development of prospective interventions aimed at optimizing national human resources. Such characteristic may be redirected towards certain matrix typical of Western medicine which, close to the 19th century, became consolidated as a "nationalized" discipline focused on improving population health.² In that context, childhood was considered a vital period that was highly relevant for the future because practically anything that occurs in this period of life would have consequences in adulthood. For this reason, anything done in pursuit of child health was

ultimately a bet on the future of humankind.

In addition to studying childhood diseases and monitoring biological development, pediatrics took an interest in weighing psychological development and established criteria regarding what might have been considered a "normal" development. This meant a dialog with psychology in the context of a long-standing medical tradition targeted at making an intervention in society in order to change certain habits and settle new behaviors and representations associated with health, physical and mental well-being, and social advances.^{3,4}

This article analyzes the relationship between pediatrics and psychology in Argentina from the 1930s to the 1960s. During this period, graduate education left psychology out of university curricular contents almost entirely.⁵⁻⁸ However, over these decades, knowledge about psychology became gradually more significant in medical discourse, in line with an increasingly complex understanding of children as an object of study and medical intervention.

The theoretical-methodological approach adopted here combines the contributions made by the critical history of psychology and historical studies about health, disease, and medicine. The former proposes a method aimed at making the external aspects of psychology visible by highlighting that scientific research depends on the material conditions offered by society and that research design and results depend on the social conditions in which it is developed. Based on this approach, the history of psychology is not a description of the scientific advances

a. Universidad Nacional de Quilmes (UNQ), Department of Social Sciences, National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET), Bernal, Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

Ana S. Briolotti, Ph. D.: anabriolotti@conicet.gov.ar

Funding:

Postdoctoral internal fellowship granted by the National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET).

Conflict of interest:

None.

Received: 6-11-2020

Accepted: 7-7-2020

of individuals or schools of thought based on the personal and independent interests of setting-specific cultural, social, political, and financial factors.⁹⁻¹² Since this article will focus on the relationship between psychology and medicine, it is necessary to consider the history of the latter. In this regard, historical studies about health, disease, and medicine are particularly relevant because they have renewed the more traditional perspective focused on great names and medical science advances. There, biomedical aspects intertwine with the subjective domain of actors and are linked to social, cultural, political, and financial phenomena.¹³⁻¹⁵

This investigation is the result of a hypothesis that proposed that, throughout the studied period, psychological knowledge became gradually more significant in medical discourse, in line with a “psychologized” understanding of child development. This process was connected to the dissemination of “psy-” discourses in the Western civilization. In such setting, “psy-” concepts and techniques provided solutions to different problems and key interpretations of different human phenomena.^{12,16-18} In relation to pediatrics, some of its distinctive features laid the foundation for a dialog with psychology, captured by discipline innovation proposals and specific psychology uses in medical interventions regarding growth and development during early childhood (0-3 years).

Pediatrics, hygiene, and social medicine: towards a dialog with psychological knowledge

In the 1950s, a sort of new paradigm emerged, based on which, local pediatrics sought to integrate patient psychosocial aspects to its approach. However, such change did not entail a complete renovation of pediatrics by psychology; instead, it took place seamlessly in a series of principles typical of the specialty. From the beginning, local pediatrics was not restricted to the management of childhood diseases, it also promoted preventive interventions. Such actions occurred in the setting of a sanitary, eugenic, social, and medical project based on the idea that a healthy, productive individual was the best capital of a country.¹⁹ Therefore, the institutionalization of pediatrics took place in close relation with hygiene and eugenics, a discipline that adopted a positive, environmental, Latin profile in Argentina.²⁰ On its side, hygiene played an important role as an instrument at the

service of the “Argentine race improvement”²¹ and thus connected with eugenics. It had a prominent role in the development of the pediatric field, at a local and international level, and allowed to approach children in the setting of a social and biological health project.

After World War II, when the eugenic rhetoric of race improvement lessened sharply, the impression of the sanitary discourse was still present in local pediatrics. In the mid-1950s, several authors reasserted the tradition according to which pediatrics should maintain a comprehensive and consistent relation with physical and mental hygiene.²²⁻²⁴ In the field of psychology, such sanitary profile of pediatrics established a close coordination with the concepts of mental hygiene, a movement that emerged in the United States in the early 20th century and became consolidated in Argentina by the 1930s with the creation of the Argentine League for Mental Hygiene.

Mental hygiene discourse, structured around the concept of prophylaxis, recognized two theme cores:²⁵ the early detection of the condition and the thesis of maladaptive triggering of psychological disorders, which considered the role of social factors in the onset of mental disease (however, it did not address the hereditary hypothesis). Mental hygiene was envisaged as a modern instrument that Argentine physicians could use to translate the reforming vocation that characterized their profession from the beginning into specific actions.²⁶ In addition, pediatrics demonstrated that mental hygiene was not a topic of interest unique to psychiatry. Great names like Mamerto Acuña and Juan P. Garrahan promoted the creation of organizations like the Mental Hygiene Clinic (then known as the Center for Pediatric Psychology and Psychiatry), which started functioning in 1934 at the Institute for Pediatrics and Newborn Infant Care of Hospital de Clínicas.

This sanitary approach coexisted with the clinical approach and was the basis for the acceptance of psychological knowledge and practice. In the interwar period, the image of a world undergoing a moral and existential crisis, together with the tendency towards hyperspecialization, proposed a series of requirements for medicine: faced with a compartmentalized vision, it had to regain perspective, meditation, and intuition as guidance for medical practice. In the midst of a crisis of values, reintroducing the study

of a spiritual domain into medical humanism through a comprehensive contact with disease demonstrated that human beings could not be reduced to their biological domain.²⁷ In that period, part of the medical field echoed “medical holism,”²⁸ a movement disseminated across Europe and the United States in the 1920s and 1930s which combined different trends opposed to reductionism. (The trends that were part of this movement included German constitutional medicine, Italian biotypology, North American psychobiology, French medical humanism, psychosomatic medicine, Christian humanism, neohippocratic medicine, and homeopathy).

By the mid-20th century, these ideas resurfaced during the second post-war period, when international organizations and national governments established an agenda of problems related to the rights of the child and strengthened their commitment to the physical and emotional well-being of new generations. In Argentina, these ideas established a series of requirements that, in the middle of the “psychologization” of Western societies, were picked up by psychosomatic medicine. The introduction of this trend was a turning point that allowed pediatrics to project new horizons for pediatric practice. The field of “psychosomatic pediatrics” described by Florencio Escardó²⁹ and the “new puericulture” proposed by Juan Pedro Garrahan³⁰⁻³² are an exemplary reflection of how this discipline has reshaped itself. In the 1950s, both defined a pediatrics project that proposed a comprehensive approach to children as part of a family responsible for their physical health, but also, and above all, their future social integration and the quality and balance of the bonds they may establish. These two pediatricians introduced contributions made by psychology without making pediatrics lose its specificity and without undermining medical authority, in a time when psychology started to shape up as an autonomous profession and when psychoanalysis gained more and more visibility in the Argentine society.

Knowledge, practice, and techniques: uses of psychology in Argentine pediatrics

As mentioned above, the purpose of the approach proposed here is to understand the development of scientific disciplines in relation to the social context. In this regard, it would be biased to make an analysis of pediatricians’ approach to psychology as a result of personal interests or as a “mechanical” response to the

winds of change brought about by the second post-war period. Instead, such approach is considered to have been mainly encouraged by interconnected problems that resulted in a dialog between these two fields of knowledge.

Actually, it is possible to note that pediatrics approached psychology not just because of “medical holism,” but also because of the need to solve a series of specific problems that were, in one way or another, linked to broader social issues. An example of this is the establishment of “normal” growth and development parameters in a young country mainly populated by immigrants. In this context, a demand for anthropometric and psychological development studies emerged in relation to eugenic measures and a concern for establishing the racial foundations of national identity. In turn, such anthropometric display took place in a context marked by the development of statistics, a broadening of state interventions, and the implementation of social policies aimed at fighting childhood mortality and promoting natality.³³⁻³⁵ Thus, in some Infant Dispensaries of Buenos Aires, psychosensory development was measured using the test created by Viennese psychologist Charlotte Bühler³⁶ for descriptive purposes and based on mental hygiene principles, as a tool to guide interventions aimed at modifying environmental variables that affected development. Later, towards the 1960s, the scale used was that developed by American psychologist and pediatrician Arnold Gesell.³⁷⁻³⁹

Although both tests shared several features, their objectives were different: the studies that used the Gesell Development Schedule were aimed at establishing the incidence of environmental factors (nutrition, rearing setting) in the course of development. In all truth, during the studied period, there was certain tension between the maturational theory that subordinated psychological manifestations to neurological development⁴⁰ and the environmentalist perspective. Over the years, the balance tilted in favor of the latter of these two poles in tension.

Such interest in assessing the incidence of the environment cannot be separated from the dissemination of studies about the psychological consequences of emotional deprivation in the first years of life and the emergence of a biopsychosocial understanding of children brought about by the Mental Health movement that appeared during the second post-war period, which paid special attention to the dynamics of

relationships where development took place.⁴¹ The same reasons allowed to redesign the concept of a long-standing problem: the physical and psychological consequences of children's stay in hospitals and childcare institutions, which many times resulted in what was known as "hospitalism".⁴² Hospitalism put the naturalist medical trend in check by suggesting the contradiction that, even with the best technical advances and trained staff, the hospital setting accelerated a child's deterioration towards potential death. In turn, it showed the deep link that seemed to exist between development and certain psychological well-being resulting from individualized care and psychological stimulation. The report by British psychiatrist and psychoanalyst John Bowlby for the World Health Organization⁴³ received a large echo among local pediatricians and was a key element in the implementation of novel devices in Argentina, such as the rooming-in practice for mother and child proposed by Escardó.

One of the issues made clear by hospitalism was that an adequate nutrition and good sanitary conditions, which were many times better than those at home, were not enough to warrant a normal growth and development. Nutrition, a key subject matter in pediatrics, was another topic for the dialog between medicine and psychology. A paradigmatic problem resulting from such dialog was the so-called "mental anorexia" or "psychological loss of appetite," an enigmatic disorder that became a common reason for consultation in the mid-1930s.⁴⁴⁻⁴⁷ At the beginning of the studied period, the main hypothesis suggested a connection between an inherited neuropathic condition⁴⁸ and educational shortcomings. This entailed a psychological explanation that attributed anorexia to unpleasant stimuli that promoted the development of a conditioned food rejection response. The principles of classical behaviorism suggested that a child's eating behavior could be molded based on the development and reinforcement of good habits.^{46,49,50}

The proposed interventions combined the administration of drugs and vitamins with educational indications based on mental hygiene that reflected a representation of child psyche as an instance directly influenced by the environment, even if determined by inheritance. Since the 1950s, the interpretation of this problem somehow shifted towards an interpretation in the light of children's emotional development and

relationship with their families.^{51,52} In this setting, the psychoanalytic theory of infantile sexuality gained special relevance and complemented the Pavlovian approach centered on physiological research. Thus, breastfeeding became essential, not only for its nutritional qualities, always underlined by pediatricians, but also for the emotional and psychosexual dynamics it entailed, which added an extra value as emotional support to relieve anxiety and contributed to shaping a balanced personality.^{30,53} In a world that aimed to leave totalitarianism behind, such dialog with psychological theories expected to put emotions and the importance of warranting children the possibility of "channeling their instincts" back in place in an environment that recreated the democratic order projected globally in the family setting.

CONCLUSION

Throughout the proposed study period, it can be observed that the sanitary, medical, and social profile that characterized pediatrics favored an increasing dialog with psychological knowledge, which reached an early systematization towards the mid-1950s in the form of proposals like the ones made by Garrahan and Escardó. They were aimed at overcoming the limits of organicist approaches and developing a more sophisticated approach that transcended the mere concern for children's survival. The resulting exchanges between both disciplines led to interventions regarding specific topics and problems, which found a way of confining and explaining themselves under "psy-" terms. If such psychological approach was possible and chosen by certain pediatricians, undoubtedly, it may be understood as resulting in a context that, at a local level, witnessed the convergence of psychosomatic medicine, the rights of the child, better quality of life conditions for the population, and certain sense of renewal that would take place in the 1960s.

It is worth pointing out that many of the proposed ideas and practices were not rapidly undertaken and even generated resistance among health care providers. One of the clearest examples was the rejection of the rooming-in practice proposed by Escardó.⁵⁴ With this clarification in mind, it is necessary to highlight that, although pediatrics has shown a progressive reconciliation with psychology throughout the studied period, it failed to have far-reaching implications. Therefore, it may be suggested

that physicians progressed towards outlining a biopsychosocial approach without specific training or clear therapeutic tools, which however seemed necessary to play a more effective role adjusted to a study object, i.e. children, whose understanding became more complex in the period studied here. In addition, this contributed to the process of recognizing and legitimizing psychological knowledge within the scientific community. In subsequent years, with the graduation of the first psychologists and their introduction into health care services, the topics and problems that had drawn the attention of pediatricians could then be handled by the newly available health care professionals. ■

REFERENCES

- De Asúa M. La pediatría como disciplina cultural y social. *Arch Argent Pediatr.* 2012; 110(3):231-6.
- Foucault M. Historia de la medicalización. In *La vida de los hombres infames*. La Plata: Altamira; 1996.p.85-105.
- Armus D, Belmartino S. Enfermedades, médicos y cultura higiénica. In: Cattaruzza A (ed.). *Nueva Historia Argentina - Tomo 7: Crisis económica, avance del Estado e incertidumbre política (1930-1943)*. Buenos Aires: Sudamericana; 2001.p.283-329.
- Vezzetti H. La locura en la Argentina. Buenos Aires: Paidós; 1985.
- Arditi Rocha R. La educación psicológica del médico. [Teacher Certification Dissertation]. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Médicas, UBA; 1942.
- Rodríguez Sturla P. Sobre la transmisión de la psicología en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires (1940-1957). *Temas Hist la Psiquiatr Argentina.* 2004; (20):20-5.
- Mouchet E. Psicología y medicina. De la necesidad de introducir la enseñanza de la psicología en el plan de estudios de la Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires. *Boletín la Soc Psicol Buenos Aires.* 1933; I (1930;19:49-56).
- Rimoldi H. Informe sobre la enseñanza de la Psicología Médica en la Facultad de Medicina. *Cienc Invest.* 1957; 13(4):181-3.
- Danziger K. The social origins of modern psychology. In: Buss A (ed.). *Psychology in Social Context*. New York: Irvington; 1979.p.27-45.
- Danziger K. Towards a conceptual framework for a critical history of psychology. *Rev Hist Psicol.* 1984; 5(1/2):99-107.
- Smith R. Between mind and nature: a history of psychology. London: Reaktion Books; 2013.
- Pickren W, Rutherford A. A History of Modern Psychology in Context. New Jersey: John Wiley & Sons; 2010.
- Armus D (ed.). Avatares de la medicalización en América Latina (1870-1970). Buenos Aires: Lugar; 2005.
- Biernat C, Ramacciotti K (eds.). Historia de la salud y la enfermedad bajo la lupa de las ciencias sociales. Buenos Aires: Biblos; 2014.
- Belmartino S. La atención médica en Argentina en el siglo XX. Instituciones y procesos. Buenos Aires: Siglo Veintiuno; 2005.
- Rose N. Inventing our Selves. Psychology, Power and Personhood. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
- Herman E. The Romance of American Psychology. Political Culture in the Age of Experts. Berkeley: University of California Press; 1995.
- Brock A (ed.). *Internacionalizing the History of Psychology*. New York and London: New York University Press; 2006.
- Aráoz Alfaro G. El cuidado del capital humano. Disertación en el Instituto Popular de Conferencias, Octubre 16 de 1942. Buenos Aires: El Ateneo; 1942:39.
- Stepan NL. "The hour of eugenics." Race, gender and nation in Latin America. Ithaca: Cornell University Press; 1991.
- Armus D. Eugenesia en Buenos Aires: discursos, prácticas, historiografía. *Hist Ciênc Saúde - Manguinhos.* 2016; 23(Supl):149-69.
- Chattás A, De Elizalde F, Escardó F, Notti H. Mesa Redonda: Enseñanza de la Pediatría. In VIII Jornadas Argentinas de Pediatría. Rosario: Sociedad Argentina de Pediatría (Filial Rosario); 1957.p.331-77.
- Escardó F. La Pediatría, Medicina del Hombre. Diez capítulos para un pediatra joven. Buenos Aires: El Ateneo; 1951.
- Garrahan JP. La Salud del Hijo. Puericultura. Buenos Aires: El Ateneo; 1955.
- Talak AM. Eugenesia e higiene mental: usos de la psicología en la Argentina, 1900-1940. In: Miranda M, Vallejo G (eds.). *Darwinismo social y eugenesia en el mundo latino*. Buenos Aires: Siglo Veintiuno; 2005.p.563-99.
- Klappenbach H. El movimiento de la higiene mental y los orígenes de la Liga Argentina de Higiene Mental. *Temas Hist la Psiquiatr Argentina.* 1999; (10):3-17.
- Piaggio Garzón W. Reflexiones sobre los diversos aspectos de la orientación actual de la Medicina General y de la Pediatría. *Boletín del Inst Int Am Protección a la Infanc.* 1939; XII(3):499-531.
- Lawrence C, Weisz G (eds.). Greater than the parts: holism in biomedicine, 1920-1950. New York: Oxford University Press; 1998.
- Escardó F. La "Pediatría Psicosomática" como disciplina normativa. *Arch Argent Pediatr.* 1957; XLVIII(2):67-70.
- Garrahan JP. Aspectos psicológicos de la técnica alimentaria del niño. *Dia Med.* 1956; XXVIII(9):185-8.
- Garrahan JP. La nueva Puericultura. *Arch Pediatr Urug.* 1955; XXVI(1):128-34.
- Garrahan JP. Cincuenta Años de Pediatría Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 1962; XXXII(3):89-98.
- Daniel C. Contar para curar: estadísticas y comunidad médica en Argentina, 1880-1940. *Hist Ciênc Saúde-Manguinhos.* 2012; 19(1):89-114.
- Biernat C, Ramacciotti K. Crecer y multiplicarse: la política sanitaria materno-infantil. Argentina 1900-1960. Buenos Aires: Biblos; 2013.
- Nari M. Políticas de maternidad y maternalismo político: Buenos Aires (1890-1940). Buenos Aires: Biblos; 2004.
- Briolotti AS. La evaluación del desarrollo psicológico en los dispensarios de lactantes de Buenos Aires: medicina y psicología en la Argentina, 1935-1942. *Hist Ciênc Saúde - Manguinhos.* 2016; 23(4):1077-93.
- Sbarra N, Alcaide A, Carneiro A. Medición del nivel de maduración neuropsíquica en niños de primera infancia internados y en adopción mediante el test de Gesell. *Rev la Soc pediatrics La Plata.* 1963; XXIV(1):19-34.
- Moreno de Taubenslag I, Taubenslag L, Méndez A, Burich MT. Mesa Redonda: Desarrollo Psicomotor y Estado Nutritivo. In XIII Jornadas Argentinas de Pediatría. Tucumán: Sociedad Argentina de Pediatría (Filial Tucumán); 1963.p.255-79.
- Moreno de Taubenslag I, Taubenslag L, Rybak A, Burich MT. Nivel de Maduración Neuropsíquica en la Distrofia Carenal del Lactante. *Arch Argent Pediatr.* 1963; 34(3-4):66-72.

40. Briolotti AS. La Neurología Infantil en su proyección profiláctico-social: Pediatría, Higiene Mental y Psicología en la Argentina (1934-1940). *Interface (Botucatu)*. 2020; 24:e190319.
41. Escardó F, Giberti E. La salud mental en la primera infancia. *Rev Asoc Med Argent*. 1961; 75(2):66-73.
42. Briolotti AS. El problema del hospitalismo en la medicina infantil rioplatense y el rol de los saberes psi en la subjetivación de la maternidad y la infancia (1933-1965). *Rev Ciencias la Salud*. 2016; 14(3):453-68.
43. Bowlby J. Los cuidados maternos y la salud mental. Washington: Oficina Sanitaria Panamericana; 1954.
44. De San Martín AM. Anorexia infantil. *Arch Argent Pediatr*. 1939; 10(2):256-77.
45. Schiavone G. Consideraciones sobre la anorexia infantil. *Rev Oral Cienc Méd*. 1940; V(54):459-72.
46. Baranchuk M. Consideraciones sobre la anorexia mental de los lactantes. *An Soc Pueric B Aires*. 1938; IV(4):297-302.
47. Baranchuk M, Rotman I. La Inapetencia y la Seudo inapetencia de los Lactantes. *Sem Med*. 1951; LVIII(3017):890-3.
48. Buzzo A, Agostini de Muñoz A, Calabrese A. Contribución al estudio de las causas de la aversión del lactante al seno materno. *An Soc Pueric B Aires*. 1939; V(3):183-6.
49. Padilla Roqué C. Creciendo fuertes. Moderna y práctica guía para el cuidado y la educación de los niños de uno a seis años. Buenos Aires: Orientación Integral Humana; 1941.
50. Escardó F. La inapetencia infantil. Buenos Aires: El Ateneo; 1940.
51. Ugarte F. La conducta alimentaria en el primer trimestre de vida. *Rev la Soc Pueric Buenos Aires*. 1955; XXI(2):65-75.
52. Ugarte F. Algunos problemas prácticos de puericultura considerados desde el punto de vista psicoanalítico. *Rev la Soc Pueric Buenos Aires*. 1950; XVI(3):133-42.
53. Rivelis L. El derecho de succión. *Nuestros hijos Su educación moral y física*. 1956; 80-5.
54. Turró O, Ortiz Á, Nocetti Fasolino J, Garrote R, et al. Mesa Redonda: Asistencia del niño hospitalizado. In: Mazza J, (ed). X Jornadas Argentinas de Pediatría. La Plata: Sociedad Argentina de Pediatría (Filial La Plata); 1959.p.233-51.

Gestión de un artículo científico. ¿Cómo llega lo que leemos a las revistas médicas?

Scientific paper management. How do articles get published in medical journals?

Dra. María E. Serra^{a,b}

RESUMEN

El ciclo que cumple un manuscrito desde su escritura hasta su publicación no se enseña, habitualmente, durante la formación del profesional de salud. En este artículo, se repasa el proceso desde la decisión de comunicar de los autores hasta su eventual publicación, detallando las cuestiones prácticas para considerar en cada paso. Se especifican las responsabilidades de los distintos roles implicados: autor, editor y revisor. Se presentan también las guías internacionales de apoyo para la escritura de artículos médico-científicos.

Palabras clave: manuscrito médico, artículo de revista, publicación periódica, revisión de la investigación por pares, edición.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.433>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.433>

Cómo citar: Serra ME. Gestión de un artículo científico. ¿Cómo llega lo que leemos a las revistas médicas? *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):433-437.

INTRODUCCIÓN

La secuencia de actividades a través de la cual un artículo llega a ser publicado no se enseña, habitualmente, durante la formación del profesional de salud. Eso da lugar a concepciones erróneas respecto de quiénes publican y cómo logran hacerlo. A continuación, se delinean los aspectos centrales de este proceso.

Todo profesional o grupo de profesionales que quiera comunicar un aporte valioso para su disciplina o campo de trabajo puede publicar un artículo. De modo que no es una actividad reservada para profesionales con mayor trayectoria. Si bien la experiencia puede ser una ventaja en cuanto a saber cómo escribir correctamente, esa es una habilidad que puede aprenderse.^{1,2}

ANTES DE ESCRIBIR

Al momento de redactar un manuscrito, deben considerarse varias cuestiones. La primera es la selección de una revista acorde al tema de nuestro trabajo y al público al que se quiere comunicar.^{3,4} Esto tiene implicancias, por un lado, en el abordaje de la redacción, ya que tiene que contemplar quién será el lector, y, por otro, en el formato, pues cada revista tiene sus requisitos en cuanto a tipo de trabajos, extensión, número de referencias máximo, etc. Sin embargo, aunque estos aspectos se definen justo antes de escribir, la gestión del manuscrito se inicia, en realidad, mucho antes: al momento de planificar el estudio de investigación o al de atender al paciente cuyo caso se presentará, por ejemplo.

La segunda cuestión es cuál es el tipo de artículo adecuado para el contenido. Por ejemplo, si se trata de comunicar los resultados de un estudio de investigación, se escribirá un artículo original; si se presenta la evolución inesperada en un paciente, será una presentación de caso clínico, etc.⁵ En las instrucciones para autores de cada revista, se puede encontrar la definición de los tipos de trabajo que en ella se publican, así como las condiciones de formato establecidas.

Para familiarizarse con los procedimientos y buenas prácticas de escritura y edición científico-académica, se sugiere leer las "Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas", del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee*

- a. Archivos Argentinos de Pediatría.
b. Fundación para la Salud Materno Infantil (FUNDASAMIN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:

Dra. María E. Serra:
meserra@fundasamin.org.ar

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 31-7-2020

Aceptado: 10-8-2020

of Medical Journal Editors, ICMJE).⁶ Estos lineamientos son a los que todas las revistas científicas adhieren. Para facilitar la escritura concreta de un artículo, es conveniente seguir las guías internacionales que pueden encontrarse en la página web de Equator, una iniciativa dedicada a mejorar la comunicación científica. Estas guías ofrecen orientación respecto de los puntos esenciales que cada tipo de artículo debe contener.⁷ También existen muchos trabajos que abordan en forma didáctica el paso a paso de la escritura de un artículo científico.⁸⁻¹⁰

En relación con la selección de la revista, sucede casi naturalmente porque haber llegado a escribir sobre un tema implica que se ha leído lo suficiente sobre la disciplina. Pero es importante recordar que solo debe seleccionarse una revista, pues el manuscrito no puede enviarse a otra mientras dure el proceso editorial y solo puede publicarse “de nuevo” en el caso de que la revista sea dirigida a otro público y tanto la primera como la segunda estén enteradas y lo aprueben. Para familiarizarse con este y otros aspectos éticos de las publicaciones, es conveniente consultar las dudas en el código emitido por el Comité de Ética de las Publicaciones.¹¹

AL MOMENTO DEL ENVÍO

La mayoría de las revistas científicas reciben manuscritos exclusivamente a través de una plataforma electrónica de manejo sencillo.¹² Su programación impide dejar campos incompletos o excederse en la extensión de los documentos, por eso es imprescindible haber leído las instrucciones para autores y armado los documentos en consonancia con lo solicitado allí.

Debe considerarse la documentación que acompañará el envío del trabajo a la revista, que está siempre explicitada en las instrucciones o en el reglamento. En líneas generales, se solicita lo siguiente:

- Una carta que presente nuestro artículo, que aclare la existencia o no de conflictos de interés y el hecho de que es inédito. Allí se detalla quién será el autor corresponsal, es decir, aquel con el que los editores se comunicarán. Para aquellos manuscritos referidos a una investigación, se sugiere mencionar aquí la aprobación por parte del Comité de Ética, así como el número de inscripción en el registro de estudios que corresponda.¹³
- Nombre completo de los autores, con su filiación y detalle de los criterios de autoría,

es decir, en qué consistió su participación en la escritura del trabajo. (Esto puede formar parte de la carta o figurar en la primera hoja del manuscrito).

- El manuscrito completo, presentado de acuerdo con lo estipulado en las instrucciones, con la bibliografía citada del modo requerido por el reglamento y con los anexos que los autores consideren pertinentes.

Para las presentaciones de caso clínico, se pide también una copia del formulario de consentimiento informado del paciente o sus responsables legales.¹⁴

De lo dicho anteriormente se desprende que es imprescindible leer las instrucciones para autores antes de sentarse a escribir. Dos sugerencias útiles son dar a leer el manuscrito a un colega antes de su envío y corroborar la lista de verificación de requisitos. Ambos pasos permiten detectar y corregir errores u omisiones.

Otro punto para considerar para el envío es el de los eventuales costos. Hace algunos años, la publicación en una revista científica no tenía ningún costo para los autores. El financiamiento para las revistas se obtenía de la publicidad y/o de los suscriptores. Por diferentes motivos, que incluyen los costos crecientes que implica la traducción, el mantenimiento de plataformas electrónicas, las cuestiones relativas a la indización en bases de datos, las restricciones de publicidad, el personal especializado, etc., cada vez más revistas científicas solicitan a los autores el pago de costos de procesamiento en caso de que los manuscritos sean aceptados para su publicación.^{15,16}

Es necesario, entonces, informarse respecto de esos costos y definir si los mismos autores o la institución en la que se desempeñan se harán cargo de estos, en caso de que el trabajo sea publicado. No es de buena práctica, en cambio, que se solicite un pago anterior al proceso de evaluación editorial, ya que ello podría atentar contra la transparencia de ese proceso. De hecho, los autores deben estar advertidos de un fenómeno creciente: el de las publicaciones predatorias.¹⁷ Estas son revistas que, emulando en sus nombres y sitios web a otras reconocidas, ofrecen la publicación de trabajos a través del simple pago de un arancel, sin procesos de revisión previos. La información allí presentada carece de controles de calidad desde el punto de vista científico y no puede considerarse válida desde lo académico.

AL MOMENTO DE LA RECEPCIÓN EN LA OFICINA EDITORIAL

La primera evaluación del trabajo enviado será realizada por los editores. En esta instancia, se constata lo siguiente:

- La congruencia entre el tema del trabajo y el público al que va dirigida la revista.
- Si se han respetado las cuestiones de formato.
- Si se han especificado en forma completa y adecuada los detalles sobre las cuestiones éticas y regulatorias.

Cada uno de estos puntos puede ser causa de rechazo del manuscrito. También puede ser rechazado si el editor reconoce limitaciones metodológicas o conceptuales mayores.¹⁸

A continuación, se designan, al menos, dos revisores para desarrollar un análisis y evaluación del trabajo. Son profesionales de disciplinas afines a la temática del manuscrito y/o especialistas en Metodología de la Investigación. La oficina editorial se ocupa de que los revisores no sepan quiénes son los autores o la institución de procedencia, de modo que la revisión sea “ciega” para favorecer la objetividad.^{19,20} Si bien, actualmente, hay corrientes que abogan por una revisión abierta con comunicación directa entre revisores y autores, esto no es lo usual.

Los autores pueden, si lo desean, sugerir revisores, sin que esto implique la obligación de tomar la sugerencia por parte de los editores. Los profesionales propuestos no deberían estar vinculados personal ni profesionalmente con los autores para evitar sesgos en el proceso.

Revisión por pares

La revisión es una tarea profesional que requiere de conocimientos, insume tiempo y es *ad honorem*.²⁰ Ello explica la frecuente dificultad para encontrar revisores y que los tiempos de la revisión por pares sean más extensos de lo que los autores, en general, esperan. Este período es de, al menos, un mes, pero puede extenderse bastante más.

A los revisores se les solicita que evalúen, principalmente, lo siguiente:

- Si la pregunta de investigación es novedosa y relevante para un determinado campo del conocimiento.
- Si los conceptos sobre los que se fundamenta el trabajo son correctos.
- Si el estudio fue realizado de una manera tal que pueda dar respuesta al objetivo.
- Si la bibliografía de apoyo es actual y pertinente.

Además de las observaciones puntuales sobre estos puntos, los revisores pueden hacer sugerencias que mejoren el manuscrito. Se les pide también su opinión respecto de si, a su juicio, el trabajo debería o no ser publicado. El revisor metodológico es el responsable de verificar si se han minimizado los posibles sesgos y limitaciones del estudio, y en qué medida estas últimas pueden afectar la validez de los resultados.^{21,22}

Las devoluciones de los revisores son enviadas a los editores. Es frecuente que se haga un comentario general del trabajo dirigido específicamente a los editores y un detalle de las observaciones, con sugerencias, si corresponde, para que pueda ser compartido más tarde con los autores.

Responsabilidad del editor

El ICMJE establece que el editor es quien tiene la responsabilidad de expedirse sobre la aceptación o el rechazo de un manuscrito. La mirada del editor, complementaria a la de los revisores, está enfocada en analizar si el texto presenta coherencia, si el formato es acorde al material que se presenta y si el estilo comunica el mensaje con claridad.⁶ Además, dado que los editores son profesionales de la disciplina a la que está abocada la revista, pueden también hacer observaciones de orden conceptual o metodológico.

La decisión de aceptación o no, se toma a la luz de las evaluaciones de los revisores y del grupo de editores. En algunas ocasiones, cuando hay controversias, pueden pedirse revisiones adicionales.

La decisión puede resultar en lo siguiente:

- 1) *Aceptar el manuscrito para su publicación tal como está.* Esto es prácticamente una excepción, ya que todo trabajo puede beneficiarse de sugerencias de otros profesionales.
- 2) *Rechazar el trabajo.* Es una situación que se debe, sobre todo, a las limitaciones que presenta el estudio en sí mismo y que no pueden, por tanto, mejorarse en la instancia de escritura. Esta, por sí misma, rara vez, constituye el motivo de un rechazo, si bien puede restar posibilidades de publicación en trabajos no demasiado sólidos. El manuscrito rechazado no puede presentarse nuevamente en la revista que ya lo ha evaluado. Tampoco es adecuado reclamar o apelar la decisión ya tomada. Sin embargo, es posible tomar ventaja de la experiencia y considerar con detalle la revisión para corregir el manuscrito e intentar

publicarlo en otra revista y para capitalizar lo aprendido para el desarrollo y escritura de futuros manuscritos.

- 3) *Solicitar aclaraciones y modificaciones*. Esto significa que el trabajo podría ser publicado si se realizaran las aclaraciones y modificaciones pertinentes.

Cabe aclarar que el punto de corte en cuanto a la calidad del artículo, que define si es rechazado o no, es variable. Depende no solamente del manuscrito, sino también del flujo de trabajos que recibe la revista y de los temas que su cuerpo editorial considere prioridad para sus lectores. Es decir que el rechazo no siempre implica que el trabajo es de baja calidad, y ello justifica que un artículo que no es aceptado en una revista sí pueda serlo en otra.

Comunicación a los autores y respuesta a la revisión

El editor comunica al autor la decisión respecto del trabajo enviado y las observaciones realizadas por los revisores. En el caso de que se pidan aclaraciones, o se sugieran modificaciones, el autor deberá responder en un plazo determinado.²² La respuesta a cada punto observado debe ser precisa. Si bien no es necesario aceptar todas las modificaciones propuestas, sí es imprescindible fundamentar la posición del autor al respecto.

Es recomendable esmerarse en ser claros respecto de los cambios que se realicen en el texto y marcarlos, de modo de facilitar la lectura y el análisis del editor. Este y los revisores son los primeros lectores de nuestro trabajo: lo que ellos no entendieron, probablemente, tampoco lo entienda el resto de los lectores.

Las respuestas a la revisión deben escribirse con un tono profesional, despojado de las emociones que, a veces, generan las observaciones negativas sobre nuestro manuscrito. Debe recordarse que no se trata de una evaluación de nuestra persona, sino de la colaboración de otros profesionales para comunicar del modo más adecuado y con la mayor calidad posible nuestro trabajo.

A partir de la respuesta de los autores y del envío de la nueva versión del manuscrito con las modificaciones que se hayan considerado pertinentes, se realiza una nueva evaluación por parte de los editores. Si las respuestas no resultan satisfactorias o, a partir de ellas, surge una limitación relevante, de orden ético

o metodológico, puede ser rechazado. Por el contrario, si las respuestas y modificaciones resultan satisfactorias, será aceptado. Pueden surgir también nuevas observaciones, que prolongarán el intercambio entre el editor y el autor lo necesario para una evaluación adecuada del manuscrito y para lograr un artículo de la mejor calidad posible.

Esta etapa de intercambio entre el editor y el autor es tan relevante para la construcción del artículo en su versión final que algunos especialistas, siguiendo a los lingüistas que consideran la revisión y edición como una de las fases del proceso de escritura, la describen como responsable de un importante porcentaje de lo que, finalmente, será el artículo al publicarse.²³ Si bien este proceso se produce entre el editor y el autor corresponsal, todos los autores del artículo deberían ser partícipes de la situación del manuscrito, de la elaboración de las respuestas a los revisores y de las adecuaciones para la nueva versión del escrito.

Proceso editorial de un manuscrito aceptado

Si el trabajo es aceptado, será revisado por un corrector de estilo. Este hará las modificaciones ortotipográficas necesarias. Será también traducido si la revista publica en más de un idioma.

Una vez corregido, se envía al autor una primera prueba de la versión con su formato final (si la revista se publica en más de un idioma, recibirá una prueba por cada idioma). El autor deberá confirmar que no hay errores de impresión en ella. No puede solicitar modificaciones del contenido, sino que debe revisar, especialmente, los detalles, como nombres, filiaciones, datos de figuras y tablas, etc.²²

La oficina editorial comunicará al autor el momento de la publicación de su artículo. Usualmente, las plataformas electrónicas para el envío de manuscritos de las revistas permiten a los autores el seguimiento del proceso editorial.

La transmisión de nuevos datos, la adopción y actualización de prácticas profesionales en salud ocurren a través de la comunicación en publicaciones científicas. Cada disciplina hace un uso diferente y particular del lenguaje, lo que constituye una comunidad con formatos de texto propios. También los procesos, desde la generación de la evidencia en salud hasta su comunicación a los pares, tienen particularidades que es necesario conocer para ser parte activa en la construcción de nuevos conocimientos.

Además, la ciencia se modifica y corrige en forma constante, y, de ahí, no solo la importancia de estar familiarizado con los procesos de publicación, sino también la obligación ética de comunicar por parte de los profesionales. Cada vez es más clara la necesidad de educar no solamente en contenidos cuya vigencia es, cuando menos, incierta, sino en las herramientas que permiten generarlos y darlos a conocer: enseñar a investigar, a comunicar y a leer críticamente. ■

REFERENCIAS

1. Carlino P. La escritura en la investigación. Conferencia. Seminario permanente de investigación de la Maestría en Educación de la UdeSA. 12 de noviembre de 2005. [Acceso: 27 de julio de 2020]. Disponible en: <https://media.utp.edu.co/referencias-bibliograficas/uploads/referencias/ponencia/263-la-escritura-en-la-investigacion-en-documento-de-trabajo-no-19pdf-SVm6m-articulo.PDF>.
2. Marin M. La tarea de escribir. Interrogantes, creencias y necesidades acerca de la escritura. En: *Escribir textos científicos y académicos*. Ciudad de Buenos Aires: Fondo de cultura económica, 2015. Págs.21-88.
3. Welch SJ. Selecting the right journal for your submission. *J Thorac Dis*. 2012; 4(3):336-8.
4. Shokraneh F, Ilghami R, Masoomi R, Amanollahi A. How to Select a Journal to Submit and Publish Your Biomedical Paper? *Bioimpacts*. 2012; 2(1):61-8.
5. Aranda Torrelío E, Mitru Tejerina N, Costa Arduz R. ABC de la redacción y publicación médico-científica. 2ª ed. La Paz, Bolivia: España Cooperación Cultural Exterior; 2009.
6. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. 2019. [Acceso: 27 de julio de 2020]. Disponible en: http://www.icmje.org/urm_main.html.
7. EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research UK. [Acceso: 27 de julio de 2020]. Disponible en: <http://www.espanol.equator-network.org/>.
8. Kliewer MA. Writing It Up: A Step-by-Step Guide to Publication for Beginning Investigators. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185(3):591-6.
9. Vintzileos AM, Ananth CV. How to write and publish an original research article. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202(4):344.e1-6.
10. Jha KN. How to Write Articles that Get Published. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(9):XG01-3.
11. Committee on Publication Ethics. Code of conduct and best practice guidelines for journal editors. 2011. [Acceso: 12 de julio de 2020]. Disponible en: https://publicationethics.org/files/Code_of_conduct_for_journal_editors_Mar11.pdf.
12. Morris S, Barnas E, LaFrenier D, Reich M. Electronic submission and peer review system. In *The handbook of Journal Publishing*. New York, USA: Cambridge University Press; 2013. Págs.104-8.
13. Aguilar A. Registro y difusión oportuna de los estudios clínicos y sus resultados. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(1):2-3.
14. CARE Case Report Guidelines. Writing a case report. [Acceso: 13 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.care-statement.org/writing-a-case-report>.
15. Morris S, Barnas E, LaFrenier D, Reich M. Pricing policies. In: *The handbook of Journal Publishing*. New York, USA: Cambridge University Press; 2013. Págs.259-69.
16. Van Noorden R. Open Access: The true cost of science publishing. *Nature*. 2013; 495(7442):426-9.
17. Grzybowski A, Patryn R, Sak J. Predatory Journals and Dishonesty in Science. *Clin Dermatol*. 2017; 35(6):607-10.
18. Liesegang TJ, Albert DM, Schachat AP, Minckler DS. The Editorial Process for Medical Journals: I. Introduction of a series and discussion of the responsibilities of editors, authors, and reviewers. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136(1):109-13.
19. Cuschieri S, Vassallo J. Write a scientific paper (WASP): Editor's perspective of submissions and dealing with editors. *Early Hum Dev*. 2019; 129:93-5.
20. Leopold SS. Editorial: Peer review and the editorial process – a look behind the curtain. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473(1):1-3.
21. Schroter S, Black N, Evans S, Goodle F, et al. What errors do peer reviewers detect, and does training improve their ability to detect them? *J R Soc Med*. 2008; 101(10):507-14.
22. Chaitow S. The life-cycle of your manuscript: From submission to publication. *J Bodyw Mov Ther*. 2019; 23(4):683-9.
23. Trzesniak P. Definiendo y consolidando el alcance de la revista. Abril 2020 en Curso de Editores Científicos. OPS-Bireme. [Acceso: 27 de julio de 2020]. Disponible en: <https://youtu.be/shJ8qprKPuQ>.

Scientific paper management. How do articles get published in medical journals?

María E. Serra, M.D.^{a,b}

ABSTRACT

The life-cycle of a manuscript from writing to publication is not usually taught during health care professionals' training. This article reviews the process that goes from the authors' decision to communicate to its eventual publication, detailing practical aspects to be considered in each step. The responsibilities of the different roles involved are specified: author, editor, and reviewer. International guidelines supporting the writing of medical-scientific papers are also described.

Key words: *medical manuscript, journal article, periodic publication, peer review of research papers, editing.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.433>

To cite: Serra ME. Scientific paper management. How do articles get published in medical journals? *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):433-437.

INTRODUCTION

The step-by-step process by which an article gets published is not usually taught during health care professionals' training. This leads to misconceptions regarding who publishes papers and how they get to do so. The central aspects of this process are outlined below.

Every professional or group of professionals who want to communicate a valuable contribution for their discipline or field of work can publish an article. It is therefore not an activity exclusively reserved for seasoned professionals. Although having experience might be an advantage in knowing how to write correctly, it is a skill that can be learned.^{1,2}

BEFORE WRITING

When writing a manuscript, several aspects should be considered. First of all, we must select a journal in line with the topic of our research and the audience we want to reach.^{3,4}

This has several implications: on the one side, in relation to the writing approach, since we need to consider who will be the reader and, on the other side, in relation to the format, since each journal has its own requirements regarding article types, length, maximum number of references, etc. Although these aspects are defined before writing, manuscript management actually starts much earlier: when planning the research study or caring for the patient whose case will be presented, for instance.

Secondly, we must decide which the most appropriate article type for our content is. For example, if we would like to report the results of a research study, we will write an original article; if we are presenting a patient's unexpected course, it will be a clinical case report, etc.⁵ The instructions for authors of every journal establish the article types that can be published, as well as formatting requirements.

In order to become familiar with good practices and procedures of academic scientific writing and editing, it is suggested to read *Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals* by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).⁶ These are guidelines to which all scientific journals adhere. In order to make the actual writing of an article easier, it is advisable to follow the international guidelines that are listed on the Equator website, an initiative aimed at improving scientific communications. These guidelines suggest the key points that each article type should include.⁷ There are also many educational publications that address the step-by-step process of writing a scientific paper.⁸⁻¹⁰

a. Archivos Argentinos de Pediatría
b. Fundación para la Salud Materno Infantil (FUNDASAMIN).
Autonomous City of Buenos Aires. Argentina

E-mail address:
María E. Serra, M.D.:
meserra@fundasamin.org.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-31-2020
Accepted: 8-10-2020

Journal selection occurs almost naturally, because writing about a topic entails having read enough about the discipline. But it is important to remember that only one journal must be selected since the manuscript cannot be sent to other journals during the editorial process and can only be “re-published” if the journal is addressed to another audience and both journals are aware and authorize it. In order to become familiar with this and other ethical aspects of publications, it is advisable to dispel doubts by reading the code of conduct issued by the Committee on Publication Ethics.¹¹

PAPER SUBMISSION

Most scientific journals exclusively receive manuscripts through easy-to-use electronic platforms.¹² Their settings prevent users from leaving empty fields or exceeding the allowed length; for this reason, it is essential to have read the instructions for authors and have prepared the documents according to these specifications.

It is important to consider the documentation that will accompany the submission of the paper to the journal, which is always clearly set out in the instructions or regulations. In general, these are the requirements:

- A letter presenting the article, stating the presence or absence of conflicts of interest and the fact that it is an original work. The corresponding author is also specified in the letter, i.e. the person whom the editors will contact. In the case of manuscripts related to a research study, it is suggested to mention the approval of the Ethics Committee, as well as the registration number in the corresponding study registry.¹³
- Full name of the authors with their affiliation and the details of authorship criteria, i.e. which was their participation in the writing of the paper. (This may be included in the letter or on the first page of the manuscript).
- The entire manuscript, presented according to the instructions, with the bibliography cited as required in the regulations and the annexes considered relevant by the authors.

For case reports, a copy of the informed consent form for the patient or their legal guardians must also be included.¹⁴

It follows from the above that it is essential to read the instructions for authors before starting to write. Asking a colleague to read the manuscript before its submission and verifying the requirement checklist are two useful suggestions.

Both steps allow to identify and correct mistakes or omissions.

Another aspect to be considered are potential costs related to submission. Some years ago, publishing a paper in a scientific journal did not entail costs for authors. Journal funding was obtained from advertising and/or subscribers. For different reasons, including growing costs related to translation, maintenance of electronic platforms, aspects related to database indexing, advertising restrictions, specialized staff, etc., it has become increasingly frequent for scientific journals to charge authors for processing costs when manuscripts are accepted for publication.^{15,16}

It is therefore necessary to gather information on these costs and determine if the authors or the institution where they work will cover them, in the event that the paper gets published. Nevertheless, asking for a payment before editorial assessment is not a good practice, since it may threaten the transparency of the process. In fact, authors must be warned of a growing phenomenon: that of predatory publications.¹⁷ These are journals that imitate the names and websites of other well-known publications and offer publishing papers after simply paying a fee, with no previous review process. The information there presented lacks quality controls from a scientific standpoint and, academically speaking, cannot be considered valid.

RECEPTION AT THE EDITORIAL OFFICE

Editors are in charge of the first assessment of the submitted article. At this stage, the following is checked:

- Consistency between the topic of the paper and the journal’s audience.
- Compliance with formatting requirements.
- Complete and adequate description of ethical and regulatory aspects.

Each of these points may be a reason for manuscript rejection. A manuscript can also be rejected if the editor identifies major methodological or conceptual limitations.¹⁸

Afterwards, at least two reviewers are designated in order to analyze and assess the paper. They are professionals from disciplines related to the topic of the manuscript and/or specialists in research methodology. The editorial office is responsible for ensuring that reviewers do not know the identity of the authors or their institution, so that this is a blind review that promotes objectivity.^{19,20} Although some current trends advocate for an open review with direct

communication between reviewers and authors, this is not usually the case.

Authors can suggest reviewers if they want to; nevertheless, this does not imply that editors are forced to accept this suggestion. The suggested professionals should not be personally or professionally associated with any of the authors in order to avoid a biased process.

Peer review

A review is a professional task that requires knowledge, takes time, and is unpaid.²⁰ This is why it is frequently difficult to find reviewers, and peer review takes more time than what authors generally expect. This period lasts at least one month, but it can be longer.

Peer reviewers are mainly asked to assess the following:

- Whether the research question is original and relevant for a specific field of knowledge.
- Whether the concepts on which the article is based are correct.
- Whether the study was conducted in such a way that it allows to meet the objective.
- Whether the supporting bibliography is up-to-date and relevant.

In addition to specific remarks regarding these points, peer reviewers can make suggestions in order to improve the manuscript. They are also asked whether they believe that the paper should be published or not. The methodological reviewer is responsible for verifying whether potential bias and study limitations have been minimized, and to which extent the latter may affect outcome validity.^{21,22}

Reviewers' recommendations are sent to the editors. It is common practice to specifically address a general comment on the paper to the editors and include a detailed description of remarks, and suggestions, if applicable, so that they can be later on shared with authors.

Editor's responsibilities

The ICMJE establishes that the editor is responsible for determining manuscript approval or rejection. The editor's perspective, which complements the reviewers' opinion, is focused on analyzing whether the text is coherent, whether its format is appropriate for the content, and whether the writing style conveys the message clearly.⁶ In addition, given that editors are professionals from the discipline on which the journal is focused, they can also make conceptual or methodological remarks.

Acceptance or refusal is determined based on the editors' and reviewers' assessment. Sometimes, when controversies arise, additional reviews may be requested.

This can result in the following scenarios:

- 1) *Accepting the manuscript as is for its publication.* This is very rare, since all papers can benefit from suggestions from other professionals.
- 2) *Rejecting the manuscript.* This is mainly due to study-related limitations that cannot be improved with writing. Writing itself seldom is a reason for rejection, although it can decrease the likelihood of publication in the case of papers that are not truly robust. The rejected manuscript cannot be re-submitted to the journal that has already assessed it. Complaining or appealing the final decision is not appropriate either. Nevertheless, it is possible to leverage the experience and consider the review in close detail so as to correct the manuscript and try to publish it in another journal, and capitalize on the learning process for the development and writing of future manuscripts.
- 3) *Requesting clarifications and modifications.* This means that the paper might be published if the corresponding clarifications and modifications were introduced.

It is worth noting that the cutoff point regarding paper quality, which determines its acceptance or rejection, may vary. It not only depends on the manuscript, but also on the flow of articles the journal receives and the topics that its editorial team considers a priority for its readers. This means that a rejection is not always a synonym of poor quality, and this explains why an article that is rejected by a journal might be accepted by another one.

Notifying authors and review response

The editor informs the author of the decision regarding the submitted manuscript and the remarks made by reviewers. If clarifications are requested, or modifications are suggested, the author will need to answer by a deadline.²² The answer to each remark must be precise. Although it is not necessary to accept all suggested modifications, it is essential to justify the author's stance on the topic.

It is advisable to be as clear as possible regarding changes to the text and mark them, so that the editor can read and analyze them more easily. The editor and the reviewers are the first readers of our paper: if there is something they do not understand, other readers might not either.

The answers to the review should be professional and detached from the emotions that are sometimes aroused by negative remarks on the manuscript. It is worth recalling that this is not a personal assessment, but a contribution made by other professionals in order to communicate your work in the most adequate and high-quality manner.

Based on authors' response and the submission of the new version of the manuscript with its corresponding modifications, editors carry out a new assessment. If the answers are not satisfactory or lead to a relevant limitation, whether ethical or methodological, the manuscript might be rejected. On the contrary, if the answers and modifications are satisfactory, it will be accepted. New remarks may also be made, which will extend the exchange between the editor and the author in order to guarantee an adequate assessment of the manuscript and the best possible article quality.

This exchange between the editor and the author is so relevant for the consolidation of the final version of the article that some specialists-imitating linguists who consider review and editing as stages of the writing process- describe it as responsible for a significant percentage of what the final published article will be.²³ Although this process takes place between the editor and the corresponding author, all authors should be aware of the manuscript status and participate in answering the reviewers' remarks and making adaptations for the new version of the article.

Editorial process of an accepted manuscript

If the article is accepted, it will be reviewed by a proofreader, who will make the necessary spelling, grammar, and punctuation corrections. The article will also be translated if the journal is published in more than one language.

Once corrected, a first version with its final format is sent to the author (if the journal is published in several languages, a version will be included for each language). The author will have to confirm that there are no printing errors. They cannot request content modifications; they should focus on reviewing details, such as names, affiliation, data in figures and tables, etc.²²

The editorial office will notify the author of the publishing date of the article. The electronic platforms used for manuscript submission to journals usually allow authors to follow up the editorial process.

Scientific publications enable the reporting

of new data and the adoption and updating of health care professional practices. Each discipline makes a different and particular use of language, which results in a community with its own text formats. Processes -from generating evidence in health to informing peers- also have distinctive features that must be known in order to be an active part in the construction of new knowledge.

In addition, science is constantly changing and correcting itself. Therefore, not only is it important to be familiar with the publication process, but also to be aware of the ethical obligation professionals have to report new findings. It becomes clearer every day that we do not only need to teach contents whose validity is, to say the least, uncertain, but also the tools that allow to generate and share them: researching, communicating, and reading critically. ■

REFERENCES

1. Carlino P. La escritura en la investigación. Conferencia. Seminario permanente de investigación de la Maestría en Educación de la UdeSA. 12 de noviembre de 2005. [Accessed on: July 27th, 2020]. Available at: <https://media.utp.edu.co/referencias-bibliograficas/uploads/referencias/ponencia/263-la-escritura-en-la-investigacion-en-documento-de-trabajo-no-19pdf-SVm6m-articulo.PDF>.
2. Marin M. La tarea de escribir. Interrogantes, creencias y necesidades acerca de la escritura. In: *Escribir textos científicos y académicos*. Ciudad de Buenos Aires: Fondo de cultura económica, 2015. Pages.21-88.
3. Welch SJ. Selecting the right journal for your submission. *J Thorac Dis*. 2012; 4(3):336-8.
4. Shokraneh F, Ilghami R, Masoomi R, Amanollahi A. How to Select a Journal to Submit and Publish Your Biomedical Paper? *Bioimpacts*. 2012; 2(1):61-8.
5. Aranda Torrelio E, Mitru Tejerina N, Costa Arduz R. ABC de la redacción y publicación médico-científica. 2ª ed. La Paz, Bolivia: España Cooperación Cultural Exterior; 2009.
6. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. 2019. [Accessed on: July 27th, 2020]. Available at: http://www.icmje.org/urm_main.html.
7. EQUATOR Network. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research UK. [Accessed on: July 27th, 2020]. Available at: <http://www.espanol.equator-network.org/>.
8. Kliever MA. Writing It Up: A Step-by-Step Guide to Publication for Beginning Investigators. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 185(3):591-6.
9. Vintzileos AM, Ananth CV. How to write and publish an original research article. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202(4):344.e1-6.
10. Jha KN. How to Write Articles that Get Published. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(9):XG01-3.
11. Committee on Publication Ethics. Code of conduct and best practice guidelines for journal editors. 2011. [Accessed on: July 12th, 2020]. Available at: https://publicationethics.org/files/Code_of_conduct_for_journal_editors_Mar11.pdf.
12. Morris S, Barnas E, LaFrenier D, Reich M. Electronic submission and peer review system. In *The handbook of Journal Publishing*. New York, USA: Cambridge University

- Press; 2013. Pages.104-8.
13. Aguilar A. Registro y difusión oportuna de los estudios clínicos y sus resultados. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(1):2-3.
 14. CARE Case Report Guidelines. Writing a case report. [Accessed on: July 13th, 2020]. Available at: <https://www.care-statement.org/writing-a-case-report>.
 15. Morris S, Barnas E, LaFrenier D, Reich M. Pricing policies. In: *The handbook of Journal Publishing*. New York, USA: Cambridge University Press; 2013. Pages.259-69.
 16. Van Noorden R. Open Access: The true cost of science publishing. *Nature.* 2013; 495(7442):426-9.
 17. Grzybowski A, Patryn R, Sak J. Predatory Journals and Dishonesty in Science. *Clin Dermatol.* 2017; 35(6):607-10.
 18. Liesegang TJ, Albert DM, Schachat AP, Minckler DS. The Editorial Process for Medical Journals: I. Introduction of a series and discussion of the responsibilities of editors, authors, and reviewers. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136(1):109-13.
 19. Cuschieri S, Vassallo J. Write a scientific paper (WASP): Editor's perspective of submissions and dealing with editors. *Early Hum Dev.* 2019; 129:93-5.
 20. Leopold SS. Editorial: Peer review and the editorial process— a look behind the curtain. *Clin Orthop Relat Res.* 2015; 473(1):1-3.
 21. Schroter S, Black N, Evans S, Goodle F, et al. What errors do peer reviewers detect, and does training improve their ability to detect them? *J R Soc Med.* 2008; 101(10):507-14.
 22. Chaitow S. The life-cycle of your manuscript: From submission to publication. *J Bodyw Mov Ther.* 2019; 23(4):683- 9.
 23. Trzesniak P. Definiendo y consolidando el alcance de la revista. Abril 2020 en Curso de Editores Científicos. OPS-Bireme. [Accessed on: July 27th, 2020]. Available at: <https://youtu.be/shJ8qqrKPuQ>.

Recomendaciones para el manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado temporalmente con COVID-19, en niños y adolescentes

Recommendations for the initial management of multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19, in children and adolescents

- a. Unidad Emergencias, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina. Sociedad Latinoamericana de Emergencias Pediátricas (SLEPE).
- b. Unidad Emergencias, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina. Sociedad Latinoamericana de Emergencias Pediátricas (SLEPE).
- c. Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina, Universidad del Desarrollo y Hospital El Carmen de Maipú, Santiago, Chile. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARED Network).
- d. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General de Medellín. Docente de cátedra, Universidad de Antioquia, Colombia. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARED Network).
- e. Cuidados Intensivos Pediátricos Especializados (CIPe), Casa de Galicia, Montevideo, Uruguay. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARED Network).
- f. Universidad Nacional de Colombia y Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARED Network).
- g. Departamento de Pediatría y Cuidados Críticos, Universidad de la Sabana. Fundación Cardioinfantil, Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARED Network).
- h. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Complejo Médico Policial "Churrucá Visca", Buenos Aires, Argentina. Comité de Shock, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.
- i. Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Regional de Reconquista, Santa Fe, Argentina. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARED Network). Universidad Católica de Santa Fe.
- j. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Doctor Guillermo Rawson, San Juan, Argentina. Comité de Shock, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.
- k. Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LARED Network).

Dr. Guillermo Kohn-Loncarica^a, Dra. Ana Fustiñana^b, Dr. Franco Díaz-Rubio^c, Dr. Juan C. Jaramillo-Bustamante^d, Dr. Sebastián González-Dambrauskas^e, Dr. Pablo Vásquez-Hoyos^f, Dr. Jaime Fernández-Sarmiento^g, Dr. Gustavo González^h, Dr. Alejandro Mansurⁱ, Dr. Javier Ponce^j y Dr. Roberto Jabornisky^k

RESUMEN

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes temporalmente relacionado con COVID-19 es una presentación clínica de la infección por SARS-CoV-2. Comparte algunas características con la enfermedad de Kawasaki, el shock tóxico, la sepsis, el síndrome de activación macrofágica y la miocarditis. Son escasas las publicaciones que abordan su manejo inicial, que tiene semejanzas con el propuesto para el shock séptico. Esta revisión analiza dicho abordaje basado en las características propias del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado con COVID-19, de acuerdo con el paradigma de construcción de una "guía de práctica institucional", y sugiere estrategias de aproximación terapéutica, que incluyen detección temprana, estabilización, referencia, tratamiento específico y análisis de procesos.

Palabras clave: paquetes de atención al paciente, síndrome inflamatorio multisistémico, COVID-19, sepsis, SARS-CoV-2.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e514>
 Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e514>

Cómo citar: Kohn-Loncarica G, Fustiñana A, Díaz-Rubio F, Jaramillo-Bustamante JC, et al. Recomendaciones para el manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado temporalmente con COVID-19, en niños y adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):e514-e526.

INTRODUCCIÓN

Coronavirus Infectious Disease 19 (COVID-19) fue declarada pandemia en 2020.¹ Hasta el momento, ha tenido un bajo impacto en pediatría tanto en frecuencia como en gravedad, y se han reportado diversas presentaciones clínicas.²⁻⁹

Desde el mes de mayo, se han descrito casos clínicos en niños europeos previamente sanos, y se ha informado la aparición de un fenómeno asociado a COVID-19 caracterizado por una respuesta hiperinflamatoria.¹⁰⁻¹⁴ Este, denominado síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a COVID-19 (SIM-C), comparte características clínicas con la enfermedad de Kawasaki (EK), con el síndrome de shock tóxico (SST), con la sepsis, con el síndrome de activación macrofágica, con la linfocitosis hemofagocítica y también podría presentarse asociado a shock cardiogénico por miocarditis.¹⁵⁻²²

Actualmente, el SIM-C es una enfermedad infrecuente, solapada con otras entidades, que requiere una alta sospecha clínica para identificarlo oportunamente.¹⁰⁻²² Como la sepsis, presenta una respuesta inmune inadecuada a una infección que genera fallas en distintos sistemas y representa una importante amenaza a la vida.²³ En ambas situaciones, es esencial un alto nivel de suspicacia

Correspondencia:
 Dr. Guillermo Kohn-Loncarica:
gkohnloncarica@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses:
 Ninguno que declarar.

Recibido: 15-7-2020
 Aceptado: 22-7-2020

diagnóstica y su manejo podría requerir intervenciones de sostén vital avanzadas rápidas y oportunas en el contexto adecuado. El pronóstico actual del SIM-C es bueno, con reportes de baja mortalidad, aunque su reconocimiento tardío podría empeorar los resultados.¹⁰⁻²²

Aunque la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (*Surviving Sepsis Campaign –SSC–*), recientemente, ha actualizado las guías de práctica clínica (GPC) para el soporte hemodinámico del shock séptico (ShS) en pediatría, escasos artículos abordan el manejo inicial del SIM-C.^{5,24-27} Gobiernos como el de la Argentina lo han incorporado como criterio diagnóstico de COVID-19, lo que sugiere la necesidad de proporcionar estrategias de atención a los proveedores de atención médica.^{5,28}

En 2019, en *Archivos Argentinos de Pediatría*, se publicaron las actualizaciones del manejo inicial del ShS pediátrico y se propusieron “paquetes de medidas” para su abordaje.^{29,30} Se destaca la necesidad de construir guías de práctica institucionales (GPI) elaboradas por todo el equipo de salud (emergencias, internación, cuidados críticos, farmacia, laboratorio, hemoterapia, profesionales del nivel

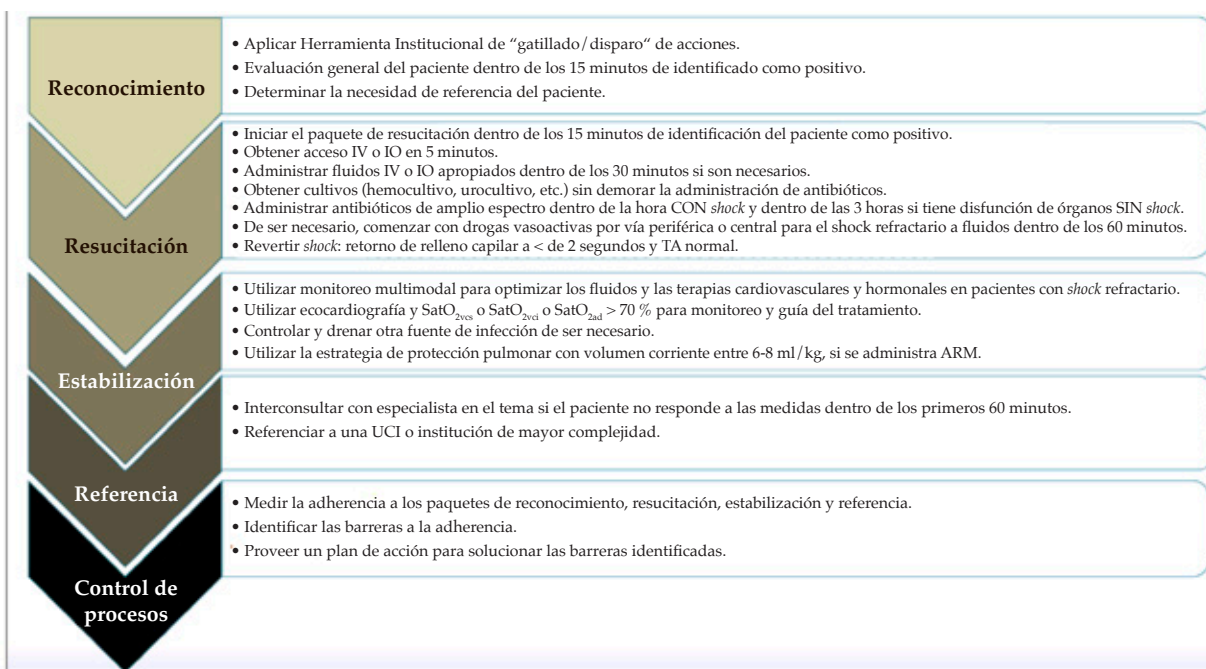
prehospitalario y de atención primaria de la salud, entre otros) para coordinar un diagnóstico y tratamiento sensible al tiempo, en la que son protagonistas el contexto y el trabajo conjunto.²⁹

Nuestro objetivo es, con la información disponible hasta el momento, proponer recomendaciones para la construcción de paquetes de medidas institucionales (detección temprana, tratamiento, estabilización, referencia y análisis de los procesos) para el manejo inicial del SIM-C, destinadas a mejorar la calidad de atención de los niños con esta enfermedad.

PAQUETES DE MEDIDAS

Los “paquetes de medidas de cuidados del paciente” (*patient care bundles*) son acciones diagnósticas/terapéuticas para abordar y controlar mejor los procesos médicos.³¹ Contienen prácticas basadas en diferentes niveles de evidencia, relacionadas con un proceso asistencial, que, al ser desarrolladas colectivamente, logran un resultado sinérgico que mejora la atención (*Figura 1*). Se propusieron cinco paquetes: detección temprana, reanimación inmediata y sensible en el tiempo, estabilización, referencia

FIGURA 1. Paquetes de medidas en el síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a COVID-19 y sus elementos para reconocimiento, reanimación o resucitación, estabilización, referencia y medición de los procesos (tomado de Kohn Loncarica y cols. y modificado por los autores)³⁰



IV: intravenoso; IO: intraóseo; TA: tensión arterial; $\text{SatO}_{2\text{vcs}}$: saturación de oxígeno en vena cava superior; $\text{SatO}_{2\text{vci}}$: saturación de oxígeno en vena cava inferior; $\text{SatO}_{2\text{ad}}$: saturación de oxígeno en aurícula derecha; ARM: asistencia respiratoria mecánica.

oportuna con intervención de profesionales idóneos ante una inadecuada respuesta al tratamiento y la medición de los procesos con correcciones de lo realizado.^{5,29,32,33} En el SIM-C, es pertinente la participación de pediatras especialistas en Emergencias, Cuidados Críticos, Medicina Interna, Infectología, Inmunología y Reumatología.^{5,29}

Se sugiere la aplicación de un protocolo de tratamiento guiado por metas (TGM) en el SIM-C por la evidencia de su aplicación en el ShS en pediatría, a pesar de las críticas en adultos.³⁴⁻³⁹ Pero su uso riguroso en todos los pacientes y en todas las instituciones por igual no siempre obtiene resultados similares, probablemente, por no involucrar a quienes toman las decisiones cerca del paciente.⁴⁰⁻⁴³ Así, es indispensable desarrollar una GPI acorde a los recursos disponibles en cada centro y la necesaria participación de todo el equipo sanitario.²⁹

PAQUETE DE RECONOCIMIENTO

La detección precoz del SIM-C es fundamental para el tratamiento óptimo sensible al tiempo; por ello, es esencial visibilizar sus criterios clínicos. El SIM-C se caracteriza por una respuesta inflamatoria continua y progresiva. Ha recibido varios nombres, como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a COVID-19 (*paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19*; PIMS-TC, por sus siglas en inglés) y SIM-C, más estricto, específico y el adoptado en esta revisión.^{15,16,44} Al igual que en otras entidades evolutivas, dinámicas y con límites imprecisos, la utilización de criterios clínicos rígidos podría entorpecer su reconocimiento inicial.⁴⁵⁻⁴⁷

La definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye a niños de 0 a 19 años con fiebre persistente (> 3 días) asociada a manifestaciones clínicas en dos o más

TABLA 1. Edad, manifestaciones clínicas y evolución del síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente relacionado con COVID-19 acorde a distintas publicaciones^{13-15,20,21}

		Publicaciones (países donde se incluyeron los pacientes)					
		Belhadjer y cols. (Francia y Suiza) n = 35	Verdoni y cols. (Italia) n = 10	González-Dambrauskas y cols. (Italia, España, Chile, Colombia, EE. UU.) ^a n = 17	Duffort y cols. (EE. UU.) ^b n = 99	Feldstein y cols. (EE. UU.) n = 186	Davies y cols. (Reino Unido) n = 78
Aspectos clínicos	Mediana de la edad, en años	10	7,5	4	0-5 años = 31 pac. 6-12 años = 42 pac. 13-20 años = 26 pac.	8,3	11
	Fiebre (%)	100	100	76	100	100	100
	Inyección conjuntival (%)	NR	20	NR	56	55	29
	Compromiso cutáneo (%)	57	80	0	62	74	45
	Compromiso gastrointestinal (%)	83	60	35	79	92	90
	Compromiso cardíaco (%)	80	60	24	53	80	87
	Compromiso respiratorio (%)	65	NR	35	40	70	85
Compromiso neurológico (%)	31	40	17	30	6	NR	
	Fallecidos (%)	0	0	6	2	2	2,6

Pac. = se señala la cantidad de pacientes del grupo porque no se indica la mediana en el grupo.

NR: no hay referencia en el reporte.

El porcentaje (%) señalado es la presentación de cada uno de los signos y síntomas en cada una de las series.

^a Son datos de pacientes con COVID-19 en la UCIP, y es la única publicación hasta la actualidad con pacientes de Latinoamérica.

^b No informa mediana de edad, sino distribución por grupos etarios.

FIGURA 2. Variables clínicas y de laboratorio en relación con la edad y con las presentaciones clínicas

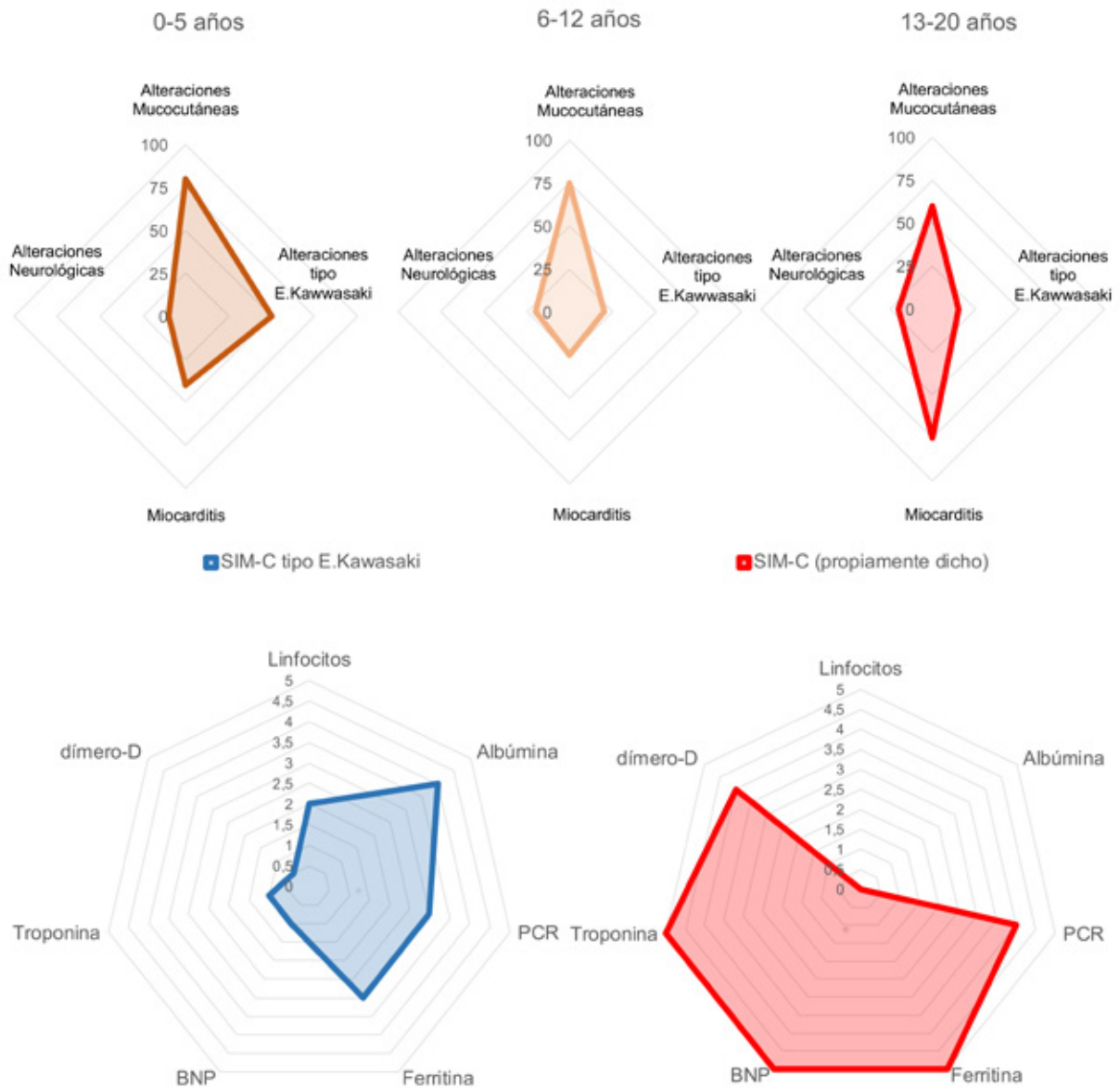


Gráfico de radar elaborado sobre la base de observaciones personales de Franco Díaz en Chile. En este, la magnitud de cada radio representa el valor de cada una de las variables.

A. Manifestaciones clínicas en pacientes entre 0 y 5 años. Se observa un predominio de las manifestaciones mucocutáneas y las variables de la enfermedad de Kawasaki o Kawasaki atípico.

B. Manifestaciones clínicas en pacientes de entre 6 y 12 años. Aún se observa predominio de manifestaciones cutáneas, aunque las manifestaciones neurológicas y las miocarditis comienzan a ser mayores que en A.

C. Manifestaciones clínicas en pacientes de entre 13 y 20 años. Predomina la miocarditis y las manifestaciones neurológicas, no así las mucocutáneas.

D. Variables bioquímicas en los pacientes con SARS-CoV-2 positivos y cuadro clínico parecido a enfermedad de Kawasaki, en una escala de 1 (menos probable de suceder) a 5 (más probable de suceder). Predomina el aumento de PCR y ferritina, con alteraciones en la albúmina y los linfocitos.

E. Variables bioquímicas en los pacientes con SARS-CoV-2 positivos y cuadro clínico de SIM-C, en una escala de 1 (menos probable de suceder) a 5 (más probable de suceder). Predomina el gran aumento de troponina, BNP, ferritina, PCR y dímero-D, y menos de linfocitos y alteraciones de albúmina.

EK: enfermedad de Kawasaki; EKa: enfermedad de Kawasaki atípica; SIM-C: síndrome inflamatorio sistémico asociado a COVID-19; PCR: proteína C reactiva.

sistemas (mucocutáneo, circulatorio, cardíaco, hematológico y gastrointestinal); marcadores elevados de inflamación y ninguna otra causa microbiana obvia; con evidencia de COVID-19

(por reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa *reverse transcription polymerase chain reaction*; *rtPCR*, por sus siglas en inglés-, prueba de antígeno o serología positiva) o

TABLA 2. Hallazgos de laboratorio acordes a distintas publicaciones^{13-15,20,21}

		Publicaciones (países donde se incluyeron los pacientes)					
		Belhadjer y cols. (Francia y Suiza) n = 35	Verdoni y cols. (Italia) n = 10	González-Dambrasuskas y cols. (Italia, España, Chile, Colombia, EE. UU.) ^a n = 17	Duffort y cols. (EE. UU.) ^b n = 99	Feldstein y cols. (EE. UU.) ^c n = 186	Davies y cols. (Reino Unido) n = 78
Aspectos de laboratorio	Neutrófilos Mayor valor x 10 ³ /ml (RIC) % = pacientes con neutrofilia en la serie	13 (8-19)	84,5 %	NR	0 %	68 %	NR
	Linfocitos Mayor valor x 10 ³ /ml (RIC) [DE] % = pacientes con linfopenia en la serie	NR	0-86 [0,4]	47 %	66 %	80 %	0,80 (0,41-1,1)
	Plaquetas Mayor valor x 10 ³ /ml (RIC) % = pacientes con plaquetopenia en la serie	NR	130	NR	155 (105-233) 11 %	133 (88-235) 55 %	151 (93-208)
	PCR Mayor valor en mg/dl (RIC) [DE] % = pacientes sobre el punto de corte	24,1 (15,0-31,1)	25 [15,3]	76 %	21,9 (15,0-30,0) 100 %	17,8 (12,8-25,9) 91 %	25,1 (19,2-30,7)
	Ferritina Mayor valor en ng/dl (RIC) [DE] % = pacientes sobre el punto de corte	NR	1176 [1032]	41 %	522 (305-820) 75 %	639 (332,7-1178,2) 61 %	958 (516-1554)
	Procalcitonina Mayor valor en ng/dl (RIC) % = pacientes sobre el punto de corte	36 (8-99)	NR	35 %	6,2 (2,2-19,7) 92 %	NR	NR
	Troponina Mayor valor en ng/l (RIC) [DE] % = pacientes sobre el punto de corte	347 (186-1267)	1004 [1862]	25 %	71 %	50 %	167 (41-1112)
	Pro-BNP Mayor valor en pg/ml (RIC) [DE] % = pacientes sobre el punto de corte	5743 (2648-11909)	1255 [929]	NR	90 %	1194,7 (390,8-4833) 73 %	NR
	Dímero-D Mayor valor en ng/ml (RIC) [DE] % = pacientes sobre el punto de corte	5284 (4069-9095)	3798 [1318]	41 %	2400 (1200-3700) 91 %	4090 (2240-8404,5) 67 %	3750 (2106-6958)
	Fibrinógeno Mayor valor en mg/dl (RIC) [DE] % = pacientes sobre el punto de corte	0	621 [182]	NR	624 (506-764) 86 %	80 %	NR

RIC: rango intercuartilo; DE: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva; pro-BNP: pro-péptido natriurético cerebral. Datos expresados según lo referido en las publicaciones: % (n/N), acorde a los pacientes por encima del punto de corte. Puntos de corte:

^a Puntos de corte: linfopenia < 1000 (1 x 10³)/ml; PCR: > 0,2 mg/l; ferritina: > 200 ng/ml; procalcitonina: 2 ng/dl; dímero-D: > 500 ng/ml; ferritina: > 300 ng/ml.

^b Puntos de corte de estudio de Duffort: linfopenia < 2,5 % (< 1 mes)/< 4,0 % (1-12 meses)/< 3,0 % (1-2 años)/< 2,0 % (2-4 años)/< 1,5 % (4-10 años)/< 1,2 % (10-16 años)/< 1,0 % (> 16 años); plaquetopenia: < 80000;

PCR (proteína C reactiva): ≥ 3 mg/dl, ferritina: > 300 ng/ml; procalcitonina: 0,5 ng/dl; pro-BNP: > 1121 pg/ml (1 mes-1 año)/675 pg/ml (1-2 años)/391 pg/ml (2-14 años)/363 pg/ml (> 14 años); dímero-D: > 550 ng/ml; fibrinógeno: > 400 mg/dl.

^c Puntos de corte de estudio de Feldstein: plaquetopenia < 150000; PCR (proteína C reactiva): ≥ 3 mg/dl; ferritina: > 500 ng/ml; pro-BNP: > 400 pg/ml; dímero-D: > 3000 ng/ml; fibrinógeno: > 400 mg/dl; NR: no hay referencia en el reporte.

contacto con pacientes con COVID-19. En algunos casos, solo la sospecha clínica sería válida para asumir el cuadro como SIM-C.¹⁶

Publicaciones recientes describieron las características clínicas del SIM-C (se recomiendan sus lecturas para un informe más amplio) (Tabla 1).^{5,10-22} Se reportaron casos en todas las edades pediátricas y todas las etnias, a pesar de informes iniciales de mayor incidencia en afrodescendientes e hispanos.^{5,10-22} La mayoría señala un predominio entre los 6 y los 12 años, aunque el *Critical Coronavirus and Kids Epidemiologic Study –CAKE–* reportó una mediana de 4 años en los pacientes con COVID-19 internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).¹⁸ Los signos clínicos iniciales son fiebre alta y persistente > 3 días, lesiones cutáneas maculopapulares similares a EK, síntomas digestivos (náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal) y afectación miocárdica.^{5,10-22} Cuando el *shock* está presente, no se diferencia clínicamente del ShS.^{23-26,28,29} La afectación cardíaca, presente en un alto porcentaje de pacientes, incluye la disfunción miocárdica, aneurismas de las arterias coronarias, pericarditis, arritmias, *shock* refractario y/o elevación de biomarcadores cardíacos, como la troponina I o del péptido natriurético cerebral, aun sin compromiso cardíaco importante.^{10,19,22,48-50}

CAKE reportó una menor frecuencia de compromiso cardíaco que otros estudios europeos¹⁸ que señalan, probablemente, fenotipos de la misma enfermedad. Duffort y cols.¹⁹ y Franco Díaz (comunicación personal sobre pacientes con SIM-C en Chile) señalaron que la presencia de signos clínicos y de laboratorio variaba con la edad. La afección cutánea y los signos semejantes predominarían en pacientes de 0 a 5 años, mientras que la miocarditis y los síntomas neurológicos, en aquellos de 13 a 20 años¹⁹ (Figura 2).

Los hallazgos más frecuentes en el laboratorio son leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, anemia y trombocitopenia.² Los biomarcadores inflamatorios se encuentran elevados (proteína C reactiva –PCR–, procalcitonina, ferritina sérica, interleuquina 1 e interleuquina 6) (Tabla 2). Como en la sepsis, la elevación simultánea de PCR y ferritina se asocian a fenotipos de peores evoluciones.^{5,10-22,24-27,51}

En el SIM-C, existe un estado procoagulante evidenciado por diferentes alteraciones bioquímicas. Si bien la coagulopatía inducida

por el COVID-19 comparte características con otras, es probable que sea una nueva variedad.⁵² A pesar del valor elevado de dímero-D, en el inicio, hay aumento del fibrinógeno, lo que señala una respuesta predominantemente inflamatoria (endotelitis) más que una coagulopatía de consumo.^{20,21,52} Como el ácido hialurónico sérico, componente clave del glucocálix, está más elevado durante la infancia, el endotelio podría estar más protegido, con menor probabilidad de un estado hipercoagulable.^{53,54}

Si hay una baja sospecha clínica de SIM-C, se propone solicitar el recuento de glóbulos blancos (RGB) con fórmula diferencial, además del recuento de plaquetas, PCR o la eritrosedimentación. Si la sospecha es fuerte o se confirma el SIM-C, sería pertinente solicitar estudios más extensos: ferritina, procalcitonina, troponina, dímero-D, estudios de coagulación, transaminasas y lactato deshidrogenasa.²⁴⁻²⁷

La aparición de casos de 4 a 6 semanas después de los picos regionales de la pandemia y de pacientes con *rtPCR* negativos con serología positiva (inmunoglobulina G –IgG– o inmunoglobulina M –IgM– para *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 –SARS-CoV-2–*) respalda la hipótesis sobre un proceso inflamatorio posinfeccioso relacionado con COVID-19.¹⁰⁻²²

Por lo inespecífico de los signos y síntomas y sus diferentes presentaciones, en contexto de pandemia y de acuerdo con la epidemiología local, en un paciente con un cuadro sospechoso, se debería pensar lo siguiente: “¿Podría ser SIM-C?”.³³ Se propone que aquellos con cuadros sugestivos, pero con estudios de laboratorio normales, reciban instrucciones específicas al egreso y sean controlados las siguientes 24-72 h en forma presencial o por telemedicina.²⁵ Para el abordaje inicial del SIM-C, se ha modificado el esquema de los “seis pasos para la sepsis pediátrica”, del Grupo de Sepsis Pediátrica del Reino Unido⁵⁵ (Figura 3).

PAQUETE DE REANIMACIÓN

Generalidades

Como en el ShS, la reanimación está dirigida a corregir las alteraciones hemodinámicas y metabólicas.^{30,31,56} Previamente, se deben considerar los recursos locales, para que las recomendaciones no fracasen al sugerir elementos que no estuvieran disponibles (como pruebas de laboratorio, métodos de monitoreo u opciones de tratamiento) (Figura 4).⁵⁷

Monitoreo

La carencia de monitoreo hemodinámico invasivo no justifica el retraso del tratamiento. El monitoreo no invasivo incluye el electrocardiograma continuo y la medición

de la frecuencia respiratoria (FR), frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial (TA), índice de shock (IS), saturación de oxígeno (SatO₂), flujo urinario (FU), temperatura rectal o axilar.^{30,31} De estar disponible, se aconseja utilizar variables

FIGURA 3. Seis pasos de la atención inicial del síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente relacionado con COVID-19 (sepsis)

Seis Pasos del SIM-C (Sepsis)

USE EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL

• Niños/as y adolescentes de 0 a 19 años de edad con fiebre > 24 horas (puede incluir pacientes de hasta 21 años):
 => Si un niño/a tiene al menos shock/choque o disfunción miocárdica
MÁS
 => 2 o más características clínicas * o epidemiológicas de SIM-C
 => o temperatura corporal >38 ° C por > 24 hs, sin fuente definitiva
 * Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies), linfadenopatía, características de pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias, coagulopatía, problemas gastrointestinales (diarrea, vómitos o dolor abdominal), conocidos o sospecha de exposición a COVID o prueba positiva, marcadores elevados de inflamación (PCR, etc)

Aplique un alto índice de sospecha en niños con enfermedades crónicas o inmunocomprometidos

PIENSE: Tiempo
 ¿Podría este niño tener SIM-C? (mire definición de caso) *
 Solicite una consulta con un pediatra experimentado o un emergentólogo o intensivista pediátrico Firma

Si está **muy seguro** de que es SIM-C,
 Responda con los Seis Pasos del SIM-C:

Tiempo Firma

Altamente seguro/a que NO es SIM-C o no está seguro/a

Complete todo DENTRO de una hora Tiempo Firma

1. Dar Oxígeno (Títule según necesidad: CNAF o VNI o VMI)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. Obtener un acceso EV/IO y análisis de sangre más test clínicos	<input type="text"/>	<input type="text"/>

a. **General:** Cultivos (sangre, orina, etc), EAB, Rcto de G.B. c/fórmula, lactato, Proteína C-Reactiva, TP/KPTT
 b. **Deseable si se puede:** ferritina, LDH, CPK, troponina, NT-ProBNP, dímero-D, fibrinógeno, procalcitonina
 c. **Otros Exámenes Complementarios:** hisopado nasal COVID, Rx de tótax, ECG, ecocardiografía y serologías.

3. Considere dar antibióticos EV/IO	<input type="text"/>	<input type="text"/>
--	----------------------	----------------------

a. Considere antibióticos de amplio espectro acorde a normativas locales (por ej Ceftriaxona o Vamcomicina)

4. Considere la administración de fluidos	<input type="text"/>	<input type="text"/>
--	----------------------	----------------------

Sistemas de Salud CON UCIP:
 a. Perusión anormal **CON/SIN** hipotensión: aportar fluidos en bolo de a 10-20 ml/kg hasta 40 ml/kg
Sistemas de Salud SIN UCIP
 a. Perusión anormal **SIN** hipotensión: Comenzar con líquidos de mantenimiento
 b. Perusión anormal **CON** hipotensión y **SIN** signos de sobrecarga de fluidos, aportar fluidos en bolos, 10-20 mL/kg hasta 40 ml/kg.
 c. Sea CAUTO. Controle los signos de sobrecarga de fluidos (rales, crepitaciones y hepatomegalia)

5. Interconsulta con pediatra o especialista pediátrico (infectólogo, cardiólogo, intensivista o emergentólogo)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
--	----------------------	----------------------

6. Considere administración de inotrópicos y monitoreo múltiple	<input type="text"/>	<input type="text"/>
--	----------------------	----------------------

Controle la función cardíaca y luego decida:
 CON compromiso cardíaco títule inotrópicos (adrenalina, milirina, dopamina, levosimendan)
 SIN compromiso cardíaco la norepinefrina es la droga de primera línea

Use su juicio clínico: Los pacientes con sospecha de SIM-C pueden tener otras entidades.
 Investigue Enfermedad de Kawasaki o Sepsis Bacteriana o Síndrome de Shock Tóxico

NO SIM-C	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
No seguro/a	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

Revisar a los 60 minutos

NO SIM-C	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
SIM-C	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Comenzar con los Seis Pasos del SIM-C			
No seguro/a	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

Revisar a los 60 minutos

NO SIM-C	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
SIM-C	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Comenzar con los Seis Pasos del SIM-C			
No seguro/a	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

Revisar a los 60 minutos

Traducido y modificado por los autores Tong J, Plunkett A, Daniels R. G218(P) The Paediatric sepsis 6 initiative. Arch Dis Child. 2014;99(S1):A93.

EV: endovenoso; IO: intraóseo; ECG: electrocardiograma.

hemodinámicas avanzadas, además de las clínicas, para guiar la reanimación (TA invasiva continua, presión venosa central –PVC– y la SatO_2 de la vena cava superior – $\text{SatO}_{2\text{vcs}}$ –). La meta de $\text{SatO}_{2\text{vcs}}$ es $> 70\%$; el valor encontrado en la vena cava inferior ($\text{SatO}_{2\text{vci}}$) o en la aurícula derecha ($\text{SatO}_{2\text{ad}}$) también es válido.^{24-27,30,31,39,58,59} Aunque no hay evidencia para recomendar la medición de la presión de perfusión tisular/abdominal (PPT/PPA), algunos expertos señalan como meta TA media (TAM) entre el percentil 5 y el 50 para la edad, y otros, una TAM mayor del percentil 50.^{24,27} Si las variables como estado mental, perfusión, diuresis y lactato mejoran, se podría tolerar una TA más baja.^{24,60} En el área de Emergencias, resulta práctico utilizar el IS (FC/TAS –TA sistólica–), disminuyendo la FC y subiendo la TAS.^{61,62}

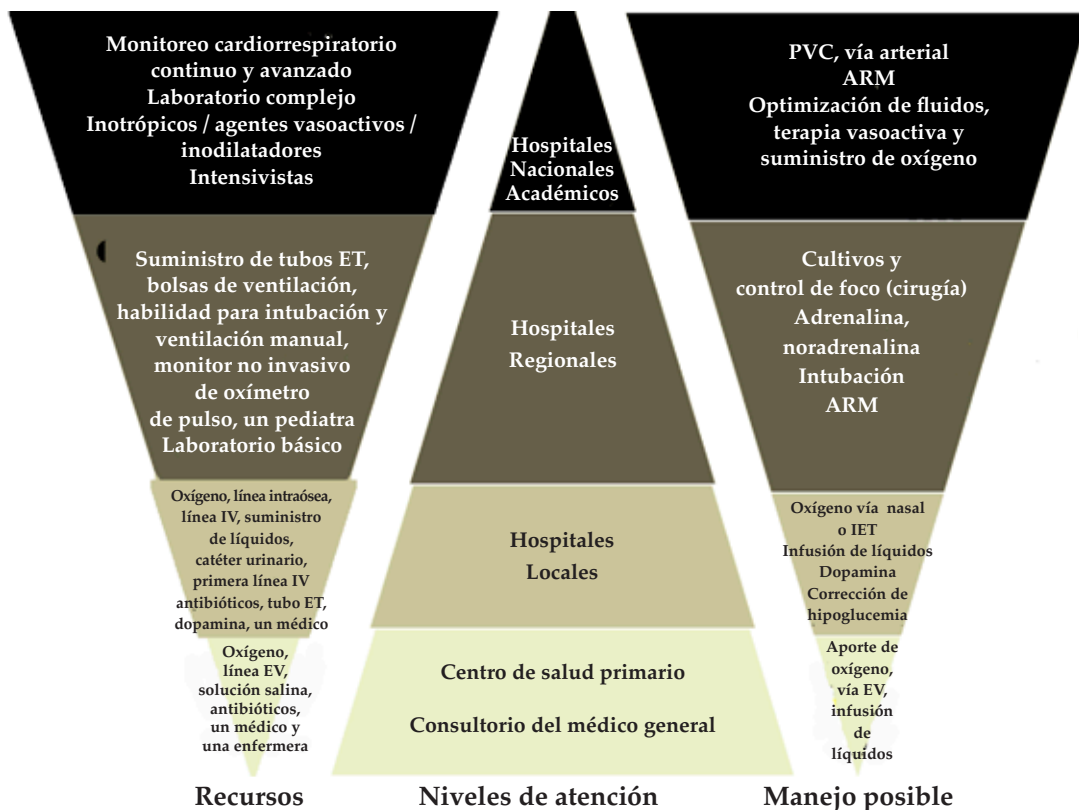
Amerita realizar una ecocardiografía para monitorear la función miocárdica por la posibilidad de disfunción cardíaca por hipertensión pulmonar (relacionada con el síndrome de dificultad respiratoria aguda –SDRA–, con la ventilación mecánica invasiva –VMI– o con tromboembolismo pulmonar), por

miocarditis y la probabilidad de aneurismas de las coronarias (puntaje Z ajustado por superficie corporal $> 2,5$).^{50,63-65} Además, permite evaluar la hipovolemia al observar una vena cava inferior con variación mínima de su diámetro a lo largo del ciclo respiratorio.⁶³ Esto posibilita revertir más rápidamente el *shock*, menor sobrecarga de fluidos, menor tiempo de internación y menor mortalidad en comparación con aquellos sin ecocardiografía.⁶⁴ La SSC sugiere utilizar la tendencia de los niveles de lactato, más que su valor inicial, como complemento de la evaluación clínica.²⁴

Metas

Las metas no difieren de las señaladas en el ShS: obtener una vía aérea permeable con adecuada oxigenación y ventilación, normalizar la FC para la edad, los pulsos distales y centrales, el relleno capilar, la temperatura de la piel, el sensorio y optimizar el FU.³⁰ Alcanzar estas metas utilizando tratamientos escalonados redujo el 40% de la mortalidad por ShS pediátrico.³⁷

FIGURA 4. Niveles de atención, recursos y manejo posible (modificado y traducido del original)⁵⁵



IV: intravenoso; IO: intraóseo; ET: endotraqueal; PVC: presión venosa central; ARM: asistencia respiratoria mecánica

Tratamiento

- a. Oxigenoterapia: La administración de oxígeno (O_2) suplementario debe ser acorde al nivel de requerimiento basado en la hipoxemia y el trabajo respiratorio.²⁴⁻²⁷ Por el riesgo del aerosol de partículas virales, se deben utilizar estrictamente las medidas de protección personal y, de disponerse, habitaciones de aislamiento. Se sugiere comenzar con una cánula nasal de bajo flujo cuando las saturaciones de oxígeno (SpO_2) sean $< 90\%$ y escalar, según las necesidades, a una cánula nasal de alto flujo (CNAF), luego a ventilación con presión positiva no invasiva (VPPNI), presión positiva continua en la vía aérea (*continuous positive airway pressure*; C-PAP, por sus siglas en inglés) o presión positiva de dos niveles (*bilevel positive airway pressure*; BiPAP, por sus siglas en inglés) y luego a VMI.^{27,66,67} Se debe evitar tanto la hipoxemia como la hiperoxia.⁶⁸
- b. Fluidos: Las recomendaciones sobre accesos vasculares son iguales a las del ShS.^{24-27,30,33} Los pacientes con SIM-C pueden presentar hipovolemia por las pérdidas gastrointestinales previas a la consulta, pero también, frecuentemente, tienen disfunción cardíaca. Se propone una estrategia de administración de fluidos “adecuada” a cada paciente y a los recursos disponibles:^{24,27}
 - b.1. En los sistemas de atención médica con disponibilidad de UCIP (con personal y equipo para el manejo avanzado de las vías aéreas y administración de drogas vasoactivas), se deben administrar soluciones cristaloides balanceadas (Ringer lactato) hasta 40-60 ml/kg (10-20 ml/kg por bolo) durante la primera hora, titularse según los marcadores clínicos de gasto cardíaco e interrumpirse si se desarrollan signos de sobrecarga de líquidos.^{24,27}
 - b.2. Si no hay acceso a la UCIP y el paciente tiene hipotensión arterial, se deben administrar las soluciones cristaloides disponibles (balanceadas o no balanceadas) hasta 40 ml/kg en bolo (10-20 ml/kg por bolo) durante la primera hora, titularse según los marcadores clínicos de gasto cardíaco e interrumpirse al aparecer los signos de sobrecarga.^{24,27}
 - b.3. Si no hay acceso a la UCIP y el paciente no tiene hipotensión arterial (*shock* compensado), se deben administrar fluidos de mantenimiento evitando el bolo, ya que empeora el resultado.^{24,27} Algunas GPC sugieren administrar los fluidos en 15 minutos, pero existe evidencia creciente sobre el riesgo de esta forma de administración y, en la práctica, es difícil de alcanzar.^{69,70} Por ello, un tiempo cercano a los 30 minutos podría ser una meta más razonable.³⁰
- c. Drogas vasoactivas: Si no hay respuesta a los fluidos o ante la presencia de *shock* cardiogénico, debe iniciarse la infusión de drogas vasoactivas tanto por acceso venoso periférico (AVP) (en forma diluida),²⁴ intraóseo o por un catéter venoso central (CVC).^{24-27,30} El patrón hemodinámico más frecuente en el SIM-C es el *shock* caliente; sin embargo, en algunos, predomina la disfunción contráctil. Por lo tanto, se propone el uso inicial de noradrenalina o adrenalina de acuerdo con el perfil hemodinámico del paciente. También se ha reportado el uso de dopamina, milrinona, levosimendán o vasopresina.^{10-22,24-27,30}
- d. Terapia con antibióticos: A pesar de ser una entidad viral, en la práctica, resulta muy difícil distinguir el SIM-C del ShS o el SST. Se sugiere utilizar, en el inicio, uno o más antibióticos empíricamente para cubrir todos los patógenos probables (sobre todo, estafilococo y estreptococo) y adecuarlos una vez identificado el germen.²⁴ Estos deben ser administrados lo antes posible, idealmente, dentro de la primera hora.^{24,27} Es importante obtener antes hemocultivos, aunque no se debería retrasar la administración del antibiótico.^{24,27} Los focos infecciosos deberían ser controlados lo antes posible.^{24,27}
- e. Terapia antiviral: No hay evidencias suficientes para recomendar terapias farmacológicas para pacientes pediátricos con SARS-CoV-2. Se propone decidir su uso junto con un equipo multiprofesional.⁷¹

PAQUETE DE ESTABILIZACIÓN (generalmente, luego de los 60 minutos)

La inadecuada respuesta a las primeras medidas de reanimación requiere un monitoreo invasivo y tratamientos pertinentes a las UCIP que, si bien exceden los objetivos de este trabajo, merecen algunas consideraciones.

Monitoreo

Se debe completar el monitoreo inicial y, de disponerse, agregar la medición del gasto cardíaco. Se sugiere monitorear y tratar la aparición del síndrome compartimental, neumotórax y/o arritmias cardíacas por la

probable miocarditis, así como mantener una glucemia < 180 mg/dl.²⁴

Metas

Continuar con las mismas metas y agregar la optimización de la VMI.

Terapia inmunomoduladora

Su indicación debe realizarse con un abordaje multidisciplinario por la escasa evidencia.^{25-27,71} En pacientes graves, podría administrarse antes de completar los estudios confirmatorios de SIM-C; no así en aquellos sin compromiso de vida.^{27,71}

La dosis de inmunoglobulina endovenosa (IGEV) recomendada es de 1-2 g/kg para los casos de moderados a graves (aquellos con compromiso miocárdico, *shock* persistente o altas dosis de vasopresores), y se necesitan, a veces, dos series de IGEV.^{19,20,27,71} Puede considerarse el uso de metilprednisolona en dosis de bajas a moderadas en todos los casos de SIM-C; sin embargo, en presencia de *shock* o elevadas dosis de vasopresores, pueden indicarse altas dosis en pulso.^{27,71}

En caso de ser refractario a la IGEV o a los corticoides, es necesario consultar con personal con experiencia en el uso de terapias biológicas antiinflamatorias, como anakinra y tocilizumab.⁷² Sin embargo, es excepcional su uso, al no estar definidas en pediatría sus indicaciones y los perfiles de seguridad.

Aspectos hematológicos

En pediatría, no se reportan las tasas de trombosis de los adultos y se recomienda documentar la trombosis además de un manejo multidisciplinario.^{10-22,73-76}

- a. Con riesgo leve de trombosis venosa (TV) (con CVC o periféricos permanentes o gravemente enfermos sin estado hiperinflamatorio y sin riesgo de trombosis), se debe considerar enoxaparina subcutánea para conseguir el nivel de factor anti-X de 0,3-0,5 u/ml:²⁷
 - < 2 meses: 0,75 mg/kg/dosis c/12 h
 - > 2 meses: 0,5 mg/kg/dosis c/12 h
- b. Con alto riesgo de TV (estado crítico, hiperinflamatorio –PCR > 150 mg/l, dímero-D > 1500 ng/ml, IL-6 > 100 pg/ml, ferritina > 500 ng/ml–, antecedentes de eventos tromboembólicos, fracción de eyección de ecocardiograma inferior al 35 %), se debe considerar enoxaparina subcutánea, para conseguir un nivel de factor anti-X de 0,5-1 u/ml:²⁷
 - < 2 meses: 1,5 mg/kg/dosis c/12 h

> 2 meses: 1 mg/kg/dosis c/12 h

En pacientes con trombocitosis (> 450 000 u/l) o criterios de EK “like”, se sugiere administrar aspirina: 3-5 mg/kg/día (máximo de 81 mg/día).⁷²

Se desaconseja transfundir plaquetas si el paciente no presenta un sangrado activo, aun con anormalidades del recuento plaquetario. La transfusión de glóbulos rojos se indica con un nivel de hemoglobina < 7 g/dl y si está hemodinámicamente estable. No hay una recomendación clara respecto al valor de hemoglobina en pacientes inestables.²⁴

PAQUETE DE REFERENCIA

Los equipos especializados en pacientes críticos redujeron la mortalidad y mejoraron la evolución del ShS, lo que destacó la consulta a personal entrenado para un tratamiento adecuado y oportuno del SIM-C.⁷⁷ Una nueva modalidad, la teleasistencia (consulta a distancia mediante medios informáticos: celulares, computadoras, etc.) permite la consulta de un experto en forma virtual y a distancia.⁷⁸⁻⁸³

PAQUETE DE MEDICIÓN DE RESULTADOS

La implementación de este paquete permite mejoras en los procesos de cuidado.^{41-43,84} Los puntos para medir sugeridos son adherencia a los paquetes de medidas, logro de metas establecidas, descripción de barreras, efectos indeseados hallados, adherencia para administrar los antibióticos a tiempo.³⁰

CONCLUSIÓN

El SIM-C es una nueva forma del COVID-19 en niños y adolescentes de la cual aún resta mucho por estudiarse. Su baja prevalencia no anula la necesidad de conocer su diagnóstico y tratamiento, debido a que algunos pacientes con COVID-19 con escasos síntomas podrían deteriorarse rápidamente. Sus manifestaciones clínicas, laboratorio y curso natural cumplen con los criterios de sepsis de etiología viral con disfunción orgánica y, por lo tanto, su abordaje inicial debería ser muy similar. ■

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Geneva: WHO, Council for International Classification of Diseases (ICD). [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
2. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, et al.

- COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020. [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/eclinm/PIIS2589-5370\(20\)30177-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/eclinm/PIIS2589-5370(20)30177-2.pdf).
3. Qiu H, Wu J, Hong L, Lou Y, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):689-96.
 4. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman D, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr*. 2020;223:14-9.e2.
 5. International Pediatric Association, UNICEF. Epidemiology, Spectrum, and Impact of COVID-19 on Children, Adolescents, and Pregnant Women. [Consulta: 10 de julio de 2020] Disponible en: <https://ipa-world.org/society-resources/code/images/x5f7u8p3T41e.pdf>.
 6. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020. [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf>.
 7. Centers for Disease Control and Prevention –CDC– COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, Febrero 12-Abril 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422-6.
 8. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-5.
 9. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383(2):187-90.
 10. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-8.
 11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. Mayo 15 2020. Estocolmo. 2020. [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf>.
 12. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/index.html>.
 13. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020. [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
 14. 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;39 (10239):1771-8.
 15. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
 16. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID 19 Scientific brief. Mayo 15 2020. [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
 17. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, et al. Severe COVID-19 in Children and Young Adults in the Washington, DC Metropolitan Region. *J Pediatr*. 2020;223:199-203.e1.
 18. González-Dambrauskas S, Vázquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, et al. Pediatric Critical Care and COVID19. *Pediatrics*. 2020;e20201766.
 19. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 march to 17 may 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(22):2001010.
 20. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal E, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2021756.
 21. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2021680.
 22. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;S2352-4642(20)30215-7.
 23. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
 24. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MS, 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.
 25. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Progress Pediatr Cardiol*. 2020. [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7244417/pdf/main.pdf>.
 26. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020;7(7):E69.
 27. Kache S, Chisti MJ, Gumbo F, Mupere E, et al. COVID-19 PICU guidelines: for high- and limited-resource settings. *Pediatr Res*. 2020. [Consulta: 10 de julio de 2020] Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41390-020-1053-9_reference.pdf.
 28. Ministerio de Salud de Argentina. Definición de caso COVID-19. Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-covid-19/definicion-de-caso>.
 29. Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (primera parte). *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):e14-23.
 30. Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (segunda parte). *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):e24-33.
 31. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and

- Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017;45(6):1061-93.
32. Wip C, Napolitano L. Bundles to prevent ventilator-associated pneumonia: how valuable are they? *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(2):159-66.
 33. National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: Recognition, Assessment and Early Management. 2016. [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/sepsis-recognition-diagnosisand-early-management-pdf-1837508256709>.
 34. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496-506.
 35. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato A, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683-93.
 36. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, et al. Trial of early, goal directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372(14):1301-11.
 37. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics.* 2003;112(4):793-9.
 38. Ventura AM, Shieh HH, Bouso A, Góes P, et al. Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. *Crit Care Med.* 2015;43(11):2292-302.
 39. De Oliveira CF, De Oliveira DS, Gottschald AF, Moura J, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 2008;34(6):1065-75.
 40. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, Hayes K, et al. Protocolized Treatment Is Associated With Decreased Organ Dysfunction in Pediatric Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(9):817-22.
 41. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, Graf J, et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics.* 2011;127(3):e758-66.
 42. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 2011;127(6):e1585-92.
 43. Paul R, Neuman M, Monuteaux MC, Melendez E. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. *Pediatrics* 2012;130(2):e273-80.
 44. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). 2020 [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
 45. Angus D, Seymour C, Coopersmith CM, Deutschman C, et al. Framework for the Development and Interpretation of Different Sepsis Definitions and Clinical Criteria. *Crit Care Med.* 2016;44(3):e113-21.
 46. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey K. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013;381(9868):774-5.
 47. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst F, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762-74.
 48. Tan W, Aboulhoshn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2020;309:70-7.
 49. Tunuguntla H, Jeewa A, Denfield SW. Acute Myocarditis and Pericarditis in Children. *Pediatr Rev.* 2019;40(1):14-25.
 50. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol.* 2020;1-11.
 51. Horvat C, Bell J, Kantawala S, Ku A, et al. C-Reactive protein and Ferritin Are Associated with Organ Dysfunction and Mortality in Hospitalized Children. *Clin Pediatr (Phila).* 2019;58(7):752-60.
 52. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin T, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020;24(1):360.
 53. Trivedi P, Cheeseman P, Mowat AP. Serum hyaluronic acid in healthy infants and children and its value as a marker of progressive hepatobiliary disease starting in infancy. *Clin Chim Acta.* 1993;215(1):29-39.
 54. Fernández-Sarmiento J, Salazar-Peláez LM, Carcillo JA. The Endothelial Glycocalyx: A Fundamental Determinant of Vascular Permeability in Sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(5):e291-300.
 55. Tong J, Plunkett A, Daniels R. G218(P) The Paediatric sepsis 6 initiative. *Arch Dis Child.* 2014;99(Suppl 1):A93.
 56. Jabornisky R, Mansur A. Shock. En Sociedad Argentina de Pediatría. *PRONAP* 2013;1:81-109.
 57. Kissoon N. Sepsis guideline implementation: benefits, pitfalls and possible solutions. *Crit Care.* 2014;18(2):207.
 58. Carcillo JA, Han K, Lin J, Orr R. Goal-Directed Management of Pediatric Shock in the Emergency Department. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2007;8(3):165-75.
 59. Han YY, Carcillo JA, Espinosa V, Kissoon N, et al. Quality improvement analysis of the global pediatric sepsis initiative registry. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(4 Suppl):15-6.
 60. Haque IU, Zaritsky AL. Analysis of the evidence for the lower limit of systolic and mean arterial pressure in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8(2):138-44.
 61. Yasaka Y, Khemani RG, Markovitz BP. Is Shock index associated with outcome in children with sepsis/septic shock? *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(8):e372-9.
 62. Berger T, Green J, Horeczko T, Hagar Y, et al. Shock index and early recognition of sepsis in the emergency department: pilot study. *West J Emerg Med.* 2013;14(2):168-74.
 63. Arya B, Kerstein D, Leu CS, Hayes D, et al. Echocardiographic assessment of right atrial pressure in a pediatric and young adult population. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(3):558-67.
 64. El-Nawawy AA, Abdelmohsen AM, Hassouna HM. Role of echocardiography in reducing shock reversal time in pediatric septic shock: a randomized controlled trial. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94(1):31-9.
 65. Sociedad Argentina de Pediatría; Sociedad Argentina de Cardiología. Enfermedad de Kawasaki: Consenso interdisciplinario e intersociedades (guía práctica clínica). Versión abreviada. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(4):385-90.
 66. World Health Organization. Oxygen therapy for children: a manual for health workers. Ginebra: WHO; 2016. [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-oxygen-therapy/en/.
 67. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. 2020. [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>.
 68. Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, Poulsen A, et al. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr.* 2002;48(6):335-9.

69. Kohn-Loncarica GA, Fustiñana AL, Jabornisky RM, Pavlichich S, et al. How Are Clinicians Treating Children With Sepsis in Emergency Departments in Latin America?: An International Multicenter Survey. *Pediatr Emerg Care*. 2019. [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: https://journals.lww.com/pec-online/Abstract/9000/How_Are_Clinicians_Treating_Children_With_Sepsis.98136.aspx.
70. Sankar J, Ismail J, Sankar MJ, Suresh CP, et al. Fluid Bolus Over 15-20 Versus 5-10 Minutes Each in the First Hour of Resuscitation in Children With Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(10):e435-45.
71. Calvo C, García López-Hortelano M, De Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, et al. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. *An Pediatr (Barc)*. 2020;92(4):241.e1-11.
72. American College of Rheumatology. Clinical Guidance for Pediatric Patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in covid-19. 2020. [Consulta: 10 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>.
73. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiology Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2):e200067.
74. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7.
75. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):687-90.
76. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7.
77. Ninis N, Phillips C, Bailey L, Pollock JL, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ*. 2005;330(7506):1475.
78. Rosenthal JL, Kisse J, Marcini JP. To See or Not to See: Telemedicine's Impact on Triage Outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(11):1081-3.
79. Harvey JB, Yeager BE, Cramer C, Wheeler D, et al. The Impact of Telemedicine on Pediatric Critical Care Triage. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(11):e555-60.
80. Dharmar M, Romano PS, Kuppermann N, Nesbitt T, et al. Impact of critical care telemedicine consultations on children in rural emergency departments. *Crit Care Med*. 2013;41(10):2388-95.
81. Gattu R, Teshome G, Lichenstein R. Telemedicine applications for the pediatric emergency medicine: A review of the current literature. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(2):123-30.
82. Pannu J, Sanghavi D, Sheley T, Schroeder D, et al. Impact of telemedicine monitoring of community ICUs on interhospital transfers. *Crit Care Med*. 2017;45(8):1344-51.
83. Pujales G. Organización de un sistema de transporte de pacientes críticos. Mesa Redonda: Abordaje del niño y sus familias en situación de desastres. 8.º Congreso Argentino de Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría. 26-28 abril de 2017. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2017.
84. Fernández-Sarmiento J, Carcillo JA, Salinas CM, Galvis E, et al. Effect of a sepsis educational intervention on hospital stay. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(6):e321-8.

Recommendations for the initial management of multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19, in children and adolescents

- a. Emergency Department, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina. Sociedad Latinoamericana de Emergencia Pediátrica.
- b. Emergency Department, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina. Sociedad Latinoamericana de Emergencia Pediátrica.
- c. Institute of Science and Medical Innovation, Universidad del Desarrollo and Hospital El Carmen de Maipú, Santiago, Chile. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LAREd Network).
- d. Pediatric Intensive Care Unit, Hospital General de Medellín. Universidad de Antioquia, Colombia. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LAREd Network).
- e. Specialized Pediatric Intensive Care (SPIC), Casa de Galicia, Montevideo, Uruguay. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LAREd Network).
- f. Universidad Nacional de Colombia and Health Science University Foundation (Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud), Bogotá, Colombia. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LAREd Network).
- g. Department of Pediatrics and Critical Care, Universidad de la Sabana. Pediatric Heart Health Foundation (Fundación Cardioinfantil), Institute of Cardiology, Bogotá, Colombia. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LAREd Network).
- h. Pediatric Intensive Care Unit, Police Medical Complex "Churrucá Visca," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina. Shock Committee, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.
- i. Intensive Care Department, Hospital Regional de Reconquista, Santa Fe, Argentina. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LAREd Network). Universidad Católica de Santa Fe.
- j. Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Doctor Guillermo Rawson, San Juan, Argentina. Shock Committee, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.
- k. School of Medicine, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina. Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica (LAREd Network).

E-mail address:
Guillermo Kohn-Loncarica,
M.D.:
gkohnloncarica@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-15-2020
Accepted: 7-22-2020

Guillermo Kohn-Loncarica, M.D.^a, Ana Fustiñana, M.D.^b, Franco Díaz-Rubio, M.D.^c, Juan C. Jaramillo-Bustamante, M.D.^d, Sebastián González-Dambrauskas, M.D.^e, Pablo Vásquez-Hoyos, M.D.^f, Jaime Fernández-Sarmiento, M.D.^g, Gustavo González, M.D.^h, Alejandro Mansur, M.D.ⁱ, Javier Ponce, M.D.^j and Roberto Jabornisky, M.D.^k

ABSTRACT

Multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19 in children and adolescents is a clinical presentation of SARS-CoV-2 infection. It shares some features with Kawasaki disease, toxic shock, sepsis, macrophage activation syndrome, and myocarditis. Few publications have addressed its initial management, which is similar to that proposed for septic shock. This review analyzes such approach based on the characteristics typical of multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in accordance with the paradigm of an "institutional practice guideline" and suggests therapeutic approach strategies, including early detection, stabilization, referral, specific treatment, and process analysis.

Key words: patient care bundles, multisystem inflammatory syndrome, COVID-19, sepsis, SARS-CoV-2.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e514>

To cite: Kohn-Loncarica G, Fustiñana A, Díaz-Rubio F, Jaramillo-Bustamante JC, et al. Recommendations for the initial management of multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19, in children and adolescents. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(6):e514-e526.

INTRODUCTION

Coronavirus disease (COVID-19) was declared a pandemic in 2020.¹ To date, its impact on pediatrics has been small in terms of both severity and frequency, and different clinical presentations have been reported.²⁻⁹

Cases have been described since May in previously healthy European children, and reports have been made of the onset of a condition associated with COVID-19 characterized by a hyperinflammatory response.¹⁰⁻¹⁴ Such condition is called multisystem

inflammatory syndrome in children (MIS-C) temporally related to COVID-19 and shares clinical characteristics with Kawasaki disease (KD), toxic shock syndrome (TSS), sepsis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis; and it may also occur in association with myocarditis-induced cardiogenic shock.¹⁵⁻²²

Currently, MIS-C is an uncommon disease overlapping with other conditions; therefore, a high clinical suspicion is required for a timely identification.¹⁰⁻²² Like sepsis, MIS-C presents with an inadequate immune response to infection leading to different types of organ dysfunction and is life-threatening.²³ In the case of both sepsis and MIS-C, a high diagnostic suspicion is critical and its management may require rapid and timely advanced life support interventions in an adequate setting. MIS-C prognosis is currently good, and mortality has been reported to be low, although a late diagnosis may worsen the outcomes.¹⁰⁻²²

Although the Surviving Sepsis Campaign (SSC) has recently issued updated clinical practice guidelines (CPGs) for hemodynamic support in septic shock (SSh) in pediatrics, few articles have addressed the initial management of MIS-C.^{5,24-27} Several governments, like the Argentine government, have introduced MIS-C as a diagnostic criterion for COVID-19, and this calls for the need to provide care strategies to health care providers.^{5,28}

In 2019, *Archivos Argentinos de Pediatría* published updated initial management guidelines for SSh in children and proposed “bundles of measures” to approach it.^{29,30} It is worth noting that developing institutional practice guidelines (IPGs) agreed upon by the entire health care team (emergency department, hospitalization ward, critical care unit, pharmacy, laboratory, hemotherapy, pre-hospital practitioners, and primary care physicians, among others) is critical to establish a time-sensitive diagnosis and management where the setting and a joint effort are key.²⁹

Our objective is to propose, based on the information available to date, recommendations for the development of institutional bundles of measures (early detection, treatment, stabilization, referral, and process analysis) for the initial management of MIS-C aimed at improving the quality of care provided to children with this condition.

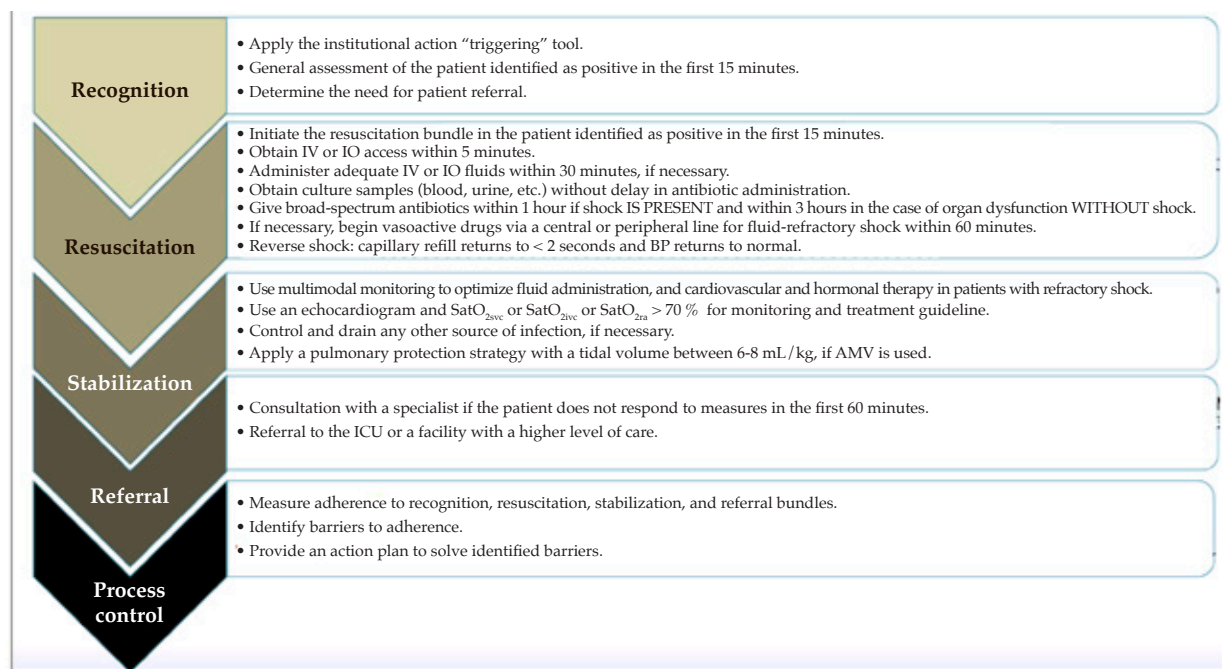
BUNDLES OF MEASURES

“Patient care bundles” are diagnostic / therapeutic actions to better address and manage

medical processes.³¹ They include practices based on different levels of evidence in relation to a care process that, when developed collectively, result in a synergy that improves care (*Figure 1*). Five care bundles were proposed: early detection, immediate and time-sensitive resuscitation, stabilization, timely referral with the intervention of suitable health care providers in case of inadequate treatment response, and process measurement with corrections.^{5,29,32,33} In the case of MIS-C, pediatricians specialized in Emergency Care, Critical Care, Internal Medicine, Infectious Diseases, Immunology, and Rheumatology should be involved.^{5,29}

A goal-directed therapy (GDT) protocol should be implemented in MIS-C based on the evidence of its use in pediatric SSh, in spite of the criticism around it in adult care.³⁴⁻³⁹ A strict, uniform implementation in all patients and across all institutions does not always result in similar outcomes, probably because it does not involve those who make decisions in close patient care.⁴⁰⁻⁴³ Therefore, it is essential to develop IPGs in accordance with the resources available at each site and to get the entire health care team involved.²⁹

FIGURE 1. Bundles of measures for multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19 and recognition, resuscitation, stabilization, referral, and process measurement elements (adapted by the authors from Kohn Loncarica et al.)³⁰



IV: intravenous; IO: intraosseous; BP: blood pressure; SatO_{2svc}: oxygen saturation in the superior vena cava; SatO_{2ivc}: oxygen saturation in the inferior vena cava; SatO_{2ra}: oxygen saturation in the right atrium; AMV: assisted mechanical ventilation.

RECOGNITION BUNDLE

An early MIS-C detection is critical for an optimal and time-sensitive treatment; therefore, it is essential to bear clinical criteria in mind. MIS-C is characterized by an ongoing, progressive inflammatory response. It has been referred to with different terms, such as pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TC), and MIS-C, a more rigorous and specific term that we used in this review.^{15,16,44} As in the case of other evolving, dynamic entities with inaccurate limits, the use of strict clinical criteria may hinder the initial recognition.⁴⁵⁻⁴⁷

The definition by the World Health Organization (WHO) encompasses children and adolescents aged 0-19 years with persistent fever (> 3 days) in association with clinical manifestations in two or more

systems (mucocutaneous, circulatory, cardiac, hematological, and gastrointestinal); elevated markers of inflammation with no other obvious microbial cause; and evidence of COVID-19 (as per reverse transcription polymerase chain reaction [rtPCR], antigen test or positive serology) or contact with COVID-19 patients. In some cases, clinical suspicion may be the only valid tool to assume it is MIS-C.¹⁶

Recent publications have described the clinical characteristics of MIS-C (please read these for a more comprehensive report) (Table 1).^{5,10-22} Cases have been reported across all pediatric age groups and all ethnic origins, in spite of initial reports of a higher incidence among African-Americans and Hispanics.^{5,10-22} Most reports point out that MIS-C is prevalent between 6 and 12 years old, although the Critical Coronavirus and Kids Epidemiology (CAKE) study reported that patients with

TABLE 1. Age, clinical manifestations, and course of multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19 according to different publications^{13-15,20,21}

		Publications (countries where patients were included)					
		Belhadjer et al. (France and Switzerland)	Verdoni et al. (Italy)	González-Dambrauskas et al. (Italy, Spain, Chile, Colombia, USA) ^a	Duffort et al. (USA) ^b	Feldstein et al. (USA)	Davies et al. (United Kingdom)
		n = 35	n = 10	n = 17	n = 99	n = 186	n = 78
Clinical aspects	Median age, in years	10	7.5	4	0-5 y.o. = 31 p. 6-12 y.o. = 42 p. 13-20 y.o. = 26 p.	8.3	11
	Fever (%)	100	100	76	100	100	100
	Conjunctival injection (%)	NR	20	NR	56	55	29
	Skin involvement (%)	57	80	0	62	74	45
	Gastrointestinal involvement (%)	83	60	35	79	92	90
	Cardiac involvement (%)	80	60	24	53	80	87
	Respiratory involvement (%)	65	NR	35	40	70	85
	Neurological involvement (%)	31	40	17	30	6	NR
Deceased (%)		0	0	6	2	2	2.6

p. = the number of patients in the group is indicated because there is no description of the group's median value.

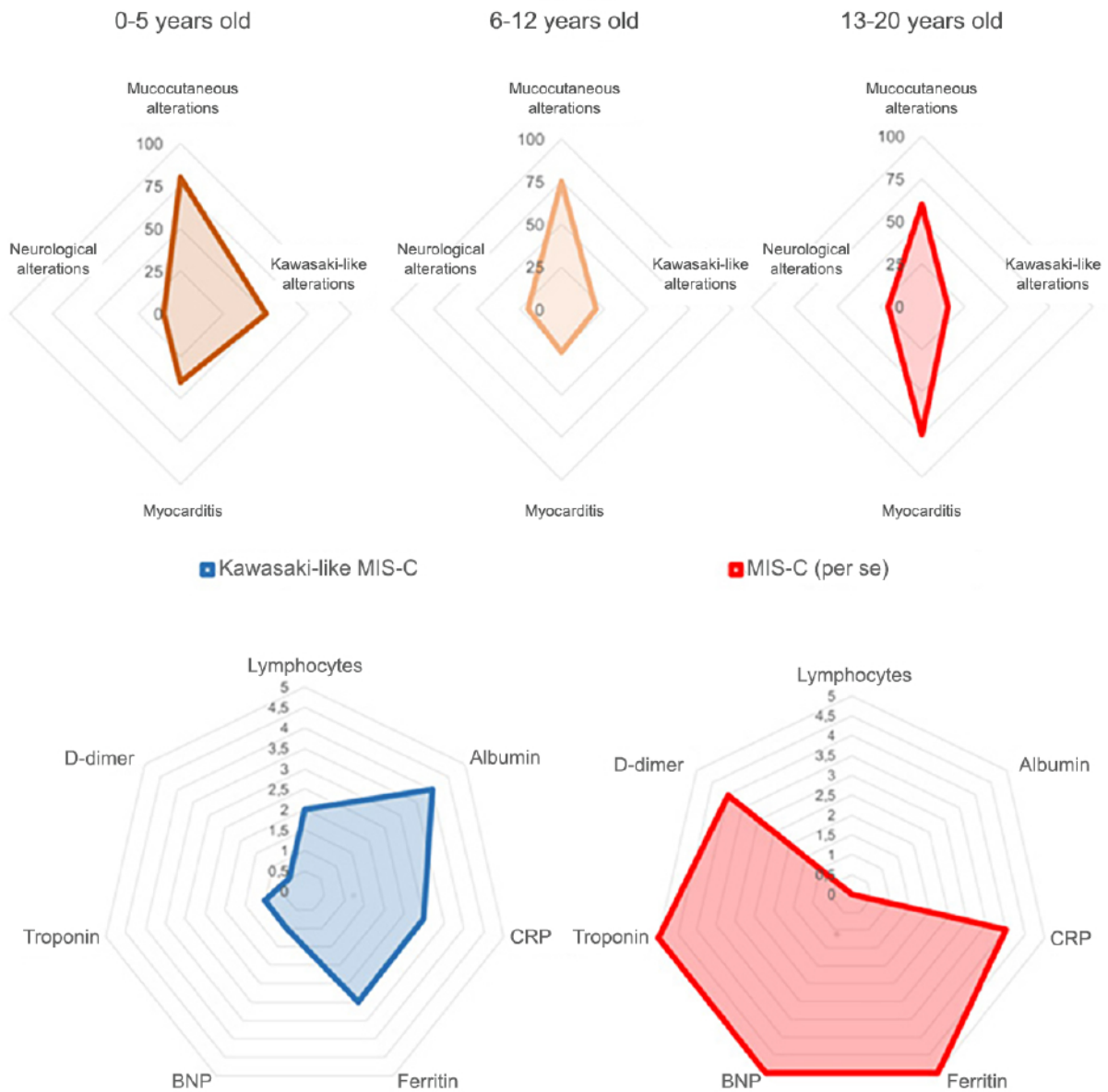
NR: no reference in the report.

The percentage (%) corresponds to the clinical presentation of each sign and symptom in each series.

^a Data from patients with COVID-19 at the PICU; it is the only publication to date that includes patients from Latin America.

^b Median age was not reported, only distribution by age group.

FIGURE 2. Clinical and laboratory outcome measures in relation to age and clinical presentations



Radar chart based on Franco Díaz's personal observations in Chile. Each radius size accounts for the value of each outcome measure.

A. Clinical manifestations in patients aged 0-5 years. Mucocutaneous manifestations and Kawasaki disease or incomplete Kawasaki disease outcome measures prevail.

B. Clinical manifestations in patients aged 6-12 years. Skin manifestations still prevail, although neurological manifestations and myocarditis start to be more common than in A.

C. Clinical manifestations in patients aged 13-20 years. Myocarditis and neurological manifestations prevail, unlike mucocutaneous manifestations.

D. Biochemical outcome measures in SARS-CoV-2 positive patients and Kawasaki-like clinical presentation, in a scale of 1 (less likely to occur) to 5 (more likely to occur). Elevated CRP and ferritin, with albumin and lymphocyte alterations, prevail.

E. Biochemical outcome measures in SARS-CoV-2 positive patients and MIS-C clinical presentation, in a scale of 1 (less likely to occur) to 5 (more likely to occur). A high elevation in troponin, BNP, ferritin, CRP, and D-dimer prevails, with less lymphocytes and albumin alterations.

KD: Kawasaki disease; iKD: incomplete Kawasaki disease; MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) temporally related to COVID-19; CRP: C-reactive protein.

TABLE 2. Laboratory findings according to different publications^{13-15,20,21}

		Publications (countries where patients were included)					
		Belhadjer et al. (France and Switzerland) n = 35	Verdoni et al. (Italy) n = 10	González-Dambrauskas et al. (Italy, Spain, Chile, Colombia, USA) ^a n = 17	Duffort et al. (USA) ^b n = 99	Feldstein et al. (USA) ^c n = 186	Davies et al. (United Kingdom) n = 78
Laboratory finding	Neutrophils Highest value x 10 ³ /mL (IQR) % = patients with neutrophilia in the series	13 (8-19)	84.5 %	NR	0%	68 %	NR
	Lymphocytes Highest value x 10 ³ /mL (IQR) [SD] % = patients with lymphopenia in the series	NR	0.86 [0.4]	47 %	66 %	80 %	0.80 (0.41-1.1)
	Platelets Highest value x 10 ³ /mL (IQR) % = patients with thrombocytopenia in the series	NR	130	NR	155 (105-233) 11 %	133 (88-235) 55 %	151 (93-208)
	CRP Highest value in mg/dL (IQR) [SD] % = patients above the cutoff point	24.1 (15.0-31.1)	25 [15.3]	76 %	21.9 (15.0-30.0) 100 %	17.8 (12.8-25.9) 91 %	25.1 (19.2-30.7)
	Ferritin Highest value in ng/dL (IQR) [SD] % = patients above the cutoff point	NR	1176 [1032]	41 %	522 (305-820) 75 %	639 (332.7-1178.2) 61 %	958 (516-1554)
	Procalcitonin Highest value in ng/dL (IQR) % = patients above the cutoff point	36 (8-99)	NR	35 %	6.2 (2.2-19.7) 92 %	NR	NR
	Troponin Highest value in ng/L (IQR) [SD] % = patients above the cutoff point	347 (186-1267)	1004 [1862]	25 %	71 %	50 %	167 (41-1112)
	Pro-BNP Highest value in pg/mL (IQR) [SD] % = patients above the cutoff point	5743 (2648-11 909)	1255 [829]	NR	90 %	1194.7 (390.8-4833) 73 %	NR
	D-dimer Highest value in ng/mL (IQR) [SD] % = patients above the cutoff point	5284 (4069-9095)	3798 [1318]	41 %	2400 (1200-3700) 91 %	4090 (2240-8404.5) 67 %	3750 (2106-6958)
	Fibrinogen Highest value in mg/dL (IQR) [SD] % = patients above the cutoff point	0	621 [182]	NR	624 (506-764) 86 %	80 %	NR

IQR: interquartile range; SD: standard deviation; CRP: C-reactive protein; pro-BNP: pro B-type natriuretic peptide. Data expressed as per the data reported in the publications: % (n/N), according to the number of patients above the cutoff point. Cutoff points:

^a Cutoff points: lymphopenia < 1000 (1 x 10³)/mL; CRP: > 0.2 mg/L; ferritin: > 200 ng/mL; procalcitonin: 2 ng/dL;

D-dimer: > 500 ng/mL; ferritin: > 300 ng/mL.

^b Cutoff points in the study by Duffort: lymphopenia < 2.5 % (< 1 month old)/< 4.0 % (1-12 months old)/< 3.0 % (1-2 years old)/< 2.0 % (2-4 years old)/< 1.5 % (4-10 years old)/< 1.2 % (10-16 years old)/< 1.0 % (> 16 years old); thrombocytopenia: < 80 000; CRP (C-reactive protein): ≥ 3 mg/dL, ferritin: > 300 ng/mL; procalcitonin: 0.5 ng/dL; pro-BNP: > 1121 pg/mL (1 month-1 year old)/675 pg/mL (1-2 years old)/391 pg/mL (2-14 years old)/363 pg/mL (> 14 years old); D-dimer: > 550 ng/mL; fibrinogen: > 400 mg/dL.

^c Cutoff points in the study by Feldstein: thrombocytopenia < 150 000; CRP (C-reactive protein): ≥ 3 mg/dL; ferritin: > 500 ng/mL; pro-BNP: > 400 pg/mL; D-dimer: > 3000 ng/mL; fibrinogen: > 400 mg/dL.

COVID-19 admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) had a median age of 4 years.¹⁸ The initial clinical signs include high and persistent fever for > 3 days, maculopapular skin lesions similar to KD, gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, diarrhea or abdominal pain) and myocardial involvement.^{5,10-22} If shock is present, it is not possible to clinically differentiate it from SSh.^{23-26,28,29} Heart involvement, which is present in a high percentage of patients, includes myocardial dysfunction, coronary artery aneurysms, pericarditis, arrhythmias, refractory shock and/or elevated cardiac biomarkers, including troponin I or brain natriuretic peptide, even in the absence of major cardiac involvement.^{10,19,22,48-50}

The CAKE study reported a lower frequency of cardiac involvement than other European studies,¹⁸ which probably pointed out phenotypes of the same disease. Duffort et al.,¹⁹ and Franco Díaz (personal communication about patients with MIS-C in Chile) noted that the presence of clinical and laboratory signs varied depending on age. Skin involvement and similar signs are believed to prevail among patients aged 0-5 years, whereas myocarditis and neurological symptoms are common among those aged 13-20 years¹⁹ (Figure 2).

The most common laboratory findings are leukocytosis, neutrophilia, lymphopenia, anemia, and thrombocytopenia.² Inflammatory biomarkers are high (C-reactive protein [CRP], procalcitonin, serum ferritin, interleukin-1, and interleukin-6) (Table 2). As in the case of sepsis, a simultaneous increase in CRP and ferritin is associated with other phenotypes which show a poorer course.^{5,10-22,24-27,51}

In MIS-C, there is a procoagulant state evidenced by different biochemical alterations. Although COVID-19-induced coagulopathy shares features with other types of coagulopathy, it may be a new variation.⁵² In spite of a high D-dimer value, at baseline, fibrinogen levels are also high, which suggests a predominantly inflammatory response (endotheliitis) rather than a consumptive coagulopathy.^{20,21,52} Given that the level of serum hyaluronic acid, a key component in glycocalyx, is higher during childhood, the endothelium may be more protected, with a lower probability of a hypercoagulable state.^{53,54}

If MIS-C suspicion is low, it is suggested to order white blood cell count with blood differential test, in addition to platelet count, CRP or erythrocyte sedimentation rate. If MIS-C suspicion is strong or it is confirmed, it is suggested to order more extensive tests:

ferritin, procalcitonin, troponin, D-dimer, coagulation tests, transaminases, and lactate dehydrogenase.²⁴⁻²⁷

The onset of cases 4-6 weeks after the regional pandemic peak and the report of patients with negative rtPCR and positive serology (immunoglobulin G [IgG] or immunoglobulin M [IgM] for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [SARS-CoV-2]) support the hypothesis of a post-infection inflammatory process related to COVID-19.¹⁰⁻²²

Given that, signs and symptoms are non-specific and presentation varies, in the context of a pandemic and in accordance with local epidemiological guidelines, if a patient's condition is suspicious, physicians should think: "Could this be MIS-C?"³³ In suggestive cases with normal lab tests, patients should receive specific discharge instructions and follow-up in the following 24-72 hours, either in-person or through telemedicine.²⁵ The Paediatric Sepsis Six approach proposed by the United Kingdom Paediatric Sepsis Group⁵⁵ has been modified for the initial approach of MIS-C (Figure 3).

RESUSCITATION BUNDLE

General aspects

As with SSh, resuscitation is targeted at correcting hemodynamic and metabolic alterations.^{30,31,56} Local resources should be considered beforehand so that recommendations do not fail because of suggesting unavailable elements (e.g., lab tests, monitoring methods or treatment options) (Figure 4).⁵⁷

Monitoring

A lack of invasive hemodynamic monitoring is no justification for a delayed management. Non-invasive monitoring includes continuous electrocardiogram and the measurement of respiratory rate (RR), heart rate (HR), blood pressure (BP), shock index (SI), oxygen saturation (SatO₂), urine flow (UF), rectal or axillary temperature.^{30,31} If available, it is advisable to use advanced hemodynamic, in addition to clinical, outcome measures, as guidance for resuscitation (continuous invasive BP, central venous pressure [CVP], and SatO₂ in the superior vena cava [SatO_{2svc}]). The target SatO_{2svc} is > 70 %; the value obtained for the inferior vena cava (SatO_{2ivc}) or the right atrium (SatO_{2ra}) is also valid.^{24-27,30,31,39,58,59} Although there is no evidence recommending the measurement of tissue/abdominal perfusion pressure (TPP/APP), some experts have pointed

out a mean BP (MBP) between the 5th and the 50th percentile for age, while others suggested a MBP over the 50th percentile.^{24,27} If mental status, perfusion, diuresis, and lactate improve, a lower BP may be tolerated.^{24,60} At the Emergency

Department, it may be practical to use the SI (HR/systolic BP [SBP]), thus reducing HR and increasing SBP.^{61,62}

It is worth performing an echocardiogram to monitor myocardial function because of the

FIGURE 3. Six steps for the initial management of multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19 (sepsis)

MIS-C Six (Sepsis)

WEAR PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT

• Children and adolescents aged 0-19 years with fever > 24 hours (may include patients up to 21 years old):
 => If a child has at least shock or myocardial dysfunction
 PLUS
 => 2 or more clinical* or epidemiological characteristics of MIS-C
 => or body temperature > 38 °C for > 24 h, without a definite source
 * Skin rash or bilateral, non-purulent conjunctivitis or signs of mucocutaneous inflammation (mouth, hands or feet), lymphadenopathy, pericarditis characteristics, valvulitis or coronary artery anomalies, coagulopathy, gastrointestinal conditions (diarrhea, vomiting or abdominal pain), known COVID-19 contacts or suspected exposure to COVID-19 or positive test, elevated markers of inflammation (CRP, etc.)

Apply a high suspicion index for children with chronic diseases or immunocompromised children

THINK: Time
 Could this child have MIS-C? (check case definition)*
 Request a consultation with an experienced pediatrician or pediatric emergency physician or pediatric intensivist Signature

If you are **highly certain** that it is MIS-C, respond with the MIS-C Six:

Time Signature

Highly certain that it is NOT MIS-C or unsure

Complete all steps WITHIN 1 hour Time Signature

1. Give oxygen (titrate as needed: HFNC or NIV or IMV) Time Signature

2. Obtain IV/IO access and take blood tests plus clinical tests Time Signature

a. **General:** Cultures (blood, urine, etc.), ABB, WBC count with blood differential test, lactate, C-reactive protein, PT/KPTT.
 b. **Desirable, if possible:** ferritin, LDH, CPK, troponin, NT-ProBNP, D-dimer, fibrinogen, procalcitonin.
 c. **Other ancillary tests:** COVID-19 nasal swab, chest X-ray, ECG, echocardiogram, and serology.

3. Consider giving IV/IO antibiotics Time Signature

a. Consider broad-spectrum antibiotics based on local standards (e.g., ceftriaxone or vancomycin)

4. Consider fluid administration Time Signature

Health systems WITH PICU
 a. Abnormal perfusion **WITH/WITHOUT** hypotension: administer fluid bolus at 10-20 mL/kg up to 40 mL/kg
Health systems WITHOUT PICU
 a. Abnormal perfusion **WITHOUT** hypotension: start maintenance fluids
 b. Abnormal perfusion **WITH** hypotension and NO signs of fluid overload: administer fluid bolus at 10-20 mL/kg up to 40 mL/kg
 c. Be CAUTIOUS. Control for signs of fluid overload (rales, crepitations, and hepatomegaly)

5. Consultation with pediatrician or pediatric specialist (specialist in infectious diseases, cardiologist, intensivist or emergency physician) Time Signature

6. Consider administering inotropes and multiple monitoring Time Signature

Monitor cardiac function and then decide:
 WITH cardiac involvement, titrate inotropes (epinephrine, milrinone, dopamine, levosimendan)
 WITHOUT cardiac involvement, norepinephrine is the first-line drug

NO MIS-C Time Signature

Unsure Time Signature

Check in 60 minutes

NO MIS-C Time Signature

MIS-C Start MIS-C Six Time Signature

Unsure Time Signature

Check in 60 minutes

NO MIS-C Time Signature

MIS-C Start MIS-C Six Time Signature

Unsure Time Signature

Check in 60 minutes

Use your clinical judgment: Patients with suspected MIS-C may have other conditions.
 Look for Kawasaki disease or bacterial sepsis or toxic shock syndrome.

Translated and modified by the authors from Tong J, Plunkett A, Daniels R. G218(P) The Paediatric Sepsis 6 Initiative. Arch Dis Child. 2014;99(S1):A93.

IV: intravenous; IO: intraosseous; ECG: electrocardiogram.

potential heart dysfunction caused by pulmonary hypertension (in relation to acute respiratory distress syndrome [ARDS], invasive mechanical ventilation [IMV] or pulmonary thromboembolism), myocarditis, and the possibility of coronary artery aneurysms (Z-score adjusted for body surface > 2.5). An echocardiogram also allows to assess hypovolemia by observing if the inferior vena cava has minimum diameter variations throughout the breathing cycle. This allows to reverse shock more rapidly, with a lower fluid overload, a shorter length of stay, and a lower mortality rate compared to those who do not undergo an echocardiogram.⁶⁴ The SSC suggests using lactate level trends rather than the baseline lactate level as a supplement to clinical examination.²⁴

Goals

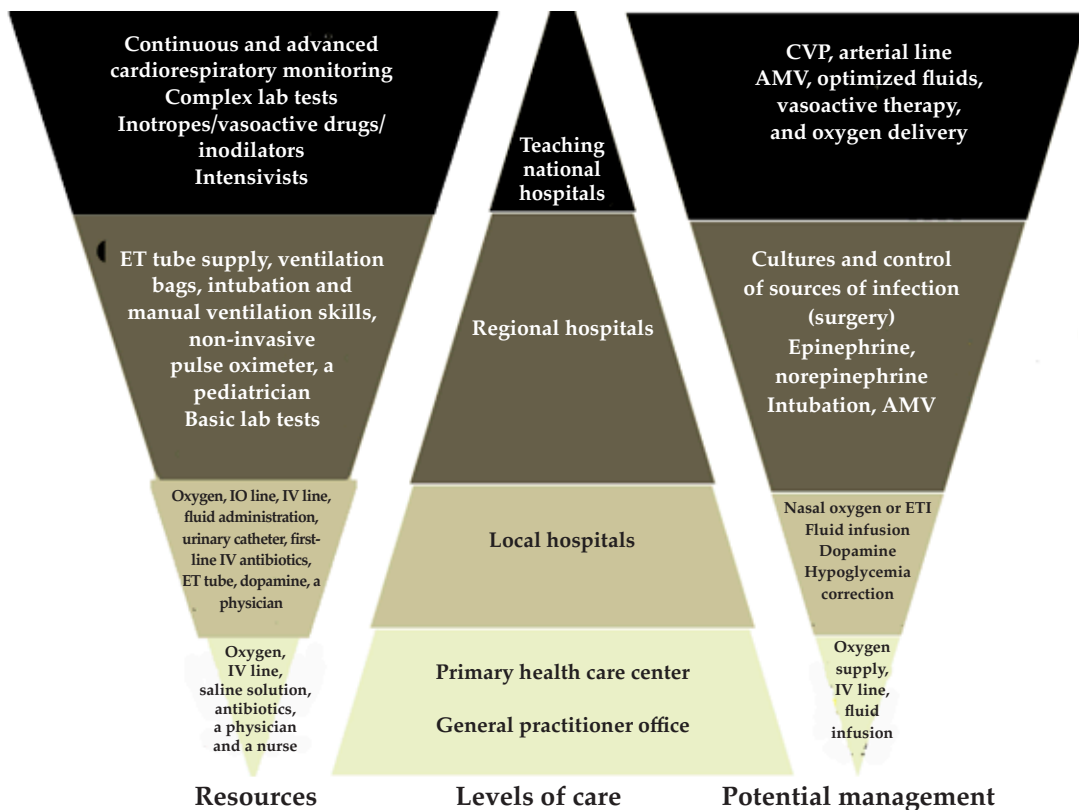
Goals are the same as those described for SSh: obtaining a patent airway, with adequate oxygenation and ventilation; normalizing HR for age, distal and central pulses, capillary refill, skin temperature, and the sensorium; and optimizing urine flow.³⁰ Achieving these goals

using stepwise treatments has reduced pediatric SSh mortality by 40 %.³⁷

Treatment

- a. Oxygen therapy: Supplemental oxygen (O₂) administration should meet the requirement levels based on hypoxemia and work of breathing.²⁴⁻²⁷ Given the risk of viral aerosol particles, strict personal protection measures should be followed and, if available, isolation rooms should be used. It is suggested to start with a low-flow nasal cannula if oxygen saturation (SpO₂) is < 90 % and then escalate, as needed, to a high-flow nasal cannula (HFNC), ventilation with non-invasive positive pressure (NIPPV), continuous positive airway pressure (C-PAP) or bilevel positive airway pressure (BiPAP), and then IMV.^{27,66,67} Both hypoxemia and hyperoxia should be prevented.⁶⁸
- b. Fluids: The recommendations about vascular accesses are the same as for SSh.^{24-27,30,33} Patients with MIS-C may develop hypovolemia due to gastrointestinal losses before consultation, and

FIGURE 4. Levels of care, resources, and potential management (modified and translated from the original)⁵⁵



IV: intravenous; IO: intraosseous; ET: endotracheal; CVP: central venous pressure; AMV: assisted mechanical ventilation.

they also frequently have heart dysfunction. The fluid administration strategy should be “adapted” to each patient and available resources.^{24,27}

- b.1. In health care systems where a PICU is available (with staff and equipment for an advanced airway management and vasoactive drug administration), balanced crystalloid solutions (Ringer’s lactate) up to 40-60 mL/kg (10-20 mL/kg per bolus) should be given in the first hour, then titrated based on cardiac output clinical markers and stopped if fluid overload signs appear.^{24,27}
- b.2. If there is no PICU available and the patient has arterial hypotension, any available crystalloid solution (balanced or unbalanced) should be given up to 40 mL/kg as a bolus (10-20 mL/kg per bolus) in the first hour, then titrated based on cardiac output clinical markers and stopped if fluid overload signs appear.^{24,27}
- b.3. If there is no PICU available and the patient does not have arterial hypotension (compensated shock), maintenance fluids should be given, but avoiding bolus administration because it would worsen the outcomes.^{24,27} Some CPGs suggest the administration of fluids over 15 minutes, but there is now more evidence of the risk of this type of administration and, in practice, it is difficult to perform.^{69,70} Therefore, a goal close to 30 minutes may be more reasonable.³⁰
- c. Vasoactive drugs: In the absence of fluid response or in the presence of cardiogenic shock, vasoactive drugs should be infused through a peripheral venous access (PVA) (diluted), an intraosseous access or a central venous catheter (CVC).^{24-27,30} The most common MIS-C hemodynamic pattern is warm shock; however, contractile dysfunction is sometimes prevalent. Therefore, norepinephrine or epinephrine are proposed for the initial management based on the patient’s hemodynamic profile. Dopamine, milrinone, levosimendan or vasopressin use has also been reported.^{10-22,24-27,30}
- d. Antibiotic therapy: Although MIS-C is a viral condition, in practice, it is very difficult to distinguish among MIS-C, SSh and TSS. At baseline, one or more empiric antibiotics should be administered to cover every probable pathogen (especially, staphylococci and streptococci) and then they should be tailored once the microorganism

has been identified.²⁴ Antibiotics should be administered as soon as possible, ideally in the first hour.^{24,27} It is important to perform a blood culture first, although this should not delay antibiotic administration.^{24,27} Sources of infection should be treated as soon as possible.^{24,27}

- e. Antiviral therapy: There is not enough evidence to recommend drug therapies in pediatric patients with SARS-CoV-2. Their use should be agreed upon by a multidisciplinary team.⁷¹

STABILIZATION BUNDLE (generally, after 60 minutes)

An inadequate response to the initial resuscitation measures requires invasive monitoring and PICU-relevant management and, although they exceed the objectives of this study, they deserve some considerations.

Monitoring

An initial monitoring should be completed and, if available, cardiac output should be measured. It is recommended to monitor for and treat compartment syndrome, pneumothorax, and/or arrhythmias due to potential myocarditis and to maintain glycemia < 180 mg/dL.²⁴

Goals

To continue with the same goals and achieve IMV optimization.

Immunomodulatory therapy

Given the little evidence available, it should be indicated based on a multidisciplinary approach.^{25-27,71} Severe patients may receive it before completing MIS-C confirmation, unlike those without life-threatening involvement.^{27,71}

The recommended intravenous immunoglobulin (IVIG) dose is 1-2 g/kg for moderate to severe cases (myocardial involvement, persistent shock or high vasopressor doses), and sometimes two IVIG series are required.^{19,20,27,71} Low to moderate doses of methylprednisolone may be considered for all MIS-C patients; however, in the presence of shock or with high vasopressor doses, high pulse dosing may be indicated.^{27,71}

In patients refractory to IVIG or corticosteroids, it is necessary to ask for the advice of personnel trained in using anti-inflammatory biological therapies, like anakinra and tocilizumab.⁷² However, their use should be

an exception because their indication and safety profile have not been established in pediatrics.

Hematological considerations

The rate of thrombosis observed in adults has not been reported in children, and it is recommended to document thrombosis in addition to providing a multidisciplinary management.^{10-22,73-76}

- a. At risk for venous thrombosis (VT) (with a CVC or indwelling peripheral catheter or severely ill with no hyperinflammatory state and with no risk for thrombosis), subcutaneous enoxaparin should be considered to achieve an anti-Xa factor level of 0.3-0.5 u/mL:²⁷
 - < 2 months old: 0.75 mg/kg/dose every 12 h
 - > 2 months old: 0.5 mg/kg/dose every 12 h
- b. At high risk for VT (critically ill, hyperinflammatory state [CRP > 150 mg/L, D-dimer > 1500 ng/mL, IL-6 > 100 pg/mL, ferritin > 500 ng/mL], history of thromboembolic events, echocardiogram ejection fraction < 35 %), subcutaneous enoxaparin should be considered to achieve an anti-Xa factor level of 0.5-1 u/mL:²⁷
 - < 2 months old: 1.5 mg/kg/dose every 12 h
 - > 2 months old: 1 mg/kg/dose every 12 h

In patients with thrombocytosis (> 450 000 u/L) or KD-like criteria, the suggestion is to give aspirin: 3-5 mg/kg/day (maximum: 81 mg/day).⁷²

Platelet transfusions are not advisable if the patient does not have active bleeding, even if they show an abnormal platelet count. Red blood cell transfusions are indicated for patients with a hemoglobin level < 7 g/dL who are also hemodynamically stable. There is no clear recommendation about hemoglobin levels in hemodynamically unstable patients.²⁴

REFERRAL BUNDLE

Health care teams specialized in critically-ill patients have reduced mortality and improved the clinical course of SSH; which highlights the importance of consulting trained staff for an adequate and timely treatment of MIS-C.⁷⁷ A new modality, telemedicine (remote consultation using IT devices, such as mobile phones, computers, etc.) allows an expert to virtually and remotely see a patient.⁷⁸⁻⁸³

OUTCOME MEASUREMENT BUNDLE

The implementation of this bundle allows care process improvements.^{41-43,84} The suggested items to be measured include bundle adherence,

achievement of goals, barrier description, observed unwanted effects, and adherence to a timely antibiotic administration.³⁰

CONCLUSION

MIS-C is a new form of COVID-19 in children and adolescents about which much remains to be studied. Its low prevalence does not rule out the need to establish its diagnosis and manage it because some patients with COVID-19 with few symptoms may worsen rapidly. Its clinical manifestations, lab test results, and natural course meet the criteria for viral sepsis with organ dysfunction; therefore, its initial management should be very similar. ■

REFERENCES

1. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Geneva: WHO, Council for International Classification of Diseases (ICD). [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
2. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *E Clinical Medicine*. 2020. [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/eclinm/PIIS2589-5370\(20\)30177-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/eclinm/PIIS2589-5370(20)30177-2.pdf).
3. Qiu H, Wu J, Hong L, Lou Y, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6):689-96.
4. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman D, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr*. 2020; 223:14-9.e2.
5. International Pediatric Association, UNICEF. Epidemiology, Spectrum, and Impact of COVID-19 on Children, Adolescents, and Pregnant Women. [Accessed on: July 10th, 2020] Available at: <https://ipa-world.org/society-resources/code/images/x5f7u8p3T41e.pdf>.
6. 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: July 10th, 2020]. Available at: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf>.
7. Centers for Disease Control and Prevention – CDC – COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(14):422-6.
8. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020; 382(17):1663-5.
9. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020; 383(2):187-90.
10. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, et al. Hyperinflammatory shock in children during

- COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395(10237):1607-8.
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. May 15th, 2020. Stockholm. 2020. [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf>.
 12. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/index.html>.
 13. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020. [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
 14. 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; 39(10239):1771-8.
 15. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
 16. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID 19 Scientific brief. May 15th, 2020. [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
 17. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, et al. Severe COVID-19 in Children and Young Adults in the Washington, DC Metropolitan Region. *J Pediatr*. 2020; 223:199-203.e1.
 18. González-Dambrasuskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, et al. Pediatric Critical Care and COVID19. *Pediatrics*. 2020;e20201766.
 19. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 march to 17 may 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25(22):2001010.
 20. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal E, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2021756.
 21. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2021680.
 22. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; S2352-4642(20)30215-7.
 23. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8):801-10.
 24. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MS, 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.
 25. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Progress Pediatr Cardiol*. 2020. [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7244417/pdf/main.pdf>.
 26. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020; 7(7):E69.
 27. Kache S, Chisti MJ, Gumbo F, Mupere E, et al. COVID-19 PICU guidelines: for high- and limited-resource settings. *Pediatr Res*. 2020. [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: https://www.nature.com/articles/s41390-020-1053-9_reference.pdf.
 28. Ministerio de Salud de Argentina. Definición de caso COVID-19. [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-covid-19/definicion-de-caso>.
 29. Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (primera parte). *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(1):e14-23.
 30. Kohn Loncarica G, Fustiñana A, Jabornisky R. Recomendaciones para el manejo del shock séptico en niños durante la primera hora (segunda parte). *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(1):e24-33.
 31. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017; 45(6):1061-93.
 32. Wip C, Napolitano L. Bundles to prevent ventilator-associated pneumonia: how valuable are they? *Curr Opin Infect Dis*. 2009; 22(2):159-66.
 33. National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: Recognition, Assessment and Early Management. 2016. [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/resources/sepsis-recognition-diagnosis-and-early-management-pdf-1837508256709>.
 34. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 371(16):1496-506.
 35. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato A, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014; 370(18):1683-93.
 36. Mouncey PR, Osborne TM, Power GS, Harrison DA, et al. Trial of early, goal directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372(14):1301-11.
 37. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003; 112(4):793-9.
 38. Ventura AM, Shieh HH, Bouso A, Góes P, et al. Double-blind prospective randomized controlled trial of dopamine versus epinephrine as first-line vasoactive drugs in pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 2015; 43(11):2292-302.
 39. De Oliveira CF, De Oliveira DS, Gottschald AF, Moura J, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med*. 2008; 34(6):1065-75.
 40. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, Hayes K, et al. Protocolized Treatment Is Associated With Decreased Organ Dysfunction in Pediatric Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(9):817-22.
 41. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, Graf J, et al. Implementation of goal-directed therapy for children with

- suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*. 2011; 127(3):e758-66.
42. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R. An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 2011; 127(6):e1585-92.
 43. Paul R, Neuman M, Monuteaux MC, Melendez E. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. *Pediatrics* 2012; 130(2):e273-80.
 44. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). 2020 [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
 45. Angus D, Seymour C, Coopersmith CM, Deutschman C, et al. Framework for the Development and Interpretation of Different Sepsis Definitions and Clinical Criteria. *Crit Care Med*. 2016; 44(3):e113-21.
 46. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey K. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381(9868):774-5.
 47. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst F, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):762-74.
 48. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2020; 309:70-7.
 49. Tunuguntla H, Jeewa A, Denfield SW. Acute Myocarditis and Pericarditis in Children. *Pediatr Rev*. 2019; 40(1):14-25.
 50. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020; 1-11.
 51. Horvat C, Bell J, Kantawala S, Ku A, et al. C-Reactive protein and Ferritin are Associated with Organ Dysfunction and Mortality in Hospitalized Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019; 58(7):752-60.
 52. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin T, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020; 24(1):360.
 53. Trivedi P, Cheeseman P, Mowat AP. Serum hyaluronic acid in healthy infants and children and its value as a marker of progressive hepatobiliary disease starting in infancy. *Clin Chim Acta*. 1993; 215(1):29-39.
 54. Fernández-Sarmiento J, Salazar-Peláez LM, Carcillo JA. The Endothelial Glycocalyx: A Fundamental Determinant of Vascular Permeability in Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(5):e291-300.
 55. Tong J, Plunkett A, Daniels R. G218(P) The Paediatric sepsis 6 initiative. *Arch Dis Child*. 2014; 99(Suppl 1):A93.
 56. Jabornisky R, Mansur A. Shock. In Sociedad Argentina de Pediatría. *PRONAP 2013*; 1:81-109.
 57. Kissoon N. Sepsis guideline implementation: benefits, pitfalls and possible solutions. *Crit Care*. 2014; 18(2):207.
 58. Carcillo JA, Han K, Lin J, Orr R. Goal-Directed Management of Pediatric Shock in the Emergency Department. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2007; 8(3):165-75.
 59. Han YY, Carcillo JA, Espinosa V, Kissoon N, et al. Quality improvement analysis of the global pediatric sepsis initiative registry. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(4 Suppl):15-6.
 60. Haque IU, Zaritsky AL. Analysis of the evidence for the lower limit of systolic and mean arterial pressure in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2007; 8(2):138-44.
 61. Yasaka Y, Khemani RG, Markovitz BP. Is Shock index associated with outcome in children with sepsis/septic shock? *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(8):e372-9.
 62. Berger T, Green J, Horeczko T, Hagar Y, et al. Shock index and early recognition of sepsis in the emergency department: pilot study. *West J Emerg Med*. 2013; 14(2):168-74.
 63. Arya B, Kerstein D, Leu CS, Hayes D, et al. Echocardiographic assessment of right atrial pressure in a pediatric and young adult population. *Pediatr Cardiol*. 2016; 37(3):558-67.
 64. El-Nawawy AA, Abdelmohsen AM, Hassouna HM. Role of echocardiography in reducing shock reversal time in pediatric septic shock: a randomized controlled trial. *J Pediatr (Rio J)*. 2018; 94(1):31-9.
 65. Sociedad Argentina de Pediatría; Sociedad Argentina de Cardiología. Enfermedad de Kawasaki: Consenso interdisciplinario e intersociedades (guía práctica clínica). Versión abreviada. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(4):385-90.
 66. World Health Organization. Oxygen therapy for children: a manual for health workers. Geneva: WHO; 2016. [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child-oxygen-therapy/en/.
 67. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. 2020. [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>.
 68. Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, Poulsen A, et al. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr*. 2002; 48(6):335-9.
 69. Kohn-Loncarica GA, Fustiñana AL, Jabornisky RM, Pavlich S, et al. How Are Clinicians Treating Children With Sepsis in Emergency Departments in Latin America?: An International Multicenter Survey. *Pediatr Emerg Care*. 2019. [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: https://journals.lww.com/pec-online/Abstract/9000/How_Are_Clinicians_Treating_Children_With_Sepsis.98136.aspx.
 70. Sankar J, Ismail J, Sankar MJ, Suresh CP, et al. Fluid Bolus Over 15-20 Versus 5-10 Minutes Each in the First Hour of Resuscitation in Children With Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(10):e435-45.
 71. Calvo C, García López-Hortelano M, De Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, et al. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. *An Pediatr (Barc)*. 2020; 92(4):241.e1-11.
 72. American College of Rheumatology. Clinical Guidance for Pediatric Patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in covid-19. 2020. [Accessed on: July 10th, 2020]. Available at: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>.
 73. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiology Cardiothoracic Imaging*. 2020; 2(2):e200067.
 74. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4):844-7.
 75. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1):687-90.
 76. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191:145-7.
 77. Ninis N, Phillips C, Bailey L, Pollock JI, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease

- in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ*. 2005; 330(7506):1475.
78. Rosenthal JL, Kisse JL, Marcin JP. To See or Not to See: Telemedicine's Impact on Triage Outcomes. *Pediatr Critl Care Med*. 2017; 18(11):1081-3.
79. Harvey JB, Yeager BE, Cramer C, Wheeler D, et al. The Impact of Telemedicine on Pediatric Critical Care Triage. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; 18(11):e555-60.
80. Dharmar M, Romano PS, Kuppermann N, Nesbitt T, et al. Impact of critical care telemedicine consultations on children in rural emergency departments. *Crit Care Med*. 2013; 41(10):2388-95.
81. Gattu R, Teshome G, Lichenstein R. Telemedicine applications for the pediatric emergency medicine: A review of the current literature. *Pediatr Emerg Care*. 2016; 32(2):123-30.
82. Pannu J, Sanghavi D, Sheley T, Schroeder D, et al. Impact of telemedicine monitoring of community ICUs on interhospital transfers. *Crit Care Med*. 2017; 45(8):1344-51.
83. Pujales G. Organización de un sistema de transporte de pacientes críticos. Mesa Redonda: Abordaje del niño y sus familias en situación de desastres. 8.º Congreso Argentino de Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría. 26-28 abril de 2017. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2017.
84. Fernández-Sarmiento J, Carcillo JA, Salinas CM, Galvis E, et al. Effect of a sepsis educational intervention on hospital stay. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19(6):e321-8.

Inflamación sistémica y sepsis. Parte I: generación de la tormenta

Systemic inflammation and sepsis. Part I: Storm formation

Dr. Juan B. Dartiguelongue^{a,b,c}

RESUMEN

La sepsis continúa siendo una causa mayor de morbilidad. Es ocasionada por una respuesta inmune no regulada frente a un proceso infeccioso, que origina disfunción de órganos y sistemas.

La respuesta inflamatoria frente a los microorganismos patógenos implica una sucesión dinámica y compleja de eventos, conducentes a la activación endotelial y del sistema inmunológico. La finalidad de este proceso es controlar la infección y reparar los tejidos. Sin embargo, tanto factores del huésped como del germen pueden llevar al desarrollo de formas graves de inflamación sistémica, con elevada mortalidad. La sepsis se encuadra dentro de este complejo escenario, donde la tormenta inflamatoria y el patógeno que la inició convergen en un cuadro multisistémico grave.

Se divide el manuscrito en dos secciones. La primera describe los mecanismos que generan inflamación sistémica y progresión hacia la sepsis, junto con sus principales marcadores biológicos. La segunda analiza los mecanismos que producen disfunción orgánica.

Palabras clave: sepsis, choque séptico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, citoquinas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e527>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e527>

Cómo citar: Dartiguelongue JB. Inflamación sistémica y sepsis. Parte I: generación de la tormenta. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):e527-e535.

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Sede Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Juan B. Dartiguelongue:
jbdartiguelongue@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 30-4-2020

Aceptado: 23-7-2020

GLOSARIO

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ATP: trifosfato de adenosina.

DAMP: patrones moleculares asociados a peligro o alarma.

ICAM-1: *intercellular cell adhesion molecule-1*.

HSP: proteínas de choque térmico.

IL-1: interleuquina 1.

IL-2: interleuquina 2.

IL-4: interleuquina 4.

IL-6: interleuquina 6.

IL-7: interleuquina 7.

IL-8: interleuquina 8.

IL-10: interleuquina 10.

IL-12: interleuquina 12.

IL-15: interleuquina 15.

IL-18: interleuquina 18.

IFN- γ : interferón γ .

LBP: proteína de enlace o ligando del lipopolisacárido.

MBL: lecitina de unión a manosa.

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos.

PCR: proteína C reactiva.

PRR: receptores reconocedores de patrones.

SIRS: *systemic inflammatory response syndrome*.

SNP: polimorfismo de un solo nucleótido.

TGF- β : factor de crecimiento transformante β .

TLR: receptores tipo Toll.

TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

VCAM-1: *vascular cell adhesion molecule-1*.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la sepsis se define como una disfunción orgánica grave, potencialmente mortal, ocasionada por una respuesta inmune no regulada frente a un proceso infeccioso.¹ Continúa siendo una de las principales

causas de morbilidad, que depende de la edad del paciente, el ambiente que lo rodea (la comunidad, salas de internación, unidades de cuidados intensivos), la madurez inmunológica y el microorganismo en cuestión.² Es muy alta entre los neonatos, los niños críticamente enfermos y los pacientes inmunocomprometidos.³

La progresión hacia la sepsis implica una serie dinámica y compleja de eventos que inducen la activación endotelial y del sistema inmunológico. Esta respuesta inflamatoria, de carácter autosostenido y no regulado, resulta en una forma grave de inflamación sistémica.⁴ Las consecuencias de este proceso, que involucra tanto factores del huésped como del germen, incluyen daño endotelial, disfunción microvascular, alteración de la oxigenación tisular y, finalmente, disfunción multiorgánica.^{5,6}

Objetivo: Describir los mecanismos que generan inflamación sistémica y progresión hacia la sepsis, junto con sus principales marcadores biológicos.

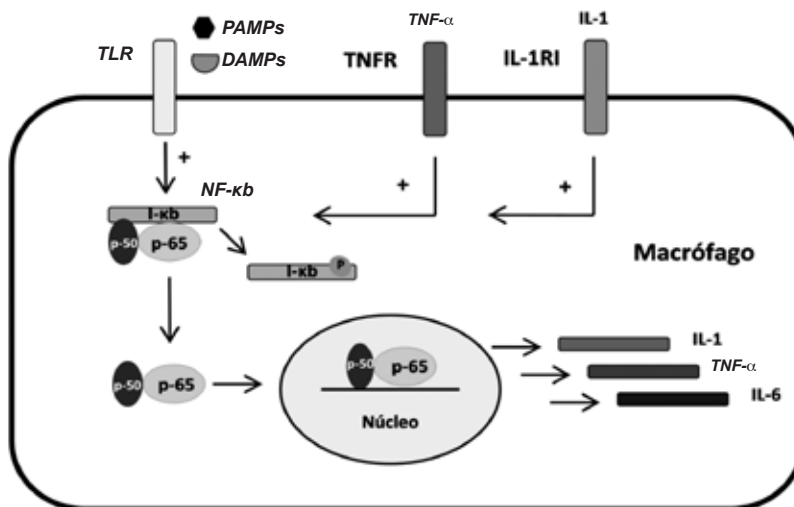
INMUNIDAD INNATA E INFLAMACIÓN

Activación celular y respuesta inflamatoria

La respuesta inmune innata, filogenéticamente muy antigua, pone en juego un conjunto de efectores celulares y humorales a fin de iniciar una respuesta inmune inmediata y, de ser necesario, dar comienzo a la participación de los efectores inmunes específicos (linfocitos T y B) para, así, todos en conjunto, erradicar o controlar, en el comienzo, el proceso infeccioso. Esta respuesta es iniciada por *receptores reconocedores de patrones* (*pattern recognition receptor*; *PRR*, por sus siglas en inglés), localizados en la membrana celular (así como en organelas intracelulares) de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Estos receptores reconocen estructuras moleculares específicas y propias de los microorganismos. Entre los *PRR* más difundidos se encuentran los receptores tipo Toll (*toll-like receptors*; *TLR*, por sus siglas en inglés), al igual que otros denominados *NOD* (por las siglas en inglés de dominio de oligomerización de nucleótidos) y *RIG-1* (por las siglas en inglés de gen inducible por ácido retinoico).⁷⁻⁹

Los patrones bacterianos reconocidos por estos receptores se conocen como *patrones moleculares*

FIGURA 1. Mecanismos de activación macrofágica



Representación de la activación macrofágica vía interacción *PAMP/DAMP* con el *TLR* y por acción del *TNF-α* y la *IL-1* sobre sus receptores (*TNFR* e *IL-1RI*, respectivamente). Cuando la célula se halla quiescente, el *NF-κB* se encuentra en el citoplasma y forma un heterodímero conformado por las subunidades *p-50* y *p-65*, unido a una proteína inhibitoria conocida como *I-κB*. La activación de los *TLR* y de los receptores para *TNF-α* e *IL-1*, entre otros, conduce a la activación del complejo *I-κB* quinasa, encargado de la fosforilación que lleva a la degradación proteolítica del *I-κB*. Esto permite la translocación al núcleo del heterodímero de *p-50* y *p-65*, donde se une a secuencias *κb* en regiones promotoras de genes específicos.

TLR: receptores tipo Toll; *NF-κB*: núcleo del factor de transcripción; *PAMP/DAMP*: patrones moleculares asociados a patógenos/patrones moleculares asociados a peligro o alarma; *TNF-α*: factor de necrosis tumoral α; *IL-1*: interleuquina 1; *IL-6*: interleuquina 6. Fuente: elaboración propia.

asociados a patógenos (*pathogen associated molecular patterns*; PAMP, por sus siglas en inglés), de los cuales los más difundidos son el lipopolisacárido de bacterias Gram-negativas y el peptidoglicano y el ácido lipoteicoico de bacterias Gram-positivas. Los PAMP, al ser reconocidos por los PRR, inician el proceso inflamatorio.^{10,11} De manera específica, el lipopolisacárido y el peptidoglicano se unen a los TLR-4 y TLR-2, respectivamente. Dicha unión inicia una vía de señalización intracelular que implica la translocación al núcleo del factor de transcripción *NF- κ b* (*nuclear transcription factor kappa b*) con la consecuente activación celular y expresión de genes involucrados en la respuesta inflamatoria (Figura 1). Entre estos genes, se encuentran el de la interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha*; *TNF- α* , por sus siglas en inglés), diversas quimioquinas (*intercellular cell adhesion molecule-1* -*ICAM-1*-, *vascular cell adhesion molecule-1* -*VCAM-1*-) y la enzima óxido nítrico sintasa, entre otros.

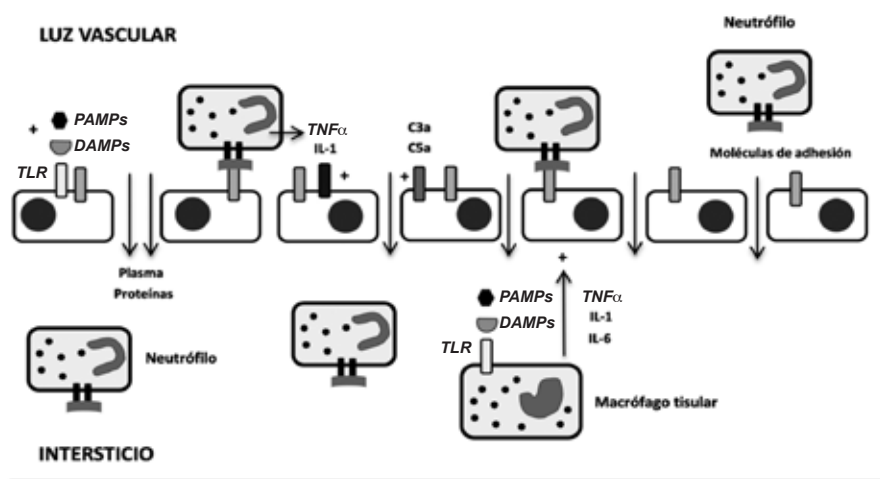
A su vez, los PRR reconocen y se activan por moléculas circulantes conocidas como *patrones moleculares asociados a peligro o alarma* (*damage-associated molecular patterns*; DAMP, por sus siglas en inglés), que son liberadas durante la agresión inflamatoria. Se trata de estructuras nucleares, citoplasmáticas y mitocondriales que adquieren nuevas propiedades al ser volcadas al medio

extracelular. Como ejemplos, pueden citarse el ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial, el trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*; *ATP*, por sus siglas en inglés), las proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*; *hsp*, por sus siglas en inglés) y las proteínas de los grupos HMGB-1 (por *high-mobility group box 1 protein*) y S100 (por solubles 100 %).¹²

El endotelio vascular también posee TLR que reconocen el lipopolisacárido y otros productos microbianos. Asimismo, expresa receptores para *TNF- α* , IL-1, numerosas citoquinas y productos de activación del complemento (C3a, C5a). Estas interacciones conducen a la activación endotelial, que, fisiológicamente, se traduce en vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y expresión de moléculas de adhesión (selectinas, *ICAM-1*, *VCAM-1*, etc.) que regulan el tráfico leucocitario (Figura 2). La hiperemia resultante, junto con el cambio de la permeabilidad vascular y la invasión de polimorfonucleares activados, sustenta los signos cardinales de la inflamación.

El *TNF- α* producido por macrófagos y neutrófilos activados estimula su propia liberación (acción autocrina) como la liberación de otras citoquinas y mediadores inflamatorios (Figura 1), tanto por la propia célula como por macrófagos, neutrófilos y células endoteliales circundantes (acción paracrina). Entre estos

FIGURA 2. Mecanismos de activación endotelial



Representación de la activación endotelial mediada por los PAMP, DAMP, citoquinas y productos de activación del complemento. La acción concertada de estos mediadores produce vasodilatación, hiperemia, aumento de la permeabilidad vascular y expresión de moléculas de adhesión que regulan el tráfico leucocitario.

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; DAMP: patrones moleculares asociados a peligro o alarma;

TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; IL-1: interleuquina 1; IL-6: interleuquina 6.

Fuente: elaboración propia.

mediadores, se encuentran la IL-1, interleuquina 2 (IL-2), IL-6, interleuquina 8 (IL-8) e interleuquina 10 (IL-10), el factor activador plaquetario, interferones y eicosanoides.^{7,8} La activación de los polimorfonucleares implica, a su vez, la expresión de moléculas de adhesión al endotelio activado (reclutamiento), la generación de intermediarios reactivos de oxígeno, el aumento de la capacidad fagocítica, la liberación de enzimas lisosomales y el incremento de la expresión y actividad de moléculas HLA (por las siglas en inglés de antígenos leucocitarios humanos) de clase I y II.

Todos los mecanismos puestos en marcha durante este proceso tienen la finalidad de resolver la infección y reparar los tejidos. Son regulados, principalmente, sobre la base de la generación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.¹⁰ Este equilibrio modula la activación leucocitaria y endotelial, lo que limita el proceso inflamatorio al sitio de la lesión.

Citoquinas

La activación de macrófagos y neutrófilos a través de los *TLR* inicia un proceso de transcripción génica que involucra los genes de varias citoquinas. Algunas de ellas inducen una respuesta inflamatoria local y sistémica (*TNF- α* , IL-1, IL-6); otras orientan el curso futuro de la respuesta inmune adaptativa (interleuquina 12 -IL-12-, interleuquina 18 -IL-18-); median el reclutamiento de leucocitos en el tejido inflamado (IL-8 y diversas quimioquinas) e inducen la proliferación y/o diferenciación de precursores leucocitarios al actuar a nivel de la médula ósea (interleuquina 7 -IL-7-, interleuquina 15 -IL-15-).^{12,13}

Tanto el *TNF- α* como la IL-1 y la IL-6 tienen un rol fundamental en las etapas iniciales del

proceso inflamatorio, pues median un conjunto de actividades tendientes al desarrollo de un cuadro inflamatorio sistémico.¹²⁻¹⁶ Las acciones comunes de varias citoquinas se detallan en la *Tabla 1*.

Algunas citoquinas, conocidas como citoquinas antiinflamatorias, inhiben la producción de *TNF- α* e IL-1. Sin embargo, sus efectos no son universalmente antiinflamatorios.¹⁷ Ejemplo de esto son algunas de las acciones de la IL-6, el factor de crecimiento transformante β (*transforming growth factor-beta*; *TGF- β* , por sus siglas en inglés) y la IL-10. Mientras que estimulan el sistema inmune y mejoran la funcionalidad de las células B (proliferación y secreción de inmunoglobulinas) y fomentan el desarrollo de células T citotóxicas, inhiben la producción de otras citoquinas por las células del sistema mononuclear y por las células *T-helper* dependientes de monocitos.

Sistema complemento

Representa uno de los mecanismos humorales propios de la inmunidad innata. Funciona como una cascada proteolítica de activación sucesiva, que pasa del estado inactivo al estado activo por proteólisis de sus componentes.^{18,19} Entre sus funciones biológicas, se encuentran generación de la respuesta inflamatoria (C3a, C5a), opsonización de gérmenes (C3b), lisis bacteriana directa (C5-C9) y potenciación de la respuesta B (productos de degradación de C3b).¹⁸

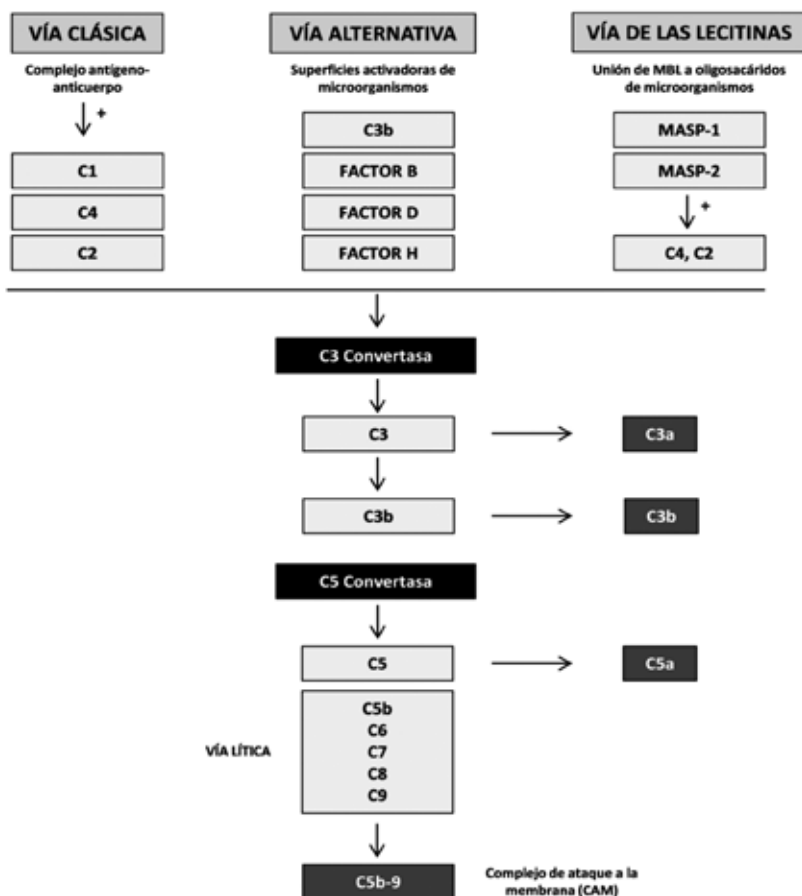
La activación de este sistema (*Figura 3*) es iniciada por estructuras presentes en la superficie de los microorganismos (vía alternativa), por complejos inmunes (vía clásica) o por la lecitina de unión a manosa (*mannose-binding lectin*; *MBL*, por sus siglas en inglés), en la llamada vía de las lecitinas.

TABLA 1. Acciones comunes de diversas citoquinas

- Aumento de la temperatura corporal por modificación directa del <i>set-point</i> hipotalámico.
- Hipotensión por efecto vascular (vasodilatación) y cardiopresor directo.
- Aumento de las proteínas de fase aguda (PCR, MBL, α -2 macroglobulina, etc.), mediado por acción directa sobre el hepatocito.
- Activación de la coagulación; leucocitosis con neutrofilia.
- Inducción de un estado inflamógeno del endotelio vascular, por aumento de la permeabilidad de las vénulas poscapilares e incremento en la expresión de moléculas de adhesión.
- Incremento de la capacidad microbicida de granulocitos neutrófilos y macrófagos.
- Inducción de la activación del propio macrófago y/o potenciación de la activación inducida por los PAMP y los DAMP.
- Incremento en la expresión de moléculas HLA de clase I y aumento en la actividad citotóxica de células T CD8+.
- Incremento en la secreción de hormonas vinculadas al estrés. Estimulación directa de la lipólisis y la gluconeogénesis.

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; DAMP: patrones moleculares asociados a peligro o alarma; PCR: proteína C reactiva; MBL: lecitina de unión a manosa. HLA: human leukocyte antigen.

FIGURA 3. Esquema simplificado de las vías de activación del complemento



MBL: lecitina de unión a manosa.

Fuente: elaboración propia.

TABLA 2. Valores de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y recuento leucocitario para la definición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en pediatría

Edad	FC	FR	Recuento leucocitario
0-7 días	> 180 o < 100	> 50	> 34 000
7 días-1 mes	> 180 o < 100	> 40	> 19 500 o < 5000
1 mes-1 año	> 180 o < 90	> 34	> 17 500 o < 5000
> 1 año-5 años	> 140	> 22	> 15 500 o < 6000
> 5 años-12 años	> 130	> 18	> 13 500 o < 4500
> 12 años-18 años	> 110	> 14	> 11 000 o < 4500

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se define con 2 o más de los siguientes criterios, de los cuales, al menos, uno debe ser la temperatura corporal o el recuento leucocitario:

- Temperatura central > 38,5 °C o < 36 °C.
- FC > 2 DE para cada edad o < 2 DE en menores de 1 año.
- FR > 2 DE para cada edad o necesidad de asistencia respiratoria mecánica.
- Recuento leucocitario aumentado o disminuido según la edad o > 10 % de formas inmaduras.

Fuente: modificado de Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2.

La actividad inflamógena es mediada por los componentes C3a y C5a. Ambos inducen quimiotaxis, reclutamiento y activación de neutrófilos y monocitos. A su vez, tienen una marcada actividad anafiláctica que lleva a la degranulación de mastocitos,¹⁸⁻²¹ con liberación subsecuente de aminas vasoactivas (histamina y serotonina), leucotrienos, quimioquinas y citoquinas (*TNF- α* , interleuquina 4 -IL-4-). Esto favorece el flujo sanguíneo local y la permeabilidad vascular. Además, C3a y C5a activan en forma directa el endotelio, lo que media un incremento de su permeabilidad y expresión de moléculas de adhesión. A su vez, estimulan la activación plaquetaria.^{20,21}

Amplificación inflamatoria

En algunas ocasiones, la liberación de los mediadores inflamatorios excede los límites del sitio de infección. Esto conduce a una respuesta inflamatoria amplificada, no regulada y de carácter sistémico, que afecta otros tejidos por lo demás sanos. Si se asocia con disfunción orgánica, es referida como sepsis y se caracteriza por su elevada mortalidad.¹

El proceso conocido como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (*systemic inflammatory response syndrome; SIRS*, por las siglas en inglés) (Tabla 2) no implica *per se* falta de regulación ni disfunción orgánica.^{1,22} Asimismo, puede estar presente en situaciones clínicas no relacionadas con un proceso infeccioso (pancreatitis, grandes quemados, politraumatismo, etc.).

PROGRESIÓN HACIA LA SEPSIS

Este proceso depende de una miríada de eventos; muchos de ellos, no del todo dilucidados, vinculados tanto al organismo del huésped como al patógeno en cuestión. Es consecuencia de un desequilibrio a favor de los fenómenos proinflamatorios, en los que la respuesta inflamatoria traspasa los linderos de la infección local y escapa a su regulación homeostática habitual, en particular, en individuos genéticamente predisuestos.²²

Factores del huésped

La edad, el ambiente y el estado inmunológico son factores perentorios en la progresión hacia la sepsis.^{2,3} La producción de niveles elevados de citoquinas, tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, se relaciona con el desarrollo de sepsis.^{15,16} El análisis cinético muestra que los

niveles plasmáticos de *TNF- α* , IL-10 e IL-6 tienen un pico en las etapas iniciales del proceso, mientras que descienden a valores casi indetectables hacia el final²³ (Figura 4. A). Estas citoquinas producen efectos característicos de la sepsis, como fiebre, hipotensión, activación endotelial, secreción de otras citoquinas proinflamatorias y activación de la coagulación. La infusión de *TNF- α* en animales produce síntomas similares a los observados durante el *shock séptico*,¹⁴ y la infusión experimental de anticuerpos *anti-TNF- α* demostró disminuir la mortalidad en animales desafiados con lipopolisacárido.^{16,17} Las citoquinas proinflamatorias también inhiben la apoptosis de macrófagos y neutrófilos activados, lo que prolonga su supervivencia y aumenta la respuesta inflamatoria. Asimismo, inducen la apoptosis de linfocitos, células dendríticas y endoteliales.²⁴

El complemento también juega un rol importante. La inhibición de varios de sus componentes activados es capaz de disminuir la mortalidad y frenar la inflamación en modelos experimentales de sepsis.^{21,25-28} Existe, a su vez, cierta susceptibilidad genética para la sepsis. La forma más común de variabilidad genética, el polimorfismo de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism; SNP*, por sus siglas en inglés), fue estudiada como factor predictivo de progresión hacia la sepsis.²⁹ Los *SNP* son sustituciones estables de una sola base, esparcidas a lo largo de todo el genoma, que incluye promotores y regiones entre genes. Muchos *SNP* se relacionan con mayor susceptibilidad a infecciones y peores resultados en el curso de una infección aguda.²⁹ Estos *SNP* incluyen genes que codifican estructuras relacionadas con la respuesta inflamatoria: citoquinas (*TNF- α* , IL-1, IL-6, linfotoxina- α , IL-10, IL-18, etc.), interferón γ (IFN- γ), receptores de superficie celular (*TLR-2*, *TLR-4* y receptores Fc- γ II y III), el ligando del lipopolisacárido, la *MBL*, la *hsp-70*, la enzima convertidora de angiotensina 1 y el inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1.

Factores de los microorganismos

Los microorganismos cumplen un papel relevante en la progresión hacia la sepsis. El lipopolisacárido es el responsable de iniciar la cascada inflamatoria en las infecciones por bacterias *Gram-negativas*, mientras que el peptidoglicano, el muramil-dipéptido y el ácido lipoteicoico hacen lo propio en infecciones por bacterias *Gram-positivas*.

La actividad biológica del lipopolisacárido

es mediada por una glucoproteína de fase aguda denominada proteína de enlace o ligando del lipopolisacárido (*lipopolysaccharide binding protein; LBP*, por sus siglas en inglés). La *LBP* forma un complejo con el lipopolisacárido que facilita su interacción con el *TLR-4* de las células inflamatorias y el endotelio vascular. La importancia de esta interacción queda de manifiesto en la menor sensibilidad a los efectos del lipopolisacárido en animales carentes del gen de la *LBP*.³⁰

El lipopolisacárido, al ser infundido en humanos, es capaz de reproducir muchas de las características clínicas de la sepsis. Además de activar la secuencia de eventos que conducen a la inflamación sistémica, es un potente activador de la coagulación a través de la vía extrínseca (expresión del factor tisular) e intrínseca (activa las proteínas de fase de contacto). Junto con la activación del complemento y el desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, conduce al desarrollo de trombosis microvascular.^{31,32} Niveles circulantes elevados de lipopolisacárido se asocian con mayor riesgo de progresión al *shock* séptico y a la disfunción multiorgánica.³³

Otros productos bacterianos (enterotoxina B estafilocócica, toxina-1 del síndrome de *shock* tóxico, exotoxina A de *Pseudomonas*, proteína M del estreptococo beta hemolítico del grupo A), así como cambios en la estructura de los microorganismos (pasaje a la forma L de la membrana, mayor síntesis de polisacáridos capsulares, formación de *biofilms*, etc.) también favorecen el desarrollo de sepsis.^{34,35}

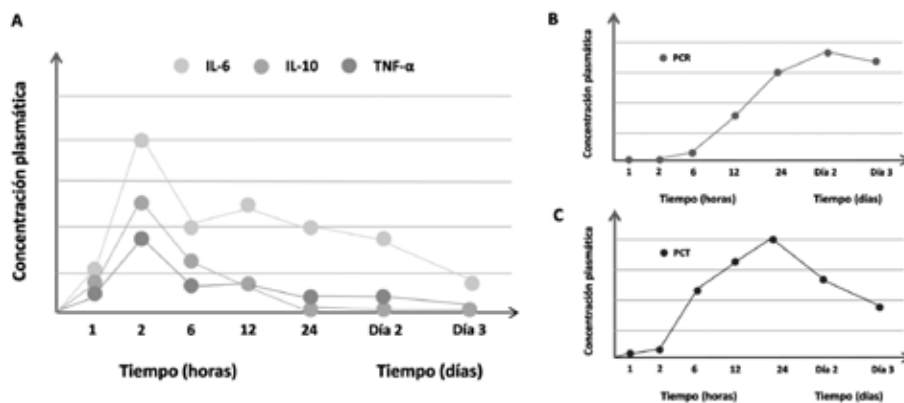
MARCADORES BIOLÓGICOS DE SEPSIS

La sepsis puede confundirse clínicamente con otras entidades que producen disfunción orgánica. Al momento actual, fueron estudiados más de 170 marcadores biológicos, ninguno de ellos lo suficientemente sensible y específico para confirmar el diagnóstico de sepsis.³⁶ El recuento de glóbulos blancos y algunas proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), suelen utilizarse a pesar de sus limitaciones.³⁷ La procalcitonina tiene un rendimiento diagnóstico superior al resto de los marcadores biológicos de sepsis.^{37,38} La medición de citoquinas proinflamatorias (*Figura 4. A*) no suele ser un recurso disponible. Además, pueden aumentar con una cinética similar en infecciones virales y en procesos autoinflamatorios.^{39,40}

Proteínas de fase aguda

La PCR, la *MBL* y otras proteínas de fase aguda (*Tabla 3*) son sintetizadas por el hepatocito en respuesta a las citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, *TNF- α*), mientras que la albúmina deja de ser sintetizada. La PCR es capaz de reconocer grupos fosforilcolina expuestos en la superficie de los microorganismos. Esta unión permite a su dominio tipo colágeno unir y activar a *C1q*, lo que conduce a la activación de la vía clásica del complemento (*Figura 3*). A su vez, es capaz de opsonizar diversos microorganismos.^{41,42} La *MBL*, por su parte, se une a residuos de manosa expuestos en la superficie de numerosos

FIGURA 4. Cinética de varios mediadores de la respuesta inflamatoria después del desafío con lipopolisacárido en voluntarios humanos



IL-6: interleuquina 6; IL-10: interleuquina 10; *TNF- α* : factor de necrosis tumoral α ; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina. Fuente: modificado de Brunckhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998 Aug;24(8):888-9.

TABLA 3. Principales proteínas de fase aguda y su función biológica

Proteínas de fase aguda	Función biológica
PCR	Activación del complemento. Oponización de patógenos.
MBL	Activación del complemento. Oponización de patógenos.
α 2-macroglobulina	Modulación de la hemostasia.
Ferritina	Almacenamiento de hierro. Disminución de su biodisponibilidad.
Hepcidina	Internalización de la ferroportina 1. Disminución de la biodisponibilidad de hierro.
Ceruloplasmina	Oxidación del hierro. Fijación del hierro en la molécula de ferritina.
Haptoglobina	Transporte de hemoglobina. Fijación del hierro dentro del grupo hemo.
Fibrinógeno, protrombina, factor VIII, factor de Von Willebrand	Hemostasia y reparación tisular. Quimiotaxis de células inflamatorias.
Plasminógeno	Disolución del coágulo de fibrina y reparación tisular.

PCR: proteína C reactiva; MBL: lecitina de unión a manosa.

patógenos y media dos acciones biológicas: activa los componentes C4 y C2 del complemento que inician la vía de las lecitinas (Figura 3) y oponiza microorganismos patógenos.⁴³

Por lo general, la PCR circulante aumenta a las 6 horas de la agresión infecciosa y alcanza un pico entre las 24 y las 48 horas siguientes (Figura 4. B). Este fenómeno sucede también en infecciones virales (con un pico más bajo) y en enfermedades autoinflamatorias.⁴⁴ La vida media de la PCR es constante (entre 4 y 9 horas), de modo tal que sus niveles circulantes se relacionan directamente con su tasa de producción (actividad inflamatoria).⁴² La eritrosedimentación aumenta más lentamente que la PCR (al igual que su regreso a la normalidad), pues se encuentra relacionada, principalmente, con la producción de fibrinógeno y su vida media circulante⁴⁵ (más de 100 horas).

Procalcitonina

Es una molécula de 114 aminoácidos que carece de actividad hormonal. Hasta el momento, se conoce que interviene en la modulación de la respuesta inflamatoria e induce la producción de óxido nítrico por el endotelio vascular. En los individuos sanos, es indetectable en la circulación, pues no se secreta en ausencia de inflamación sistémica.³⁸ En la sepsis bacteriana, la síntesis de procalcitonina se activa en casi todos los tejidos del organismo, inducida por acción directa del lipopolisacárido y por efecto de diversas citoquinas (*TNF- α* , *IL-1*, *IL-6*). Su producción es atenuada por el *IFN- γ* , una citoquina liberada en respuesta a infecciones de origen viral, motivo por el cual la procalcitonina es específica para infecciones bacterianas.⁴⁶ La procalcitonina

comienza a aumentar a las 4-6 horas del estímulo infeccioso y alcanza un pico entre las 12 y las 36 horas siguientes (Figura 4. C). Posee valor diagnóstico, pues los valores elevados son muy sugestivos de sepsis (≥ 2 ng/ml),³⁸ y valor pronóstico, dado que el descenso de sus niveles circulantes se correlaciona muy bien con la respuesta al tratamiento antibiótico.^{37,47}

CONCLUSIÓN

Los complejos mecanismos vinculados con la inflamación sistémica y la sepsis se conocen cada vez con más exactitud. Su utilidad clínica radica en la búsqueda de marcadores biológicos que acompañen el diagnóstico precoz y permitan distinguirla de entidades clínicas que la simulan (linfocitosis hemofagocítica, insuficiencia suprarrenal, anafilaxia, etc.). Asimismo, posibilita la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos, capaces de disminuir la morbimortalidad. ■

REFERENCIAS

1. Singer M, Deutschman C, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-10.
2. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwible WT, Clermont G, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(5):695-701.
3. De Souza DC, Machado FR. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. *J Pediatr Intensive Care*. 2019; 8(1):3-10.
4. Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med*. 2009; 37(1):291-304.
5. Bateman S, Seed P. Proseption to Pediatric Bacteremia and Sepsis: Covert Operations and Failures in Diplomacy. *Pediatrics*. 2010; 126(1):137-50.
6. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996; 125(8):680-7.
7. Clapp DW. Developmental regulation of the immune system. *Semin Perinatol*. 2006; 30(2):69-72.

8. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(10):776-87.
9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(1):2-8.
10. Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16(3):379-414.
11. Dixon DR, Darveau RP. Lipopolysaccharide heterogeneity: innate host response to bacterial modifications of lipid structure. *J Dent Res.* 2005; 84(7):584-95.
12. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10(12):826-37.
13. Elson G, Dunn-Siegrist I, Daubeuf B, Pugin J. Contribution of Toll-like receptors to the innate immune response to Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Blood.* 2007; 109(4):1574-83.
14. Van der Poll T, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? *Shock.* 1995; 3(1):1-12.
15. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest.* 1993; 103(2):565-75.
16. Pruitt JH, Copeland EM 3rd, Moldawer LL. Interleukin-1 and Interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. *Shock.* 1995; 3(4):235-51.
17. Fresno M, Kopf M, Rivas L. Cytokines and infectious diseases. *Immunol Today.* 1997; 18(2):56-8.
18. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med.* 2001; 344(14):1058-66.
19. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2001; 344(15):1140-4.
20. Monk PN, Scola AM, Madala P, Fairlie DP. Function, structure and therapeutic potential of complement C5a receptors. *Br J Pharmacol.* 2007; 152(4):429-48.
21. Riedemann NC, Guo RF, Neff TA, Laudes IJ, et al. Increased C5a receptor expression in sepsis. *J Clin Invest.* 2002; 110(1):101-8.
22. Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review. *J Intensive Care.* 2017; 5:47.
23. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycky ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998; 24(8):888-9.
24. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 1999; 27(7):1230-51.
25. Furebring M, Hakansson LD, Venge P, Nilsson B, et al. Expression of the C5a receptor (CD88) on granulocytes and monocytes in patients with severe sepsis. *Crit Care.* 2002; 6(4):363-70.
26. Huber-Lang MS, Younkin EM, Sarma JV, McGuire SR, et al. Complement-induced impairment of innate immunity during sepsis. *J Immunol.* 2002; 169(6):3223-31.
27. Liu D, Lu F, Qin G, Fernandes SM, et al. C1 inhibitor-mediated protection from sepsis. *J Immunol.* 2007; 179(6):3966-72.
28. Liu D, Cai S, Gu X, Scafidi J, et al. C1 inhibitor prevents endotoxin shock via direct interaction with lipopolysaccharide. *J Immunol.* 2003; 171(5):2594-601.
29. Giamarellos-Bourboulis EJ, Opal SM. The role of genetics and antibodies in sepsis. *Ann Transl Med.* 2016; 4(17):328.
30. Lamping N, Dettmer R, Schröder NW, Pfiel D, et al. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest.* 1998; 101(10):2065-71.
31. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med.* 1989; 321(5):280-7.
32. Tapper H, Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood.* 2000; 96(7):2329-37.
33. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook D, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis.* 2004; 190(3):527-34.
34. Minasyan H. Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019; 27(1):19.
35. Minasyan H. Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives. *J Crit Care.* 2017; 40:229-42.
36. Vincent JL. The clinical challenge of sepsis identification and monitoring. *PLoS Med.* 2016; 13(5):e1002022.
37. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med.* 2017; 15(1):15.
38. Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis.* 2020; 12(Suppl 1):S5-15.
39. Beltra JC, Decaluwe H. Cytokines and persistent viral infections. *Cytokine.* 2016; 82:4-15.
40. Degré M. Interferons and other cytokines in bacterial infections. *J Interferon Cytokine Res.* 1996; 16(6):417-26.
41. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004; 279(47):48487-90.
42. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol.* 2005; 117(2):104-11.
43. Alagarasu K, Selvaraj P, Swaminathan S, Raghavan S, et al. Mannose binding lectin gene variants and susceptibility to tuberculosis in HIV-1 infected patients of South India. *Tuberculosis (Edinb).* 2007; 87(6):535-43.
44. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5):426-35.
45. Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015; 100(1):30-6.
46. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011; 9:107.
47. Wirz Y, Meier M, Bouadma L, Luyt C, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized Trials. *Crit Care.* 2018; 22(1):191.

Systemic inflammation and sepsis.

Part I: Storm formation

Juan B. Dartiguelongue, M.D.^{a,b,c}

ABSTRACT

Sepsis is still a major cause of morbidity and mortality. It results from a dysregulated immune response to infection that leads to organ and system dysfunction.

The inflammatory response to pathogenic microorganisms implies a dynamic, complex chain of events leading to endothelial and immune system activation. The purpose of this process is to control infection and repair tissues. However, both host and microorganism factors may result in severe forms of systemic inflammation with a high mortality rate. Sepsis falls within this complex scenario, where the inflammatory storm and the causative microorganism converge in a severe multisystem presentation.

This manuscript is divided into two parts. Part I describes the mechanisms triggering systemic inflammation and progression to sepsis, together with its main biological markers. Part II analyzes the mechanisms leading to organ dysfunction.

Keywords: sepsis, septic shock, systemic inflammatory response syndrome, cytokines.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e527>

To cite: Dartiguelongue JB. Systemic inflammation and sepsis. Part I: Storm formation. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):e527-e535.

- a. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- b. Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Office at Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- c. Sociedad Argentina de Pediatría, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

Juan B. Dartiguelongue,
M.D.:
jbdartiguelongue@
hotmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 4-30-2020

Accepted: 7-23-2020

GLOSSARY

ATP: adenosine triphosphate.

CRP: C-reactive protein.

DAMPs: damage-associated molecular patterns.

DNA: deoxyribonucleic acid.

HSPs: heat shock proteins.

ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1.

IFN- γ : interferon gamma.

IL-1: interleukin 1.

IL-10: interleukin 10.

IL-12: interleukin 12.

IL-15: interleukin 15.

IL-18: interleukin 18.

IL-2: interleukin 2.

IL-4: interleukin 4.

IL-6: interleukin 6.

IL-7: interleukin 7.

IL-8: interleukin 8.

LBP: lipopolysaccharide-binding protein.

MBL: mannose-binding lectin.

PAMPs: pathogen-associated molecular patterns.

PRRs: pattern recognition receptors.

SIRS: systemic inflammatory response syndrome.

SNP: single nucleotide polymorphism.

TGF- β : transforming growth factor beta.

TLRs: Toll-like receptors.

TNF- α : tumor necrosis factor alpha.

VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1.

INTRODUCTION

Currently, sepsis is defined as a life-threatening severe organ dysfunction caused by a dysregulated immune response to infection.¹ It is still one of the main causes of morbidity and mortality, and depends on the patient's age, environment (community, hospitalization wards, intensive

care units), immune system maturity, and the microorganism involved.² The rate of sepsis is very high among newborn infants and critically ill and immunocompromised patients.³

Progression to sepsis implies a dynamic, complex series of events leading to endothelial and immune system activation. Such inflammatory, self-sustaining, dysregulated response results in severe systemic inflammation.⁴ The consequences of this process, involving both host and microorganism factors, include endothelial damage, microvascular dysfunction, alterations in tissue oxygenation, and, finally, multiple organ dysfunction.^{5,6}

Objective: To describe the mechanisms leading to systemic inflammation and progression to sepsis, together with its main biological markers.

INNATE IMMUNITY AND INFLAMMATION

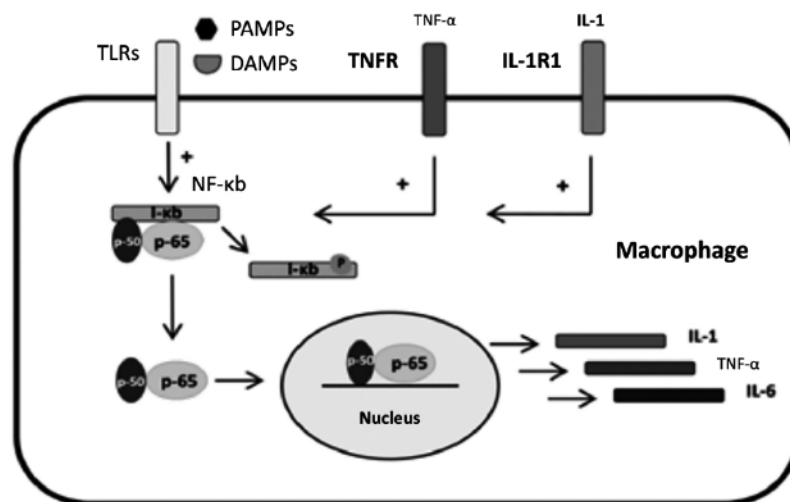
Cell activation and inflammatory response

The innate immune response, a very ancient one from a phylogenetic perspective, brings a set of cellular and humoral effectors into play

that trigger an immediate immune response and, if necessary, initiate the involvement of specific immune effectors (B and T cells), so that all together can eradicate or control the infection from the beginning. This response is initiated by pattern recognition receptors (PRRs), located on the cell membrane (as well as on intracellular organelles) of monocytes, macrophages, and neutrophils. These receptors recognize specific molecular structures typical of microorganisms. The most widespread PRRs include Toll-like receptors (TLRs) and others known as nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) and retinoic acid-inducible gene 1 (RIG-1).⁷⁻⁹

Bacterial patterns recognized by these receptors are known as pathogen-associated molecular patterns (PAMPs); the most widespread PAMPs include Gram-negative bacterial lipopolysaccharides and peptidoglycans and lipoteichoic acid in Gram-positive bacteria. PAMPs are recognized by PRRs, therefore triggering the inflammatory process.^{10,11} Specifically, lipopolysaccharides and peptidoglycans bind to TLR-4 and TLR-2, respectively. Such binding initiates an intracellular signaling pathway

FIGURE 1. Macrophage activation mechanisms



Representation of macrophage activation through the interaction between PAMPs/DAMPs and TLRs and TNF- α and IL-1 action on their receptors (TNFR and IL-1R1, respectively). With quiescent cells, NF- κ B is found in cytoplasm and forms a heterodimer made up of subunits p-50 and p-65, bound to an inhibitory protein known as I- κ B. The activation of TLRs and of TNF- α and IL-1 receptors, among others, triggers the activation of the I- κ B kinase complex, responsible for the phosphorylation that leads to the proteolytic degradation of I- κ B. This allows the translocation of the p-50/p-65 heterodimer to the nucleus, where it binds to κ B sequences in specific gene promoter regions.

TLRs: Toll-like receptors; NF- κ B: transcription nuclear factor; PAMPs: pathogen-associated molecular patterns; DAMPs: damage-associated molecular patterns; TNF- α : tumor necrosis factor alpha; IL-1: interleukin 1; IL-6: interleukin 6.

Source: Developed by the author.

that implies the nuclear translocation of the transcription factor kappa-b (NF- κ b) and the subsequent cell activation and expression of genes involved in inflammatory response (Figure 1). These genes include that of interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), several chemokines (intercellular adhesion molecule-1 [ICAM-1], vascular cell adhesion molecule-1 [VCAM-1]), and nitric oxide synthase enzyme, among others.

In turn, PRRs recognize and are activated by circulating molecules known as damage-associated molecular patterns (DAMPs), released during inflammatory aggression. These are nuclear, cytoplasmic, and mitochondrial structures that acquire new properties once in the extracellular medium. Examples include mitochondrial deoxyribonucleic acid (DNA), adenosine triphosphate (ATP), heat shock proteins (HSPs), high mobility group box 1 (HMGB-1) proteins, and S100 proteins (soluble in 100 %).¹²

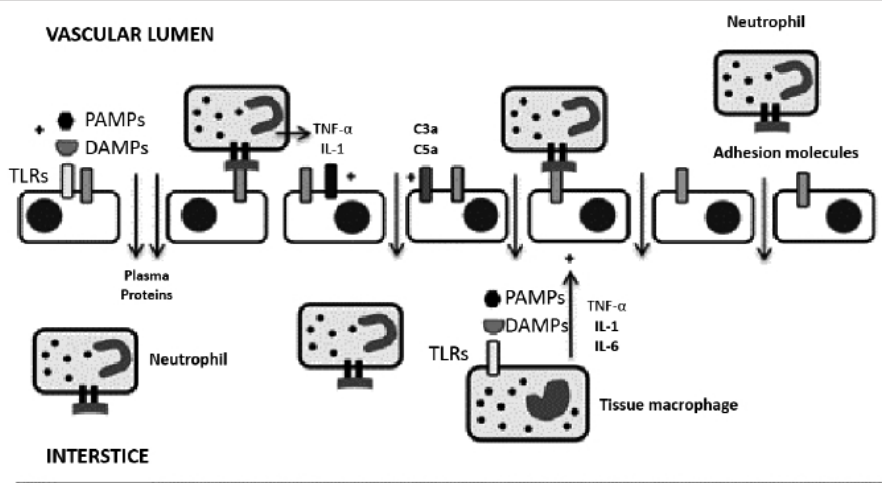
The vascular endothelium also includes TLRs that recognize lipopolysaccharides and other microbial products. In addition, it expresses TNF- α and IL-1 receptors, several cytokines, and complement activation products (C3a, C5a). Such interactions cause endothelial activation, which translates physiologically into vasodilation, increased vascular permeability and adhesion

molecule expression (selectins, ICAM-1, VCAM-1, etc.) that regulate leukocyte traffic (Figure 2). The resulting hyperemia, together with a change in vascular permeability and activated polymorphonuclear cell invasion, supports the cardinal signs of inflammation.

The TNF- α produced by activated macrophages and neutrophils stimulates its own release (autocrine action) and that of other cytokines and inflammatory mediators (Figure 1), both by the cell itself and circulating macrophages, neutrophils, and endothelial cells (paracrine action). These mediators include IL-1, interleukin 2 (IL-2), IL-6, interleukin 8 (IL-8), and interleukin 10 (IL-10), platelet-activating factor, interferons, and eicosanoids.^{7,8} In turn, polymorphonuclear cell activation implies the expression of adhesion molecules to the activated endothelium (recruitment), the generation of reactive oxygen intermediates, increased phagocytic capacity, lysosomal enzyme release, and increased class I and II human leukocyte antigens (HLAs) activity and expression.

The purpose of all the mechanisms set in motion during this process is infection control and tissue repair. They are mainly regulated based on pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine development.¹⁰ Such balance modulates leukocyte and endothelial activation, thus limiting the inflammatory process at the injury site.

FIGURE 2. Endothelial activation mechanisms



Representation of endothelial activation mediated by PAMPs, DAMPs, cytokines, and complement activation products. The coordinated action of these mediators causes vasodilation, hyperemia, increased vascular permeability, and adhesion molecule expression regulating leukocyte traffic.

PAMPs: pathogen-associated molecular patterns; DAMPs: damage-associated molecular patterns; TNF- α : tumor necrosis factor alpha; IL-1: interleukin 1; IL-6: interleukin 6.

Source: Developed by the author.

Cytokines

Macrophage and neutrophil activation through TLRs triggers a gene transcription process involving the genes of different cytokines. Some of these induce a local and systemic inflammatory response (TNF- α , IL-1, IL-6); others guide the future course of immune adaptive response (interleukin 12 [IL-12], interleukin 18 [IL-18]), mediate leukocyte recruitment to the inflamed tissue (IL-8 and several chemokines), and induce leukocyte precursor cell proliferation and/or differentiation by acting at the level of the bone marrow (interleukin 7 [IL-7], interleukin 15 [IL-15]).^{12,13}

Both TNF- α and IL-1 and IL-6 play a key role in the initial stages of the inflammatory process thanks to the mediation of a set of activities tending to the development of systemic inflammation.¹²⁻¹⁶ The actions common to several cytokines are detailed in *Table 1*.

Some cytokines, known as anti-inflammatory cytokines, inhibit TNF- α and IL-1 production. However, their effects are not universally anti-transforming growth factor beta (TGF- β), and IL-10. While they stimulate the immune system, improve B cell function (immunoglobulin proliferation and release), and promote cytotoxic T cell development, they inhibit the production of other cytokines by the mononuclear system and monocyte-dependent T-helper cells.

Complement system

This is one of the humoral mechanisms typical of innate immunity. It is a proteolytic cascade of successive activation that goes from an inactive state to an active state through the proteolysis of its components.^{18,19} Its biological functions include causing an inflammatory response (C3a,

C5a), opsonizing microorganisms (C3b), directly lysing bacteria (C5-C9), and promoting a type-B response (C3b degradation products).¹⁸

Complement activation (*Figure 3*) is triggered by structures present on microorganism surface (alternative pathway), immune complexes (classical pathway) or mannose-binding lectin (MBL) in what is known as the lectin pathway.

Inflammatory activity is mediated by the C3a and C5a components. They both induce neutrophil and monocyte chemotaxis, recruitment, and activation. In turn, they have a pronounced anaphylactic activity leading to mast cell degranulation,¹⁸⁻²¹ and the subsequent release of vasoactive amines (histamine and serotonin), leukotrienes, chemokines, and cytokines (TNF- α , interleukin 4 [IL-4]). This favors local blood flow and vascular permeability. In addition, C3a and C5a directly activate the endothelium, which mediates an increased permeability and adhesion molecule expression. They also stimulate platelet activation.^{20,21}

Inflammatory amplification

Sometimes, the release of inflammatory mediators exceeds the boundaries of the infection site. This leads to an amplified, dysregulated systemic inflammatory response involving otherwise healthy tissues. If associated with organ dysfunction, it is called sepsis and is characterized by a high mortality.¹

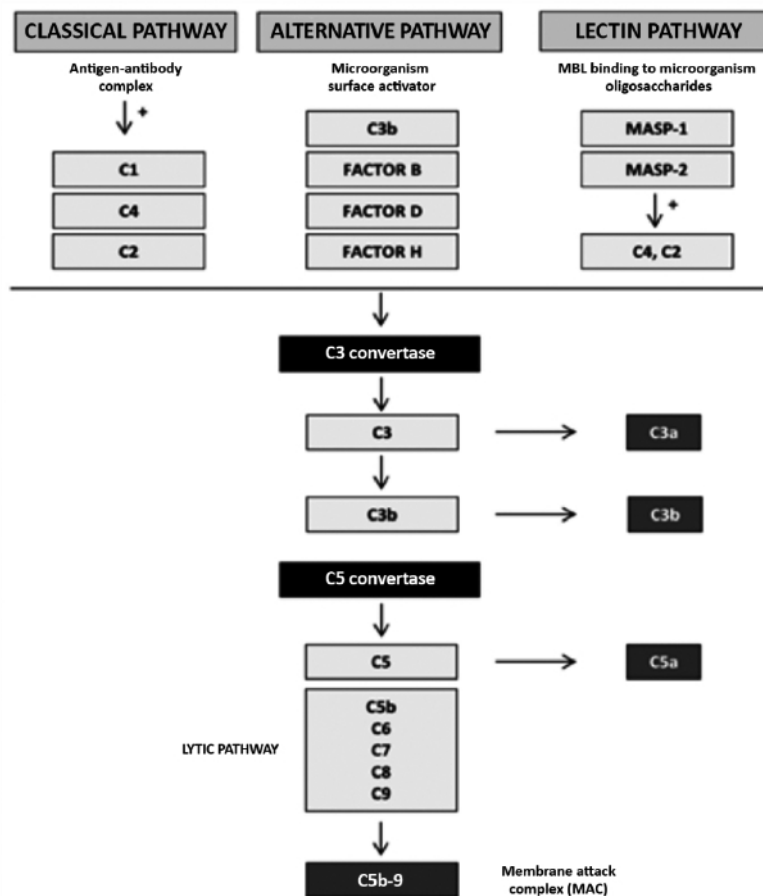
The process known as systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (*Table 2*) does not imply a lack of regulation or organ dysfunction itself.^{1,22} In addition, it may be present in clinical situations not related to an infection (pancreatitis, major burns, multiple trauma, etc.).

TABLE 1. Actions common to several cytokines

-
- Body temperature elevation through direct modification of the hypothalamic set-point.
 - Hypotension due to a vascular (vasodilation) and direct cardiodepressive effect.
 - Elevated acute phase proteins (CRP, MBL, α -2 macroglobulin, etc.), mediated by direct action on the hepatocyte.
 - Coagulation activation; leukocytosis with neutrophilia.
 - Induction of an inflammation status at the vascular endothelium due to increased post-capillary venule permeability and increased adhesion molecule expression.
 - Increased microbicidal capacity of neutrophil granulocytes and macrophages.
 - Macrophage self-induced activation and/or strengthening of induced activation by PAMPs and DAMPs.
 - Increased class I HLA molecule expression and increased CD8+ T cells cytotoxic activity.
 - Increased stress-related hormone release. Direct stimulation of lipolysis and gluconeogenesis.
-

PAMPs: pathogen-associated molecular patterns; DAMPs: damage-associated molecular patterns; CRP: C-reactive protein; MBL: mannose-binding lectin; HLA: human leukocyte antigen.

FIGURE 3. Simplified chart of complement activation pathways



MBL: mannose-binding lectin.

Source: Developed by the author.

TABLE 2. Heart rate, respiratory rate, and white blood cell count values to define systemic inflammatory response syndrome in pediatrics

Age	HR	RR	WBC count
0-7 días	> 180 o < 100	> 50	> 34 000
0-7 days	> 180 or < 100	> 50	> 34 000
7 days-1 month	> 180 or < 100	> 40	> 19 500 or < 5000
1 month-1 year	> 180 or < 90	> 34	> 17 500 or < 5000
> 1 year-5 years	> 140	> 22	> 15 500 or < 6000
> 5 years-12 years	> 130	> 18	> 13 500 or < 4500
> 12 years-18 years	> 110	> 14	> 11 000 or < 4500

HR: heart rate in beats per minute; RR: respiratory rate in breaths per minute; WBC: while blood cells per microliter.

Systemic inflammatory response syndrome is defined as 2 or more of the following criteria, at least one of which should be body temperature or WBC count:

- Core temperature > 38.5 °C or < 36 °C.
- HR > 2 SD for each age group or < 2 SD in infants younger than 1 year old.
- RR > 2 SD for each age group or assisted mechanical ventilation requirement.
- Increased or reduced WBC count for age or > 10 % of immature forms.

Source: modified from Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2.

PROGRESSION TO SEPSIS

This process depends on an immense number of events; many of them, related to the microorganism or the host, have not been fully elucidated yet. It is the result of an imbalance in favor of pro-inflammatory phenomena where the inflammatory response exceeds the local infection boundaries and escapes its usual homeostatic regulation, especially in genetically predisposed individuals.²²

Host factors

Age, environment, and immune status are decisive factors in progression to sepsis.^{2,3} The production of high pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine levels is related to sepsis development.^{15,16} The kinetic analysis shows that TNF- α , IL-10, and IL-6 plasma levels reach their peak in the initial process stages, whereas they decrease to almost negligible levels towards the end²³ (Figure 4. A). These cytokines produce the typical effects of sepsis, including fever, hypotension, endothelial activation, other pro-inflammatory cytokine release, and coagulation activation. The symptoms produced by TNF- α infusion in animals are similar to those observed during septic shock,¹⁴ and the experimental infusion of anti-TNF- α antibodies reduced mortality in animals after a lipopolysaccharide challenge.^{16,17} Pro-inflammatory cytokines also inhibit activated macrophage and neutrophil apoptosis, thus extending their survival and increasing inflammatory response. They also induce lymphocyte, dendritic cell, and endothelial cell apoptosis.²⁴

The complement plays a major role too. In experimental sepsis models, the inhibition of several of its activated components has allowed to reduce mortality and stop inflammation.^{21,25-28} There is also certain genetic susceptibility to sepsis. The most common genetic variation, single nucleotide polymorphism (SNP), was studied as a predictor of progression to sepsis.²⁹ SNPs are stable single base substitutions distributed throughout the genome, which includes gene promoters and regions between genes. Many SNPs are related to a higher susceptibility to infections and poorer outcomes in the course of an acute infection.²⁹ These SNPs include genes coding structures related to inflammatory response: cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6, lymphotoxin- α , IL-10, IL-18, etc.), interferon γ (IFN- γ), cell surface receptors (TLR-2, TLR-4 and Fc- γ II and III receptors), lipopolysaccharide ligand, MBL,

HSP-70, angiotensin-converting enzyme-1, and tissue plasminogen activator inhibitor-1.

Microorganism factors

Microorganisms play a relevant role in progression to sepsis. Lipopolysaccharides are responsible for triggering the inflammatory cascade in Gram-negative bacterial infections, whereas peptidoglycans, muramyl dipeptides, and lipoteichoic acid do so in Gram-positive bacterial infections.

Lipopolysaccharide biological activity is mediated by an acute phase glycoprotein called lipopolysaccharide-binding protein (LBP). LBPs form a complex with the lipopolysaccharides, which facilitate their interaction with TLR-4 in inflammatory cells and vascular endothelium. The importance of such interaction is evidenced in the lower sensitivity to lipopolysaccharide effects in LBP gene-deficient animals.³⁰

When lipopolysaccharides are infused to human beings, they can reproduce many of the clinical characteristics of sepsis. Besides activating the chain of events leading to systemic inflammation, lipopolysaccharides are potent activators of coagulation through an extrinsic (tissue factor expression) and intrinsic (activation of contact phase proteins) pathway. Together with complement activation and an imbalance between coagulation and fibrinolysis, lipopolysaccharides lead to the development of microvascular thrombosis.^{31,32} High circulating lipopolysaccharide levels are associated with a higher risk for progression to septic shock and multiple organ dysfunction.³³

Other bacterial products (staphylococcal enterotoxin B, toxic shock syndrome toxin-1, *Pseudomonas* exotoxin A, M protein of group A beta-hemolytic streptococci), as well as changes in microorganism structure (membrane switching into the L-form, greater capsular polysaccharide synthesis, biofilm formation, etc.) also favor sepsis development.^{34,35}

BIOLOGICAL MARKERS OF SEPSIS

Sepsis may be clinically confounded with other entities causing organ dysfunction. To date, more than 170 biological markers have been studied; none of them was sensitive and specific enough to confirm sepsis diagnosis.³⁶ WBC count and some acute phase proteins, including C-reactive protein (CRP), are usually used in spite of their limitations.³⁷ The diagnostic performance of procalcitonin is better than that of other sepsis

biological markers.^{37,38} The measurement of pro-inflammatory cytokines (Figure 4. A) is not usually available. In addition, they may increase with similar kinetics in viral infections and autoinflammatory processes.^{39,40}

Acute phase proteins

CRP, MBL, and other acute phase proteins (Table 3) are synthesized by hepatocytes in response to pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α), whereas albumin ceases to be synthesized. CRP is able to recognize exposed phosphorylcholine groups on microorganism surface. This allows its collagen-type domain to bind to and activate C1q, which leads to the activation of the complement classical pathway (Figure 3). In turn, it is capable of opsonizing several microorganisms.^{41,42} On its side, MBL binds to mannose residues exposed on the surface of various microorganisms and mediates two biological actions: it activates complement C4 and C2 which trigger the lectin pathway (Figure 3) and opsonizes pathogenic microorganisms.⁴³

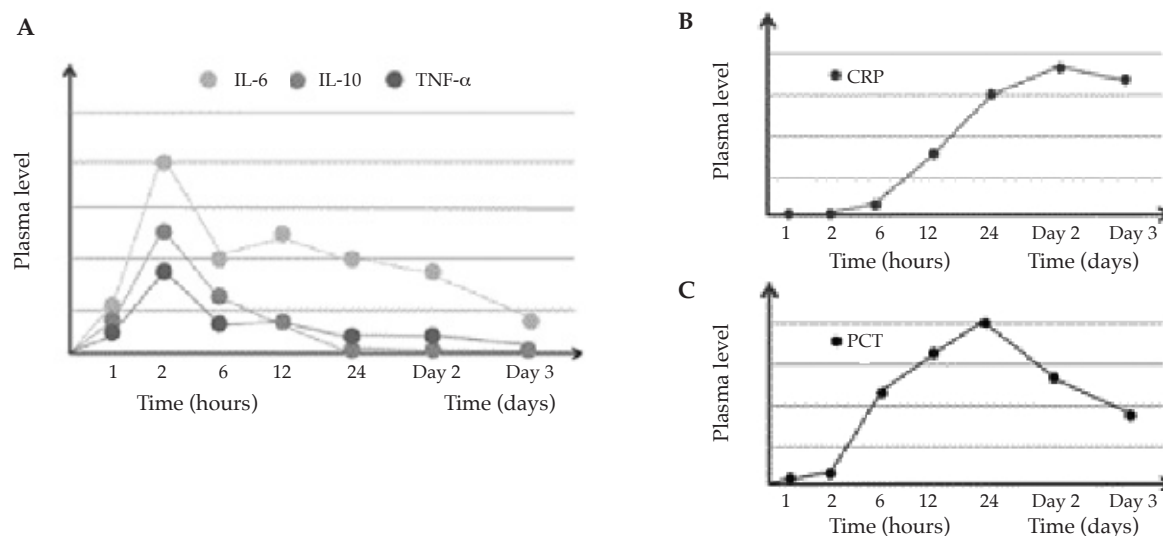
In general, circulating CRP increases 6 hours after infectious aggression and reaches its peak between 24 and 48 hours (Figure 4. B). This phenomenon also takes place in viral infections (with a lower peak) and autoinflammatory conditions.⁴⁴ The half-life of CRP is constant (between 4 and 9 hours), so circulating levels are directly related to its production rate (inflammatory

activity).⁴² Erythrocyte sedimentation rate increases more slowly than CRP (as well as its return to normality) because it is mainly related to fibrinogen production and its circulating half-life⁴⁵ (over 100 hours).

Procalcitonin

This is a 114-amino acid molecule with no hormonal activity. To date, it is known to interfere in inflammatory response modulation and induce nitric oxide production by the vascular endothelium. In healthy individuals, it cannot be detected in the circulation because it is not released in the absence of systemic inflammation.³⁸ In the case of bacterial sepsis, procalcitonin synthesis is activated in almost all body tissues, induced by the direct action of lipopolysaccharides and the effect of several cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6). Its production is attenuated by IFN- γ , a cytokine released in response to viral infections; for this reason, procalcitonin is specific for bacterial infections.⁴⁶ Procalcitonin levels start increasing 4-6 hours after the infectious stimulus and reach their peak between 12 and 36 hours (Figure 4. C). Procalcitonin has a diagnostic value because elevated levels are highly suggestive of sepsis (≥ 2 ng/mL),³⁸ as well as a prognostic value because a reduced circulating level has a very adequate correlation to antibiotic therapy response.^{37,47}

FIGURE 4. Kinetics of several inflammatory response mediators after challenge with lipopolysaccharide in human volunteers



IL-6: interleukin 6; IL-10: interleukin 10; TNF- α : tumor necrosis factor alpha; CRP: C-reactive protein; PCT: procalcitonin.

Source: modified from Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998 Aug;24(8):888-9.

TABLE 3. Main acute phase proteins and their biological function

Acute phase proteins	Biological function
CRP	Complement activation. Pathogen opsonization.
MBL	Complement activation. Pathogen opsonization.
α 2-macroglobulin	Hemostasis modulation.
Ferritin	Iron storage. Reduced bioavailability.
Hepcidin	Ferroportin-1 internalization. Reduced iron bioavailability.
Ceruloplasmin	Iron oxidation. Iron binding to ferritin molecule.
Haptoglobin	Hemoglobin transport. Iron binding inside the heme group.
Fibrinogen, prothrombin, factor VIII,	
Von Willebrand factor	Hemostasis and tissue repair. Inflammatory cell chemotaxis.
Plasminogen	Fibrin clot dissolution and tissue repair.

CRP: C-reactive protein; MBL: mannose-binding lectin.

CONCLUSION

Knowledge about the complex mechanisms involved in systemic inflammation and sepsis is becoming increasingly more accurate. Its clinical usefulness lies in a search for biological markers, together with an early diagnosis, that allow to differentiate it from similar clinical entities (hemophagocytic lymphohistiocytosis, adrenal insufficiency, anaphylaxis, etc.). In addition, it is possible to look for new therapeutic targets capable of reducing morbidity and mortality. ■

REFERENCES

- Singer M, Deutschman C, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-10.
- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwible WT, Clermont G, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(5):695-701.
- De Souza DC, Machado FR. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. *J Pediatr Intensive Care*. 2019; 8(1):3-10.
- Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med*. 2009; 37(1):291-304.
- Bateman S, Seed P. Procession to Pediatric Bacteremia and Sepsis: Covert Operations and Failures in Diplomacy. *Pediatrics*. 2010; 126(1):137-50.
- Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996; 125(8):680-7.
- Clapp DW. Developmental regulation of the immune system. *Semin Perinatol*. 2006; 30(2):69-72.
- Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8(10):776-87.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(1):2-8.
- Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16(3):379-414.
- Dixon DR, Darveau RP. Lipopolysaccharide heterogeneity: innate host response to bacterial modifications of lipid structure. *J Dent Res*. 2005; 84(7):584-95.
- Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10(12):826-37.
- Elson G, Dunn-Siegrist I, Daubeuf B, Pugin J. Contribution of Toll-like receptors to the innate immune response to Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Blood*. 2007; 109(4):1574-83.
- Van der Poll T, Lowry SF. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? *Shock*. 1995; 3(1):1-12.
- Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest*. 1993; 103(2):565-75.
- Pruitt JH, Copeland EM 3rd, Moldawer LL. Interleukin-1 and Interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. *Shock*. 1995; 3(4):235-51.
- Fresno M, Kopf M, Rivas L. Cytokines and infectious diseases. *Immunol Today*. 1997; 18(2):56-8.
- Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001; 344(14):1058-66.
- Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2001; 344(15):1140-4.
- Monk PN, Scola AM, Madala P, Fairlie DP. Function, structure and therapeutic potential of complement C5a receptors. *Br J Pharmacol*. 2007; 152(4):429-48.
- Riedemann NC, Guo RF, Neff TA, Laudes IJ, et al. Increased C5a receptor expression in sepsis. *J Clin Invest*. 2002; 110(1):101-8.
- Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review. *J Intensive Care*. 2017; 5:47.
- Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med*. 1998; 24(8):888-9.
- Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999; 27(7):1230-51.
- Furebring M, Hakansson LD, Venge P, Nilsson B, et al. Expression of the C5a receptor (CD88) on granulocytes and monocytes in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2002; 6(4):363-70.
- Huber-Lang MS, Younkin EM, Sarma JV, McGuire SR, et al. Complement-induced impairment of innate immunity

- during sepsis. *J Immunol.* 2002; 169(6):3223-31.
27. Liu D, Lu F, Qin G, Fernandes SM, et al. C1 inhibitor-mediated protection from sepsis. *J Immunol.* 2007; 179(6):3966-72.
 28. Liu D, Cai S, Gu X, Scafidi J, et al. C1 inhibitor prevents endotoxin shock via direct interaction with lipopolysaccharide. *J Immunol.* 2003; 171(5):2594-601.
 29. Giamarellos-Bourboulis EJ, Opal SM. The role of genetics and antibodies in sepsis. *Ann Transl Med.* 2016; 4(17):328.
 30. Lamping N, Dettmer R, Schröder NW, Pfiel D, et al. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest.* 1998; 101(10):2065-71.
 31. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med.* 1989; 321(5): 280-7.
 32. Tapper H, Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood.* 2000; 96(7):2329-37.
 33. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook D, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis.* 2004; 190(3):527-34.
 34. Minasyan H. Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019; 27(1):19.
 35. Minasyan H. Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives. *J Crit Care.* 2017; 40:229-42.
 36. Vincent JL. The clinical challenge of sepsis identification and monitoring. *PLoS Med.* 2016; 13(5):e1002022.
 37. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med.* 2017; 15(1):15.
 38. Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz P. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis.* 2020; 12(Suppl 1):S5-15.
 39. Beltra JC, Decaluwe H. Cytokines and persistent viral infections. *Cytokine.* 2016; 82:4-15.
 40. Degré M. Interferons and other cytokines in bacterial infections. *J Interferon Cytokine Res.* 1996; 16(6):417-26.
 41. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004; 279(47):48487-90.
 42. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol.* 2005; 117(2):104-11.
 43. Alagarasu K, Selvaraj P, Swaminathan S, Raghavan S, et al. Mannose binding lectin gene variants and susceptibility to tuberculosis in HIV-1 infected patients of South India. *Tuberculosis (Edinb).* 2007; 87(6):535-43.
 44. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5): 426-35.
 45. Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015; 100(1):30-6.
 46. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011; 9:107.
 47. Wirz Y, Meier M, Bouadma L, Luyt C, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized Trials. *Crit Care.* 2018; 22(1):191.

Compromiso neurológico por déficit de vitamina B12 en un lactante

Neurologic involvement due to vitamin B12 deficiency in an infant

Dra. Natalia Pérez Mathon^a, Dra. Ana L. Casuriaga Lamboglia^a y Dr. Gustavo Giachetto Larraz^a

RESUMEN

El déficit de vitamina B12 es una de las complicaciones más importantes que puede producir el vegetarianismo. Los lactantes hijos de madres vegetarianas tienen riesgo aumentado de deficiencia y de presentar compromiso neurológico irreversible si esta no se identifica y corrige adecuadamente. Se describe el caso de un lactante de un mes y veinte días que consultó por episodios paroxístmicos de mecanismo epileptógeno, en el cual los estudios complementarios permitieron identificar un déficit de vitamina B12 como causa de estos. Tras la confirmación diagnóstica, se instauró el tratamiento con vitamina B12 intramuscular, con remisión completa de los síntomas, buena evolución posterior y desarrollo psicomotor sin alteraciones.

Teniendo en cuenta las tendencias alimentarias actuales, es necesario incorporar, en la práctica clínica habitual, la anamnesis nutricional materna detallada para detectar precozmente el riesgo de déficit de esta vitamina y prevenirlo.

Palabras clave: deficiencia de vitamina B12, vegetarianismo, pediatría.

ABSTRACT

Vitamin B12 deficiency is one of the main complications of vegetarianism. Infants of vegetarian mothers have greater risk of deficiency and irreversible neurological compromise if deficiency is not identified and treated. We describe the case of a 1 month 20 days-old infant who consulted due to paroxysmal episodes of epileptogenic mechanism; laboratory tests identified a deficiency in vitamin B12 as the cause. After confirmation of diagnosis, treatment with intramuscular vitamin B12 was established with full remission of symptoms, good evolution and psychomotor development without alterations.

Considering current alimentary trends, it is necessary to include a detailed maternal nutritional anamnesis in regular clinical practice, in order to detect the risk of this vitamin deficiency at an early stage and to prevent it.

Key words: vitamin B12 deficiency, vegetarianism, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e536>

a. Departamento de Atención Integral al Niño, Niña y Adolescente, Asociación Española, Montevideo, Uruguay.

Correspondencia:

Dra. Ana L. Casuriaga: anitacasuriaga7@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-3-2020

Aceptado: 21-5-2020

Cómo citar: Pérez Mathon N, Casuriaga Lamboglia AL, Giachetto Larraz G. Compromiso neurológico por déficit de vitamina B12 en un lactante. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):e536-e539.

INTRODUCCIÓN

Las recomendaciones de ingesta de vitamina B12 son variables. La Organización Mundial de la Salud recomienda 2,4 mcg/día y debe ser mayor en las mujeres embarazadas y en la lactancia. Las reservas son suficientes para un período de 3 a 4 meses luego de haberse instalado un régimen de baja ingesta.¹⁻³

La carne es la principal fuente de vitamina B12. Los huevos, pescados y mariscos alcanzan concentraciones muy elevadas. En los lácteos, el contenido es bajo, pero su aporte puede ser significativo cuando el consumo es elevado. La leche humana es una buena fuente de vitamina B12 cuando los niveles maternos son adecuados. En los vegetales, el contenido es bajo. Por tanto, las dietas vegetarianas aportan escasa cantidad de vitamina B12 y predisponen al déficit.^{1,4,5}

Hasta el 60 % de los vegetarianos presentan esta carencia nutricional. Además, quienes consumen carnes menos de una vez por semana también tienen riesgo aumentado de deficiencia de cobalamina.^{4,6,7}

El nivel de cobalamina materno predice y se relaciona directamente con el del niño al nacer. La causa más común de esta deficiencia en los lactantes es la ingesta deficiente de la madre. En la población vegetariana, se estima que la deficiencia de B12 afecta al 62 % de las embarazadas y al 25-86 % de los niños.^{3,4,8}

El déficit de vitamina B12 puede provocar anemia megaloblástica y trastornos neuropsiquiátricos. La macrocitosis puede preceder en meses e incluso años a la anemia. Los trastornos neuropsíquicos pueden ser la primera y única manifestación del déficit y pueden ser irreversibles si este es prolongado. Se ha observado que hasta un 20 % de los niños sometidos a dietas vegetarianas estrictas en los primeros seis años de vida presentan afectación cognitiva.^{6,9}

Las manifestaciones clínicas del déficit de vitamina B12 en los lactantes incluyen, además de la anemia megaloblástica ya descrita, apatía, anorexia, vómitos y signo-sintomatología neurológica, como convulsiones, irritabilidad, letargia, hipotonía, temblores, mioclono y retraso psicomotor.³

A continuación, se expone el caso de un lactante que presentó manifestaciones neurológicas asociadas al déficit de vitamina B12 con el objetivo de alertar acerca de esta entidad de prevalencia creciente que requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Se trata de un lactante de sexo masculino de 1 mes y 20 días, sin antecedentes prenatales ni perinatales para destacar. Lactancia materna directa exclusiva con adecuado ascenso ponderal.

Ingresó por episodios paroxísticos motores de etiología no aclarada. El día previo, había presentado clonias de los miembros superiores, de 30 segundos de duración, mirada fija y llanto posterior, que habían cedido espontáneamente. No tuvo fiebre ni se vincularon con la alimentación, el cese de la respiración, cambios del tono ni de la coloración. Refirió cinco episodios, cuatro en vigilia y uno durante el sueño. Entre estos, permaneció asintomático. Negó la ingesta de tóxicos, tisanas y traumatismo de cráneo. Tránsito urinario y digestivo normal. Examen físico: sin alteraciones para destacar.

Electroencefalograma en vigilia: sin alteraciones. Permaneció en observación; no reiteró episodios; fue evaluado por un neuropediatra y se otorgó el alta a las 24 h.

En el domicilio, reiteró dos episodios similares, por lo que reingresó. Examen físico sin modificaciones. Paraclínica: hemoglobina de 11,5 g/dl; volumen corpuscular medio: 83 fL; hemoglobina corpuscular media: 27,6 pg; plaquetas: 440 000/mm³; leucocitos: 5400/mm³. Funcional y enzimograma hepático, lactato, amoniemia, azoemia, creatininemia, gasometría venosa, ionograma, uricemia normales. Pesquisa neonatal ampliada normal (hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística y 24 enfermedades del metabolismo de aminoácidos, acidemias orgánicas y defectos de la betaoxidación de los ácidos grasos).

Resonancia magnética de cráneo y fondo de ojo normal. Se inició fenobarbital intravenoso. Se reiteró el electroencefalograma en sueño espontáneo, sin alteraciones. Se planteó epilepsia benigna del lactante.

En la evolución, persistió con episodios similares. Nuevo electroencefalograma en sueño espontáneo con discreta actividad epileptógena derecha. Dada la reiteración de los episodios y las alteraciones en el electroencefalograma, se profundizó el estudio a fin de descartar errores innatos del metabolismo y se inició el tratamiento con carbamazepina por vía oral. Se reiteraron la gasometría arterial, glicemia, hepatograma, amonio y lactato en plasma venoso, que fueron normales. Dada la evolución observada, con la ausencia de respuesta al tratamiento instituido, se replanteó la orientación diagnóstica y se reiteró la anamnesis, de la que surgió escaso consumo cárnico previo y durante el embarazo e hiperémesis gravídica durante el primer trimestre. Ácidos orgánicos en orina: ácido metilmalónico (AMM) de 55 mcg/ml (referencia < 3 mcg/ml). Dosificación de vitamina B12: 69 pg/ml (referencia: 243-894 pg/ml); homocisteína: 16 μmol/l.

Frente a estos hallazgos, considerando los antecedentes de la alimentación materna en un niño con lactancia materna directa exclusiva, con sintomatología neurológica compatible, se planteó el déficit de vitamina B12 como etiología de las manifestaciones clínicas a los catorce días del inicio de la sintomatología. La concentración de B12 y homocisteína materna, luego de haber iniciado cambios en los hábitos alimentarios, fue 273 pg/ml y 19,8 μmol/l, respectivamente.

Se inició vitamina B12 intramuscular a razón de 1000 mcg/día por 2 días y luego 1000 mcg/semana por 4 semanas, con remisión total de la sintomatología. La madre incorporó en la dieta alimentos ricos en cobalamina y suplementos vitamínicos. Los niveles de vitamina B12 se normalizaron y la dosificación de AMM y homocisteína total plasmática (*total homocysteine; tHcy*, por sus siglas en inglés) fue negativa a las 4 semanas de haberse iniciado el tratamiento. En la evolución, en el primer año de vida, presentó buen ascenso ponderal, desarrollo adecuado y no reiteró los episodios.

COMENTARIO

Las manifestaciones clínicas iniciales se interpretaron como clonias de mecanismo epileptógeno. Frente a esto, es necesario evaluar las causas ocasionales y, eventualmente, plantear el debut de una epilepsia de presentación precoz. Se trataba de un lactante

sin antecedentes perinatales, cuya evaluación paraclínica inicial era normal, sin antecedentes de exposición a fármacos, drogas y/o tóxicos. Ante la reiteración de los episodios y las alteraciones en el electroencefalograma, se profundizó el estudio con el objetivo de descartar errores innatos del metabolismo y se inició el tratamiento con antiepilépticos. En este caso, en la anamnesis inicial, no surgió el antecedente materno de vegetarianismo.

El déficit de B12 presenta manifestaciones clínicas generales y neurológicas, inespecíficas. Por tanto, es habitual que, inicialmente en la evaluación de estos pacientes, sean considerados otros posibles diagnósticos más frecuentes. Sin embargo, teniendo en cuenta las tendencias alimentarias actuales, sospechar posibles déficits nutricionales e incorporar la anamnesis nutricional materna detallada resulta necesario.^{4,6,10} Este niño se alimentaba con leche materna exclusiva; su madre recibía una dieta con escasos alimentos ricos en vitamina B12 a lo que se sumó la hiperémesis gravídica.

Las dietas vegetarianas varían en función del grado de evitación de alimentos de origen animal. La más estricta es el veganismo, que consiste en la exclusión completa de alimentos de procedencia

animal. Existen dietas menos restrictivas, como semivegetarianas, ovolactovegetarianas y lactovegetarianas. Los veganos presentan un riesgo elevado de deficiencia de vitamina B12. Se han reportado niveles descendidos de cobalamina y/o macrocitosis en hasta un 90 % de esta población en ausencia de suplementos.⁵

En situaciones de déficit de vitamina B12, los órganos más afectados son aquellos con elevado recambio celular, como la médula ósea y el sistema nervioso. El compromiso neurológico se produce por alteraciones en el proceso de mielinización en la médula espinal cervicodorsal, así como afección de los nervios craneanos y periféricos.^{3,4} En este paciente, predominaron las manifestaciones neurológicas, sin alteraciones hematológicas.

Para la confirmación diagnóstica, el patrón de referencia es la elevación del AMM en sangre y/u orina, y de *tHcy*, que se normalizan tras la administración de vitamina B12.⁶ El déficit de vitamina B12 dificulta la transformación enzimática de AMM en succinil CoA y de *tHcy* en metionina, y determina su acumulación (Figura 1).^{3,11,12} Los valores de referencia de estos marcadores se muestran en la Tabla 1.

FIGURA 1. Vitamina B12 como cofactor de reacciones enzimáticas

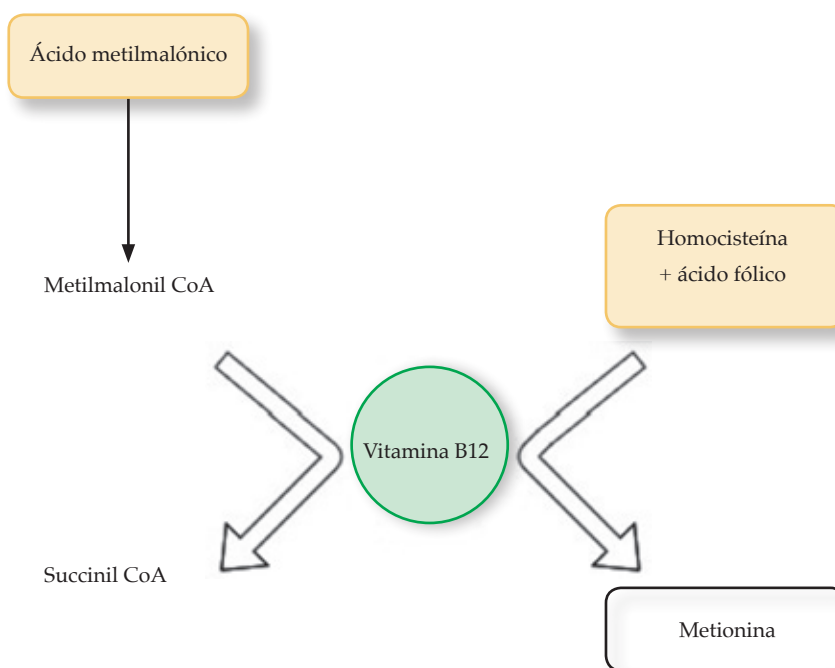


Imagen tomada de P. Bravo y cols.³

TABLA 1. Valores de referencia para el diagnóstico de deficiencia de vitamina B12

	Puntos de corte
Vitamina B12	< 211 pg/ml*
Homocisteína	> 10 µmol/l
Ácido metilmalónico en orina	> 11 µmol/l**

* pg/ml: picogramos/mililitro; mmol/l: milimol/litro.

Obtenido de Cortez Hernández M, Gutiérrez G, Ledesma J. Déficit Vitamina B12. *Act Pediatr Aten prim.* 2015;8(1):10-3.

El perfil bioquímico observado en el paciente (disminución de vitamina B12, aumento de *tHcy* y AMM) permitió la confirmación diagnóstica. La dosificación materna se realizó unos días después de haber incorporado en la dieta alimentos ricos en vitamina B12, lo que puede explicar los hallazgos.

Es necesario iniciar rápidamente vitamina B12 por vía intramuscular u oral a razón de 1000 mcg/día durante 2-7 días, seguidos de 100 mcg/semana durante un mes, dependiendo de la gravedad.^{3,4} La eficacia del tratamiento es similar por ambas vías.^{3,13} Este paciente recibió vitamina B12 por vía intramuscular con retroceso inmediato de la sintomatología.

El pronóstico depende de la magnitud de la afectación neurológica. Si bien la atrofia cerebral y la desmielinización pueden revertirse meses luego de haberse iniciado el tratamiento, algunos pacientes pueden presentar como secuelas déficit cognitivo y psicomotor. En este caso, el diagnóstico y tratamiento precoz y la ausencia de alteraciones imagenológicas son factores de buen pronóstico.^{3,14} ■

REFERENCIAS

- Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, Gautier du Défaix Gómez H. Vitamina b12: Metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 1999; 15(3):159-74.
- García Gabarra A. Ingesta de nutrientes: conceptos y recomendaciones internacionales (2ª parte). *Nutr Hosp.* 2006; 21(4):437-47.
- Bravo JP, Ibarra CJ, Paredes MM. Compromiso neurológico y hematológico por déficit de vitamina B12 en lactante hijo de madre vegetariana. Caso clínico. *Rev Chil Pediatr.* 2014; 85(3):337-43.
- Aguirre J, Donato M, Buscio M, Ceballos V, et al. Compromiso neurológico grave por déficit de vitamina B12 en lactantes hijos de madres veganas y vegetarianas. *Arch Argent Pediatr.* 2019; 117(4):e420-4.
- Plaza López de Sabando D. Vegetarianismo y anemia por déficit de vitamina B12. *An Pediatr Contin.* 2012; 10(6):359-65.
- Buil Arasanz M, Bobé Armant F, Allué Buil A, Trubat Muñoz G. Vitamina B12 y dieta vegetariana. *Semergen.* 2009; 35(8):412-4.
- Herrmann W, Geisel J. Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin- B12 status. *Clin Chim Acta.* 2002; 326(1-2):47-59.
- Martínez Pérez L, Núñez García A, Forrellat Barrios M, De León Ojeda N, et al. Trastornos neurológicos graves en lactante con anemia megaloblástica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2018; 34(1):75-82.
- Louwman MW, Van Dusseldorp M, Van de Vijver F, Thomas CM, et al. Signs of impaired cognitive function in adolescents with marginal cobalamin status. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(3):762-9.
- Racioppi F, Villamayor G, Serrano N. Manifestaciones Neurológicas del Déficit de vitamina B12 en pediatría. *Med Infant.* 2017; 24(1):27-30.
- Gil Prieto L, Esteban Hernández J, Hernández Barrera V, Cano B, et al. Concentración de vitamina B12 en suero en población puberal de la Comunidad de Madrid. *An Pediatr (Barc).* 2008; 68(5):474-80.
- Bjorke Monsen AL, Ueland PM, Vollset SE, Guttormsen AB, et al. Determinants of cobalamin status in newborns. *Pediatrics.* 2001; 108(3):624-30.
- Sachdev H, Dheeraj S. Deficiencias y excesos de vitaminas del Complejo B. En: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. *Nelson Tratado de pediatría.* 19 ed. Barcelona: Elsevier; 2013. Págs.210-1.
- Cortés Hernández M, Gutiérrez Schläffino G, Ledesma Albarrán J. Déficit Vitamina B12. *Act Pediatr Aten Prim.* 2015; 8(1):10-3.

Diagnóstico prenatal de dilatación idiopática de la aurícula derecha. Reporte de un caso

Prenatal diagnosis of idiopathic dilatation of the right atrium. A case report

Dra. Melina J. Saavedra^a, Dra. Sofía Grinenco^a y Dra. Natalia Nápoli^a

RESUMEN

La dilatación idiopática de la aurícula derecha es una entidad poco frecuente. Estimar la verdadera incidencia es dificultoso dado que muchos pacientes son asintomáticos y los síntomas reportados, tanto en niños como en adultos, presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Pocos pacientes con diagnóstico prenatal fueron publicados.

Se presenta un caso de diagnóstico prenatal de dilatación auricular derecha con un seguimiento de 3 años y 8 meses. El paciente se encuentra asintomático, sin evidencia de trombosis auricular, medicado con ácido acetilsalicílico desde su nacimiento. El seguimiento se realizó con ecocardiogramas regulares; sin embargo, la confirmación diagnóstica fue a través de la resonancia magnética nuclear cardíaca.

La importancia del reporte radica en describir una enfermedad rara, potencialmente grave, y cómo el diagnóstico prenatal permite tomar conductas anticipadas, como el monitoreo cardíaco, para la detección de arritmias y el inicio temprano de profilaxis primaria antitrombótica.

Palabras clave: aurícula derecha, aneurisma, dilatación, diagnóstico prenatal, cardiopatías congénitas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e540>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e540>

Cómo citar: Saavedra MJ, Grinenco S, Nápoli N. Diagnóstico prenatal de dilatación idiopática de la aurícula derecha. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):e540-e544.

INTRODUCCIÓN

La dilatación idiopática de la aurícula derecha es una entidad poco frecuente de fisiopatología desconocida.¹ La presentación clínica de esta enfermedad presenta un espectro amplio que incluye pacientes asintomáticos, síncope, dolor de pecho, arritmias, tromboembolismo insuficiencia cardíaca congestiva y muerte.²

En la literatura, fueron reportados pocos casos con diagnóstico prenatal.¹⁻⁴ El seguimiento a largo plazo es limitado y el manejo es variable e individualizado para cada uno.

Se presenta a un paciente con diagnóstico prenatal de dilatación idiopática de la aurícula derecha. Se describe una enfermedad rara, potencialmente grave, y se enfatiza la relevancia del diagnóstico prenatal con el objetivo de prevenir posibles complicaciones.

REPORTE DE CASO

Paciente primigesta de 34 años, previamente sana, que fue referida al Servicio de Cardiología Fetal por el hallazgo de dilatación de la aurícula derecha en una ecografía obstétrica a las 35 semanas de gestación (*Figura 1*). No presentaba antecedentes familiares cardiovasculares. Se realizó un ecocardiograma fetal y se observó una aurícula derecha gravemente dilatada, una válvula tricúspide normoinserta con insuficiencia leve, sin otros hallazgos de mención y sin evidencia de arritmias. Se pautaron controles semanales con parámetros estables.

A las 40 semanas de edad gestacional, con peso adecuado, 3,860 kg, nació por cesárea electiva un paciente de sexo masculino con una escala de Apgar de 8/9. Al momento del examen físico, se encontraba rosado con precordio calmo; se auscultaba R1 y R2 normales, sin R3 ni soplos cardíacos. Se realizó un electrocardiograma y se observó ritmo sinusal, conducción auriculoventricular 1 : 1, frecuencia cardíaca de 120 latidos por minuto, voltaje y duración normal de la onda P, intervalo PR de 100 milisegundos de duración, complejo QRS de 70 milisegundos, eje eléctrico desviado a la derecha (+130), progresión R/S derecha y sin trastornos de la repolarización,

a. Departamento de Pediatría, Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Correspondencia:

Dra. Melina J. Saavedra: melina.saavedra@hiba.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-5-2020

Aceptado: 29-6-2020

que eran hallazgos normales en los recién nacidos. Se realizó un ecocardiograma transtorácico con los siguientes hallazgos para destacar: foramen oval permeable pequeño con cortocircuito de izquierda a derecha, aurícula derecha dilatada en un área de 7 cm² (media: 2,6 cm²; desvío estándar -DE-: 1,8), válvula tricúspide de características normales con insuficiencia leve, *ductus* arterioso permeable de 3 mm con cortocircuito de izquierda a derecha. Por tratarse de una patología con riesgo tromboembólico, se indicó ácido acetilsalicílico a razón de 5 mg/kg/día como terapia antiagregante. Permaneció en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante 24 horas con monitoreo multiparamétrico acorde a su edad, por lo que se decidió su traslado a internación conjunta con su madre hasta el cuarto día de vida, cuando se les otorgó el alta.

Posteriormente, inició el seguimiento ambulatorio con Cardiología Pediátrica. En el primer control, se constató el cierre del *ductus* arterioso. Durante los dos primeros años de vida, se realizaron controles clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos bimestrales y *holter* anual. Presentó buen progreso de peso en el percentil 50 y talla en el percentil 90 según las tablas de la Organización Mundial de la Salud. No presentó arritmias y el área de la aurícula derecha se mantuvo estable con valores de 10 cm² (media: 4,2 cm²; DE: 2,2) a 20 cm² (media: 6,0 cm; DE: 2,7) acordes al crecimiento pondoestatural.

A los 14 meses, se solicitó una resonancia magnética (RM) cardíaca con la que se confirmó el diagnóstico de dilatación idiopática de la aurícula derecha (Figura 2). En la RM, se observó

FIGURA 1. Ecografía obstétrica a las 35 semanas. A y B. Se observa la aurícula derecha dilatada excesivamente en relación con el resto de las estructuras cardíacas

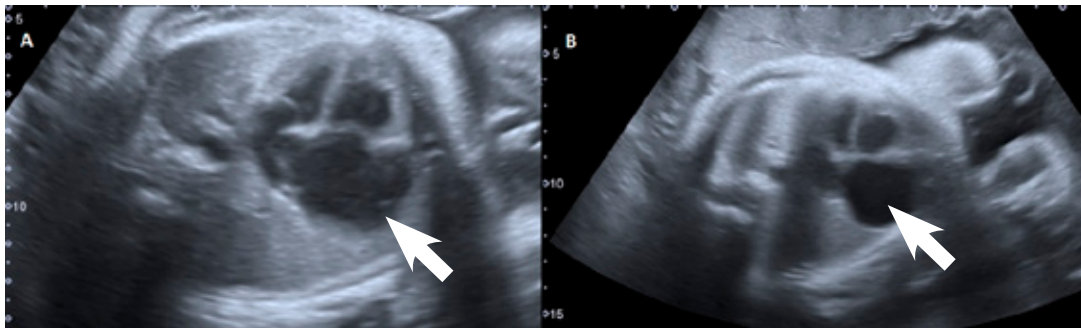
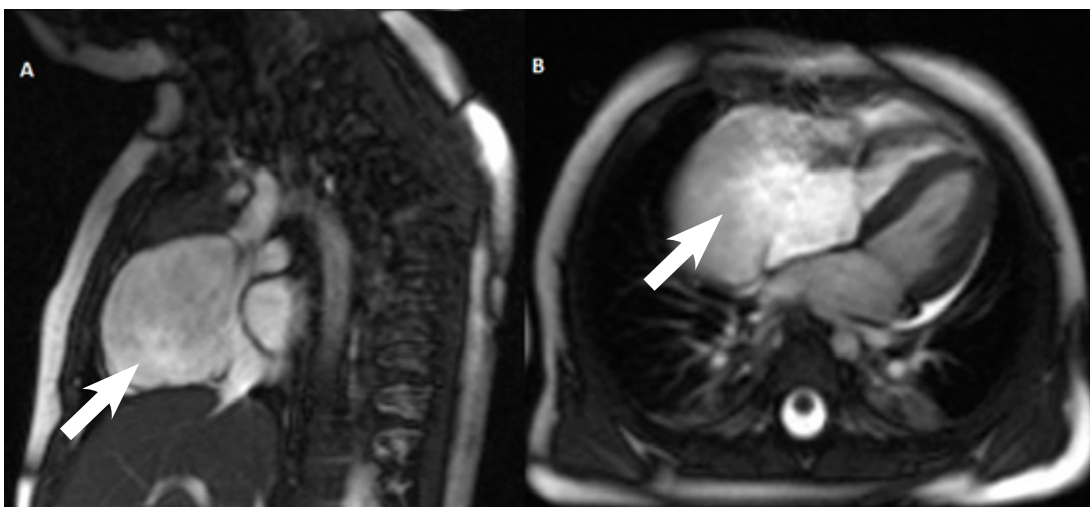


FIGURA 2. Resonancia nuclear magnética cardíaca. A y B. Aurícula derecha desproporcionadamente grande en comparación con el resto de las cámaras cardíacas



una dilatación aneurismática grave de la aurícula derecha, área de 26 cm², con flujo reverberante en su interior. No presentaba trombos; válvula tricúspide normoinsera y competente; ventrículo derecho con volúmenes de fin de diástole y fin de sístole dentro de los parámetros normales, motilidad regional y función sistólica global conservada; pericardio íntegro. En las imágenes de T1, T2 y saturación grasa, no se detectó infiltración grasa del miocardio. En las imágenes después de la inyección intravenosa de gadolinio, no presentó realce en la pared de los ventrículos, y se descartó la presencia de fibrosis o necrosis miocárdica.

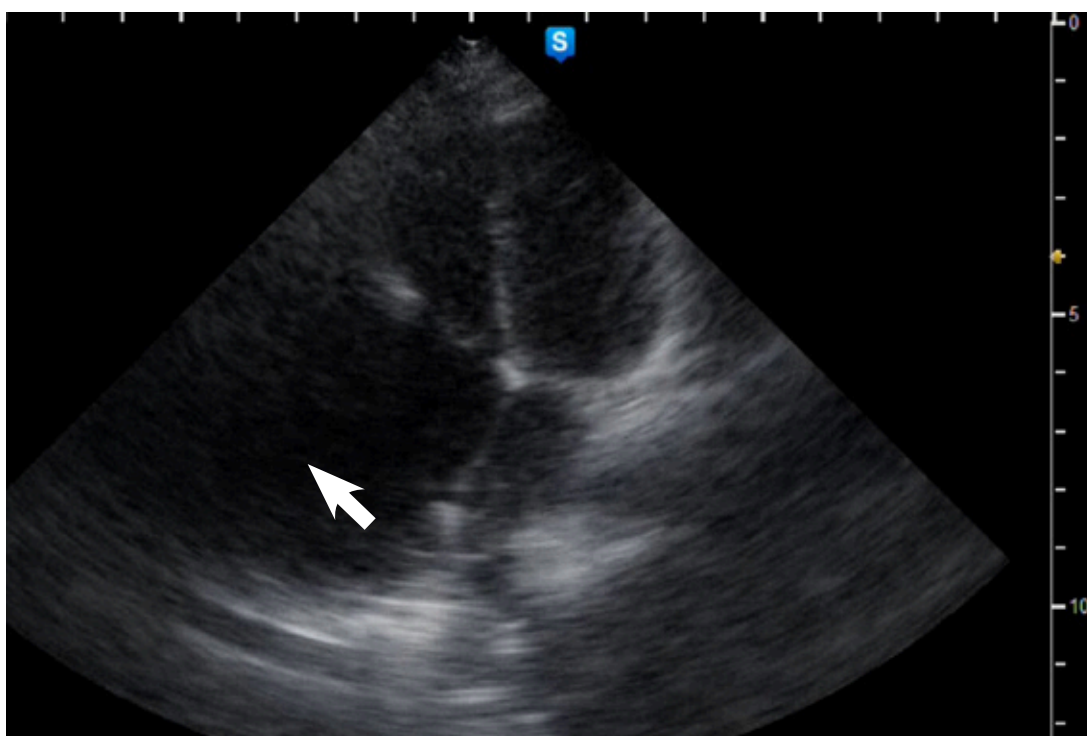
En la actualidad, el paciente continúa con controles cardiológicos cada 6 meses; se solicita *holter* anualmente y continúa medicado con ácido acetilsalicílico. Presenta un seguimiento en nuestro Servicio de 3 años y 8 meses, en los que ha permanecido asintomático, sin arritmias, con un área de la aurícula derecha estable de 18 cm² (media: 7,8 cm²; DE: 3) medida por ecocardiografía (Figura 3). Durante este período, nació su hermano menor sin cardiopatía estructural.

DISCUSIÓN

Como consecuencia de la evolución de la medicina fetal, el rol del cardiólogo infantil se ha expandido y el diagnóstico prenatal se ha convertido en esencial para el planeamiento de estrategias para mejorar el pronóstico de los pacientes con cardiopatía congénita. En nuestro caso, el diagnóstico prenatal permitió un óptimo planeamiento del nacimiento en un hospital de tercer nivel con Unidad de Terapia Intensiva Neonatal, así como Servicios de Cardiología Pediátrica y Electrofisiología. De esta forma, se pudo realizar el monitoreo cardíaco desde recién nacido e iniciar profilaxis antitrombótica para disminuir el riesgo de trombosis auricular.

La dilatación idiopática de la aurícula derecha fue descrita por primera vez en 1676 por Borrachin.⁵ Sin embargo, en 1955, el cirujano cardiovascular Charles Bailey fue el primero en realizar una escisión de la aurícula derecha dilatada en una mujer de 29 años que se presentó con disnea, taquicardia paroxística supraventricular y cardiomegalia.⁶ Desde entonces, en la literatura, hay reportes aislados de esta enfermedad en niños y en adultos con una presentación clínica variada.

FIGURA 3. Ecocardiograma doppler color. Corte de 4 cámaras cardíacas donde se observa la aurícula derecha extremadamente dilatada en comparación con el resto de las estructuras



Existen pocos reportes con diagnóstico prenatal de esta entidad y ninguno de ellos presenta seguimiento a largo plazo.¹⁻⁴ Entre estos pacientes, la mayoría permanecieron asintomáticos. Los que presentaron síntomas desarrollaron más frecuentemente arritmias, como taquicardia auricular, mayormente, controlada con antiarrítmicos y, en algunos casos, con el requerimiento de ablación por radiofrecuencia.² Dos pacientes reportados requirieron reinternación entre la segunda y la quinta semana de vida por dificultad respiratoria con diagnóstico por fibrobroncoscopía de obstrucción dinámica de la vía aérea; a ambos se les realizó una cirugía cardiovascular con reducción de la aurícula derecha, con buenos resultados.^{2,3} Los pacientes pediátricos con diagnóstico posnatal fueron mayoritariamente sintomáticos con trombosis auricular y arritmias, e incluyeron a un niño de 8 años que falleció en el contexto de taquicardia auricular refractaria.^{7,8}

La dilatación idiopática de la aurícula derecha o aneurisma congénito de la aurícula derecha requiere, para su confirmación diagnóstica, una aurícula derecha excesivamente grande en comparación con las otras cámaras cardíacas, en ausencia de otras anomalías que pudieran provocarla, como la anomalía de Ebstein, la displasia de la válvula tricúspide, la agenesia de pericardio, la anomalía parcial del retorno venoso pulmonar, la enfermedad de Uhl, la miocardiopatía restrictiva y la disfunción ventricular derecha.⁹

El ecocardiograma doppler color se ha convertido en el método de imágenes de primera línea para la evaluación de la estructura y la función cardíaca; sin embargo, las modalidades con representación en dos dimensiones pueden ser limitadas para descartar entidades que podrían provocar dilatación auricular. En los últimos años, con el desarrollo de los métodos de imágenes, se puede optar para arribar al diagnóstico de certeza por estudios no invasivos de alta precisión con representación 3D, como la angiotomografía computada y la RM cardíaca.^{1,8,10,11} En nuestra experiencia, la RM fue fundamental para confirmar el diagnóstico de dilatación idiopática de la aurícula derecha; sin embargo, el ecocardiograma doppler nos permitió desde el período fetal aproximarnos al diagnóstico y fue el método primordial para el seguimiento evolutivo del paciente a través de la medición del área auricular.¹²

Dada la variabilidad en la presentación clínica, el manejo es individualizado basado en cada paciente. Debido al riesgo aumentado de trombosis auricular y, consecuentemente, de tromboembolismo, se recomienda iniciar terapia antiagregante profiláctica con ácido acetilsalicílico.^{2,11} En los pacientes en edad pediátrica, el tratamiento quirúrgico con reducción de la aurícula derecha fue propuesto en niños que se presentaron con trombosis auricular, dilatación progresiva de la aurícula derecha, compresión del ventrículo derecho o de la vía aérea, y es controversial en niños asintomáticos.^{2,11} Nuestro paciente inició el tratamiento farmacológico con ácido acetilsalicílico en el período neonatal y no se indicó tratamiento quirúrgico, dado el carácter asintomático de su afección al momento de este reporte.

Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico prenatal de dilatación idiopática de la aurícula derecha. El diagnóstico en la etapa fetal nos permite tomar conductas anticipadas con el fin de evitar potenciales complicaciones. Estas estrategias consisten en la derivación temprana para el seguimiento obstétrico y parto a hospitales de tercer nivel, así como el monitoreo cardíaco y el inicio de profilaxis primaria antitrombótica en el recién nacido. ■

REFERENCIAS

- Hofmann SR, Heilmann A, Häusler HJ, Dähnert I, et al. Congenital idiopathic dilatation of the right atrium: antenatal appearance, postnatal management, long-term follow-up and possible pathomechanism. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(4):256-61.
- Forbes K, Kantoch MJ, Divekar A, Ross D, et al. Management of infants with idiopathic dilatation of the right atrium and atrial tachycardia. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(4):289-96.
- Divekar A, Soni R, Ross D. Rapidly progressive idiopathic dilation of the right atrium in infancy associated with dynamic obstruction of the airways. *Cardiol Young.* 2002;12(5):491-3.
- Wagner N, Kagan KO, Abele H, Hoopmann M, et al. Fetal idiopathic dilatation of the right atrium. *Ultraschall Med.* 2011;32(1):81-2.
- Alden HH. Adult congenital cardiac surgery. In Sabiston DC Jr, Spencer FC. *Surgery of the Chest.* 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1990:1766-76.
- Bailey CP. Cardiac aneurysms (and diverticuli). In Bailey CP. *Surgery of the heart.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1955:403-20.
- Deora S, Sharma AK, Garg P. Idiopathic dilatation of the right atrium: a rare cause of right heart failure. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2019;27(8):713-4.
- Srinivasa KH, Kharge J, Patil S, Rangan K, et al. Idiopathic dilatation of the right atrium: clinical and diagnostic pitfalls - a series of 3 cases. *Echocardiography.* 2013;30(8):984-8.
- Sumner RG, Phillips JH, Jacoby WJ Jr, Tucker DH. Idiopathic enlargement of the right atrium. *Circulation.* 1965;32(6):985-91.

10. Narain VS, Puri A, Sethi R, Aga P, et al. Giant right atrial aneurysm presenting as right heart failure. *Indian Heart J.* 2012;64(2):200-2.
11. Biočić S, Đurašević Ž, Vincelj J, Udovičić M. A familial cluster of idiopathic dilatation of the right atrium-A two-case report. *J Cardiol Cases.* 2010;2(1):e52-4.
12. Koestenberger M, Burmas A, Ravekes W, Avian A, et al. Echocardiographic Reference Values for Right Atrial Size in Children with and without Atrial Septal Defects or Pulmonary Hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(4):686-95.

Prenatal diagnosis of idiopathic dilatation of the right atrium. A case report

Melina J. Saavedra M.D.^a, Sofía Grinenco M.D.^a and Natalia Nápoli M.D.^a

ABSTRACT

Idiopathic dilatation of the right atrium is a rare condition. The real incidence of the disease is difficult to estimate since most patients are asymptomatic, although a wide spectrum of symptoms have been reported in children and adults. In the literature, prenatal diagnosis has been reported in few cases. We report a case of prenatally diagnosed right atrial dilation with a 3 years and 8 months follow up. The patient is on acetylsalicylic acid since birth and remained asymptomatic without any atrial thrombosis. We performed regular transthoracic echocardiograms during follow up, however was a cardiac magnetic resonance imaging the method for achieving diagnostic confirmation.

The aim of this case report is to describe a rare, potentially serious disease and how prenatal diagnosis allows anticipated actions such as monitoring for cardiac arrhythmia detection and early starting of primary thrombosis prophylaxis.

Key words: right atrium, aneurysm, dilation, prenatal diagnosis, congenital heart defects.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e540>

To cite: Saavedra MJ, Grinenco S, Nápoli N. Prenatal diagnosis of idiopathic dilatation of the right atrium. A case report. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):e540-e544.

INTRODUCTION

Idiopathic dilatation of the right atrium is a rare disease and its pathogenesis is unknown.¹ Clinical presentation ranges from asymptomatic patients, to syncope, chest pain, arrhythmias, thromboembolism, congestive heart failure and even sudden death.²

In the literature, prenatal diagnosis has been reported in few cases without a long-term follow-up, being the management individualized on a case by case basis.¹⁻⁴

We report a case of idiopathic dilatation of the right atrium prenatally diagnosed, describing an uncommon and potentially serious disease and highlighting the relevance of antenatal diagnosis in order to prevent possible complications.

CASE REPORT

A 34-year-old woman, previously healthy, was referred to the fetal cardiology service during her first pregnancy due to dilatation of the right atrium found on obstetric ultrasound after 35 weeks of gestation (*Figure 1*). She had no family history of cardiovascular disease. A color Doppler fetal echocardiography was performed at 36 weeks of gestation, an extremely right atrium dilation and mild regurgitation of a normal tricuspid valve were observed. No arrhythmias and no other findings were detected during the study. Weekly appointments were scheduled with stable parameters.

A male infant was delivered at term by C-section with a birth weight of 3860 g and Apgar score of 8/9. On physical examination pink skin was observed and S1 and S2 were present, without S3 and any murmurs. Baseline electrocardiogram was performed exhibiting normal values as sinus rhythm, heart rate 120 beats per minute, normal voltage and duration of P wave, PR interval duration was 100 milliseconds, QRS complex was 70 milliseconds, right axis deviation (+130°) and right R wave progression without repolarization abnormalities. A transthoracic echocardiogram was performed revealing the following notable findings: small patent foramen ovale with a left-to-right shunt, right atrium dilation measuring 7 cm² (mean 2.6 cm², SD 1.8 cm²), normal tricuspid

a. Department of Pediatrics. Division of Pediatric Cardiology. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

E-mail address: :

Melina J. Saavedra M. D.: melina.saavedra@hiba.org.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-15-2020

Accepted: 6-29-2020

valve with mild regurgitation, patent ductus arteriosus of 3 mm with a left to right shunt. According to the high thromboembolism risk of this disease, acetylsalicylic acid (5 mg/kg/day) was started as antiplatelet therapy. The patient remained in the Neonatal Intensive Care Unit during 24 hours and his telemetry monitoring were within normal limits, therefore we have decided to transfer him with his mother until the fourth day of life when both were discharged.

Subsequently, he started outpatient follow-up with pediatric cardiology. In the first visit, closure of the patent ductus arteriosus was verified. During the first two years of life, we perform physical examination, electrocardiogram and transthoracic echocardiogram every two

month and order a Holter monitor yearly. Based on World Health Organization's standards, the patient was at the 50th percentile for weight and 90th percentile for height. He did not show any arrhythmias and the right atrium area remained stable with values from 10 cm² (mean 4.2 cm², SD 2.2) to 20 cm² (mean 6.0 cm², SD 2.7) according to the child growth curves.

A cardiac magnetic resonance imaging (MRI) was requested when he was 14 months old, and idiopathic dilatation of the right atrium diagnosis was confirmed (*Figure 2*). The MRI showed the following findings: severe aneurysmal dilation of the right atrium (area 26 cm²) with reverberant flow inside; thrombus were not observed; normal tricuspid valve; right ventricle end-diastole and

FIGURE 1. Prenatal echocardiography at 35 weeks of gestation. A and B. Excessively dilated right atrium in comparison with the other chambers

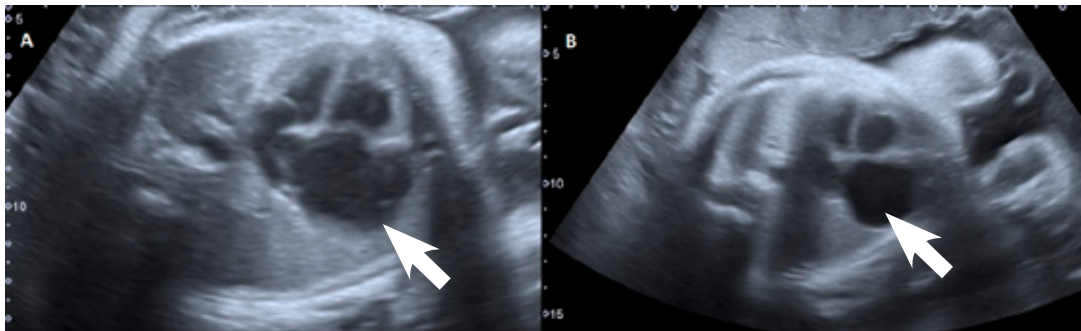
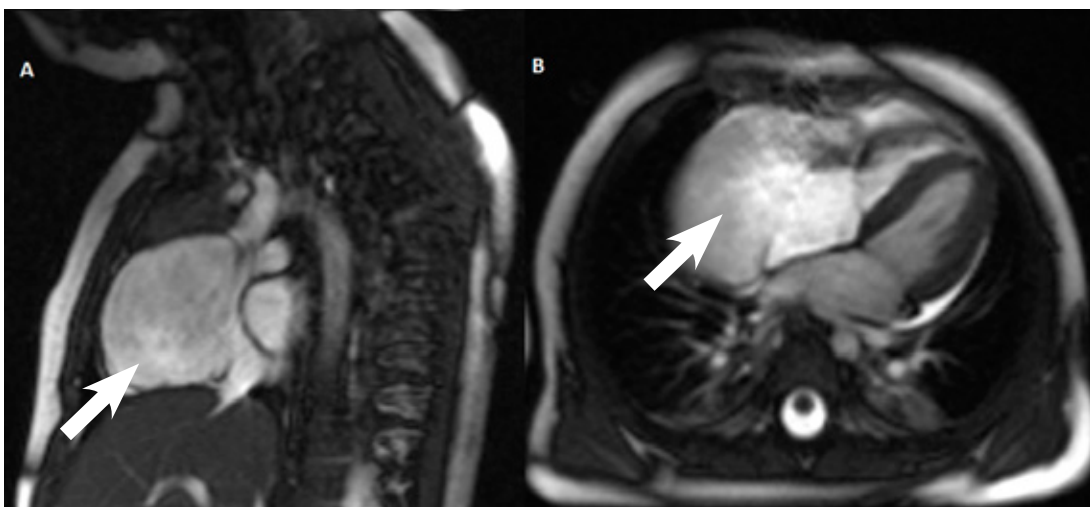


FIGURE 2. Cardiac magnetic resonance imaging (MRI). A and B. Disproportionately large right atrium in comparison with the other structures



end-systole volumes within normal range, with preserved regional motility, and global systolic function; intact pericardium. In the T1, T2 and fat saturation images, no fatty infiltration of the myocardium was observed. In the images after intravenous injection of gadolinium, no enhancement was observed in any region of the ventricles wall, ruling out the presence of fibrosis and myocardial necrosis.

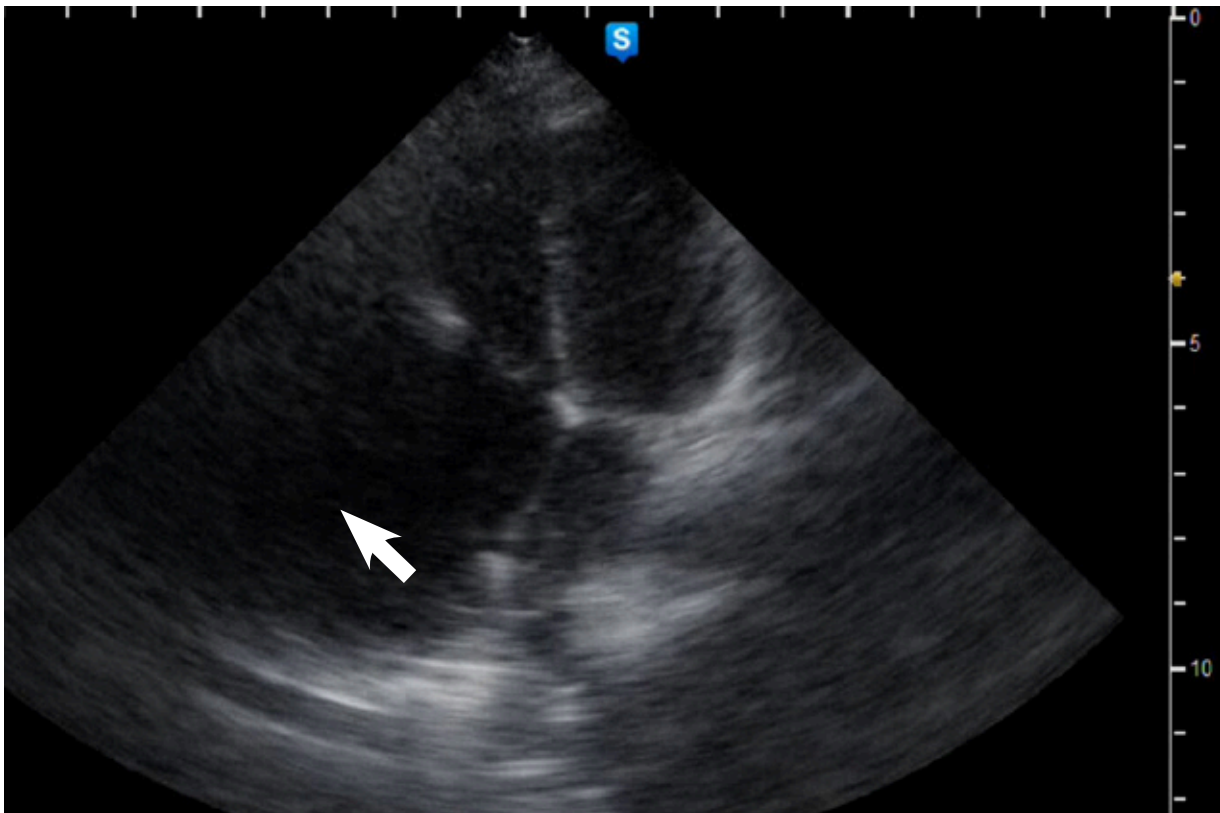
Currently, the patient attends to pediatric cardiology clinic every 6 months and he continues on acetylsalicylic acid treatment. Holter monitor is requested annually. After 3 years and 8 months follow-up in our division, the child remained asymptomatic, without any arrhythmias. The right atrium did not exhibit significant changes over time with an area of 18 cm² (mean 7.8 cm², SD 3) measured by transthoracic echocardiography (Figure 3). During follow-up, his younger brother was born without congenital heart disease.

DISCUSSION

As a result of fetal cardiac medicine evolution, the role of the pediatric cardiologist has expanded and prenatal diagnosis became essential in order to plan medical strategies to improve congenital heart disease outcomes. In our case, antenatal diagnosis allowed an optimal delivery planification, in a third-level hospital with a neonatal intensive care unit as well as pediatric cardiology and electrophysiology services. We were able to perform an accurate heart rate monitoring since birth and antiplatelet medical treatment was started in order to reduce atrial thrombosis risk.

Idiopathic dilatation of the right atrium was first described in 1676 by Borrachin.⁵ However, in 1955, Charles Bailey, a cardiovascular surgeon, was who performed the first excision of a dilated right atrium in a 29-year-old woman who developed dyspnea, paroxysmal supraventricular tachycardia, and cardiomegaly.⁶ Since then, in

FIGURE 3. Transthoracic echocardiography. Apical four chambers view. Extremely right atrium dilation associated with normal tricuspid valve



the literature there have been isolated reports of this disease with a wide clinical presentation in children and adults.

Antenatal diagnosis occurs in a few cases and none of them reported long-term follow-up.¹⁴ The majority of those patients remained asymptomatic. Symptomatic children more frequently developed arrhythmias such as atrial tachycardia, most of them were controlled by antiarrhythmics and in some cases radiofrequency ablation was required.² Between the second and fifth week of birth, two patients were readmitted for respiratory distress. Fluoroscopy showed dynamic airway obstruction. Both infants underwent cardiovascular surgery for right atrial resection with good postoperative results.^{2,3} Children without antenatal diagnosis were mostly symptomatic and showed atrial thrombosis and arrhythmias, including an 8 years old child who developed refractory atrial tachycardia and died.^{7,8}

Idiopathic dilatation of the right atrium or congenital aneurysm of the right atrium requires for its diagnostic confirmation a disproportionately large right atrium in comparison with the other chambers with absence of abnormalities that could cause right atrial enlargement, such as Ebstein's anomaly, tricuspid valve dysplasia, pericardial agenesis, partially anomalous pulmonary venous connections, Uhl's anomaly, restrictive cardiomyopathy and right ventricular failure.⁹ Transthoracic echocardiogram has become the first-line imaging modality for the assessment of cardiac structure and function, however, two dimensional methods can be limited to rule out entities that could cause atrial enlargement. Imaging method development allow physicians to achieve a precise diagnosis. Computed tomography and cardiac resonance imaging are more accurate non-invasive diagnostic methods with 3D representation.^{1,8,10,11} In our experience, magnetic resonance imaging was essential to confirm the diagnosis of idiopathic dilatation of the right atrium, however, the echocardiogram allowed antenatal detection of right atrium enlargement and was the election method for monitoring right atrium area during the patient follow-up.¹²

As a result of a wide range of clinical presentations, management is individualized based on each case. Given the increased risk of atrial thrombosis and consequently thromboembolism, it is recommended to start prophylactic antiplatelet

therapy with acetylsalicylic acid.^{2,11} Cardiovascular surgery for right atrial resection in children, was proposed in those who presented with atrial thrombosis, progressive dilation of the right atrium, right ventricle or airway compression, and is still being controversial in asymptomatic children.^{2,11} Our patient started pharmacological treatment with acetylsalicylic acid as a newborn and we did not indicate surgical treatment, given his asymptomatic clinical course at the time of this report.

We presented a case of prenatally diagnosed idiopathic dilatation of the right atrium. Prenatal diagnosis allowed us to make anticipated medical planning in order to prevent potential complications. Those strategies were early referring to a third-level hospital for obstetrical follow-up and delivery, as well as heart rate monitoring and indication of starting antiplatelet primary prophylaxis in the newborn. ■

REFERENCES

- Hofmann SR, Heilmann A, Häusler HJ, Dähnert I, et al. Congenital idiopathic dilatation of the right atrium: antenatal appearance, postnatal management, long-term follow-up and possible pathomechanism. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(4):256-61.
- Forbes K, Kantoch MJ, Divekar A, Ross D, Rebeyka IM. Management of infants with idiopathic dilatation of the right atrium and atrial tachycardia. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(4):289-96.
- Divekar A, Soni R, Ross D. Rapidly progressive idiopathic dilation of the right atrium in infancy associated with dynamic obstruction of the airways. *Cardiol Young.* 2002;12(5):491-3.
- Wagner N, Kagan KO, Abele H, Hoopmann M, et al. Fetal idiopathic dilatation of the right atrium. *Ultraschall Med.* 2011;32(1):81-2.
- Alden HH. Adult congenital cardiac surgery. In Sabiston DC Jr, Spencer FC. *Surgery of the Chest.* 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1990:1766-76.
- Bailey CP. Cardiac aneurysms (and diverticuli). In Bailey CP. *Surgery of the heart.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1955:403-20.
- Deora S, Sharma AK, Garg P. Idiopathic dilatation of the right atrium: a rare cause of right heart failure. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2019;27(8):713-4.
- Srinivasa KH, Kharge J, Patil S, Rangan K, Ramalingam R. Idiopathic dilatation of the right atrium: clinical and diagnostic pitfalls - a series of 3 cases. *Echocardiography.* 2013;30(8):984-8.
- Sumner RG, Phillips JH, Jacoby WJ Jr, Tucker DH. Idiopathic enlargement of the right atrium. *Circulation.* 1965;32(6):985-91.
- Narain VS, Puri A, Sethi R, Aga P, et al. Giant right atrial aneurysm presenting as right heart failure. *Indian Heart J.* 2012;64(2):200-2.
- Biočić S, Đurašević Ž, Vincelj J, Udovičić M. A familial cluster of idiopathic dilatation of the right atrium-A two-case report. *J Cardiol Cases.* 2010;2(1):e52-4.

12. Koestenberger M, Burmas A, Ravekes W, Avian A, et al. Echocardiographic Reference Values for Right Atrial Size

in Children with and without Atrial Septal Defects or Pulmonary Hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(4):686-95.

Un trastorno poco frecuente del ciclo de la urea en un recién nacido: deficiencia de N-acetilglutamato sintasa

A rare urea cycle disorder in a neonate: N-acetylglutamate synthetase deficiency

Dra. Asburce Olgac^a, Dra. Çiğdem S. Kasapkara^a, Dr. Mustafa Kilic^a, Dra. Betül E. Derinkuyu^b, Dra. Ebru Azapagasi^c, Dr. Selman Kesici^c, Dra. Gürsel Biberoglu^d, Dr. Ahmet Ozyazici^e, Dra. Meryem Karaca^f y Dr. Johannes Haberle^g

RESUMEN

Los trastornos del ciclo de la urea (TCU) son enfermedades hereditarias con un posible desenlace desfavorable por hiperamonemia grave. Se informa de una bebé con deficiencia de N-acetilglutamato sintasa (NAGS), quien tenía succión débil e hipotonicidad. Al examinarla, se observó hepatomegalia. El hemograma, los análisis y la gasometría eran normales, y las proteínas de la fase aguda, negativas. En los análisis, no se observaron cetonas en sangre, pero sí concentraciones elevadas de amoníaco. Las pruebas metabólicas no fueron concluyentes. Se inició el tratamiento de emergencia inmediatamente y recibió el alta el día 15 después del ingreso. Se confirmó deficiencia de NAGS mediante análisis de ADN. La paciente no tiene restricciones alimentarias ni toma medicamentos, excepto N-carbamil glutamato (NCG). La deficiencia de NAGS es el único TCU que puede tratarse específica y eficazmente con NCG. La detección temprana permite iniciar un tratamiento temprano y evitar los efectos devastadores de la hiperamonemia.

Palabras clave: trastornos del ciclo de la urea, congénito, deficiencia de N-acetilglutamato sintasa, hiperamonemia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e545>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e545>

Cómo citar: Olgac A, Kasapkara CS, Kilic M, Derinkuyu BE, et al. Un trastorno poco frecuente del ciclo de la urea en un recién nacido: deficiencia de N-acetilglutamato sintasa. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):e545-e548.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del ciclo de la urea (TCU), causados por la deficiencia de enzimas o transportadores involucrados en el ciclo de la urea, son enzimopatías congénitas hereditarias con presentaciones clínicas variables. La deficiencia grave de enzimas suele asociarse a hiperamonemia grave, con alimentación deficiente, vómitos, letargo, taquipnea, convulsiones y coma, especialmente durante el período neonatal. En el caso de deficiencias más leves, situaciones catabólicas como enfermedades o estrés pueden desencadenar la hiperamonemia, las cuales pueden presentarse a cualquier edad. La mayoría de los TCU en el período neonatal suelen diagnosticarse incorrectamente como sepsis neonatal. Los niños y los adultos con deficiencias parciales también pueden tener síntomas neurológicos o psiquiátricos, que incluyen cefalea, cambios de comportamiento, confusión y vómitos cíclicos.¹

La N-acetilglutamato sintasa (NAGS) es una de las enzimas involucradas en el ciclo de la urea y cataliza la formación del N-acetilglutamato (NAG) usando como sustratos glutamato y acetil-CoA. La deficiencia de NAGS probablemente sea uno de los TCU menos frecuentes, con apenas más de 50 casos publicados en todo el mundo.² El tratamiento más eficaz es el N-carbamil glutamato (NCG), que corrige la hiperamonemia y posibilita la ureagénesis.³

En el presente artículo, se informa el caso de una recién nacida con diagnóstico de deficiencia de NAGS.

- División de Metabolismo Pediátrico, Hospital de Formación e Investigación en Salud y Enfermedades Materno Infantiles Dr. Sami Ulus, Ankara, Turquía.
- División de Radiología Pediátrica, Hospital de Formación e Investigación en Salud y Enfermedades Materno Infantiles Dr. Sami Ulus, Ankara, Turquía.
- Unidad de cuidados intensivos pediátricos, Hospital de Formación e Investigación en Salud y Enfermedades Materno Infantiles Dr. Sami Ulus, Ankara, Turquía.
- División de Metabolismo y Nutrición en Pediatría, Hospital de Gazi Üniversitesi, Ankara, Turquía.
- División de Neonatología, Hospital de Formación e Investigación en Salud y Enfermedades Materno Infantiles Dr. Sami Ulus, Ankara, Turquía.
- División de Metabolismo Pediátrico, Hospital de Harran Üniversitesi, Sanliurfa, Turquía.
- División de Metabolismo, Hospital Pediátrico Universitario, Zúrich, Suiza.

Correspondencia:

Dra. Asburce Olgac: mabolgac@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-6-2020

Aceptado: 13-7-2020

Descripción del caso

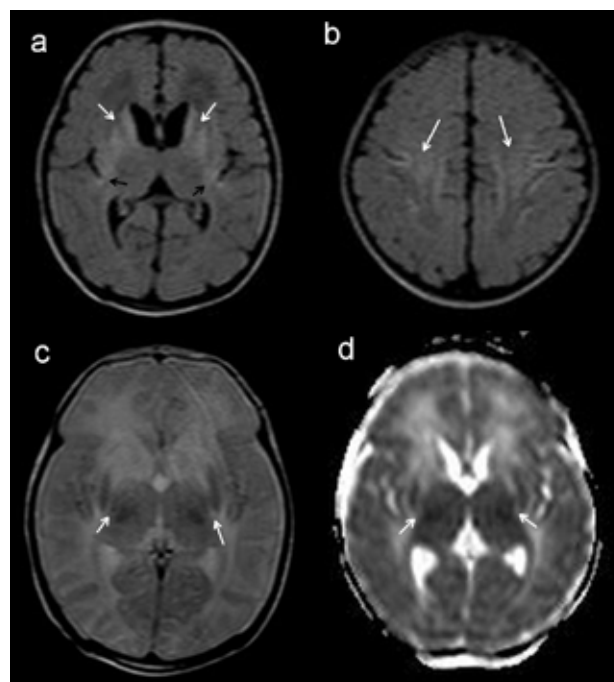
En una clínica externa, a los 5 días de vida, se evaluó a una bebé nacida a término con un peso de 2500 g debido a succión débil e hipotonicidad. Se trataba de la primera hija viva de padres consanguíneos (primos hermanos) de origen turco. El primer hijo de la pareja había fallecido repentinamente a los 2 días de vida por una etiología desconocida. En el caso descrito en el presente artículo, primero se sospechó sepsis neonatal, y se ingresó a la recién nacida en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Los valores del hemograma completo, los análisis bioquímicos de rutina y la gasometría eran normales, y las proteínas de la fase aguda, negativas. Se la hidrató por vía intravenosa y, para descartar meningitis, se le realizó una punción lumbar, con la cual se observaron valores microscópicos y bioquímicos normales en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se inició la administración de antibióticos parenterales. Dado que el estado general de la paciente no mejoró tras la rehidratación, se realizaron análisis de laboratorio adicionales, en los

que no se observaron cetonas en la sangre, pero sí concentraciones elevadas de amoníaco ($937 \mu\text{mol/l}$; valor normal: $<150 \mu\text{mol/l}$). Ante la sospecha de una enzimopatía congénita, se la derivó a nuestro centro a los 10 días de vida.

Cuando ingresó, su estado general era malo y estaba siendo ventilada. El peso y la talla se encontraban dentro de los percentiles bajos/normales. En el examen físico, se observó hepatomegalia (hígado palpable a 4 cm por debajo del margen costal inferior). En los análisis de laboratorio iniciales, se observó hiperamoniemia ($2404 \mu\text{mol/l}$) y parámetros de coagulación anormales.

Se inició la administración de fármacos destinados a disminuir la concentración de amoníaco, entre otros, benzoato de sodio (250 mg/kg) mediante inyección intravenosa rápida y NCG por sonda nasogástrica. Dado que la paciente no contaba con un diagnóstico específico, se le administraron L-carnitina y biotina por vía oral e hidroxocobalamina por vía intramuscular, de conformidad con las pautas más recientes para el tratamiento de la hiperamoniemia.³

FIGURA 1. RM de cerebro: en la secuencia FLAIR en plano axial (a), se observa un aumento de la intensidad de señal en el núcleo caudado y el putamen (flechas blancas) y la corteza insular (flechas negras) en ambos hemisferios. Cabe señalar que la alteración de la señal se extiende hacia las regiones perirrolándicas (flechas blancas) y la corteza prefrontal en ambos hemisferios (b). En la RM ponderada en T2, en plano axial (c), se observa un acortamiento de la señal en T2 en el putamen, el globo pálido y el núcleo ventral lateral del tálamo (flechas blancas) con un tamaño reducido. En la resonancia magnética con coeficiente de difusión aparente, en plano axial (d), se observa una difusión restringida en el putamen y el tálamo (flechas blancas), la cual se observa como una señal oscura.



Se realizó una RM de cerebro, donde se observó un aumento de la intensidad de señal en el núcleo caudado, el putamen y la corteza insular en ambos hemisferios (Figura 1).

En las pruebas metabólicas, se observó un perfil de acilcarnitinas normal en el análisis de la muestra de sangre seca. En cuanto a la concentración plasmática de aminoácidos, se observó un leve aumento de la alanina (496 $\mu\text{mol/l}$; intervalo normal: 143-439), valores normales de glutamina (363 $\mu\text{mol/l}$; intervalo normal: 246-1182) y arginina (54 $\mu\text{mol/l}$; intervalo normal: 12-133) y una disminución de la citrulina (2 $\mu\text{mol/l}$; intervalo normal: 3-35). Los resultados de los análisis de aminoácidos y ácidos orgánicos en orina eran normales. La actividad de la biotinidasa estaba dentro de los límites normales. Por lo tanto, se sospechó principalmente de un TCU proximal, ya sea por deficiencia de NAGS o de carbamil fosfato sintetasa I (CPSI), dado que los hallazgos de los análisis de acilcarnitinas y aminoácidos no eran concluyentes. Se le dio el alta el día 15 desde la fecha de ingreso y se indicó una dieta limitada en proteínas, 250 mg/kg/día de benzoato de sodio y 50 mg/kg/día de NCG.

La deficiencia de NAGS se confirmó mediante un análisis de ADN, donde se identificó una mutación homocigota de aminoácido conocida: c.1450T>C (p.Trp484arg) en el exón 6 del gen NAGS. Se determinó que el padre y la madre eran portadores heterocigotos de la mutación.

Luego de reducir gradualmente el tratamiento farmacológico, a excepción del NCG (30 mg/kg/día), la paciente no tiene ninguna restricción alimentaria ni toma otros medicamentos. Ahora tiene un año y medio y tiene cierto grado de retraso global, pero ha logrado avances importantes y no ha tenido más episodios de hiperamoniemia desde que se inició la administración de NCG.

DISCUSIÓN

La deficiencia de NAGS es el TCU menos frecuente (representa entre el 0,5 % y el 1 % de todos los TCU) y puede causar efectos graves en el sistema neurológico del recién nacido por hiperamoniemia grave, según su duración e intensidad.¹⁻³ Se sabe que el pronóstico es malo si las concentraciones de amoniaco superan los 1000 $\mu\text{mol/l}$.³ El diagnóstico diferencial incluye otras enzimopatías congénitas (p. ej., aciduria orgánica) y otras afecciones que provocan hiperamoniemia (p. ej., sepsis, insuficiencia hepática, infecciones congénitas, intoxicaciones

exógenas, determinados fármacos, *shunt* portocava, síndrome de Reye, afecciones con catabolismo de proteínas y suministro excesivo de nitrógeno debido a la nutrición parenteral). Los recién nacidos prematuros pueden tener hiperamoniemia transitoria por *shunt* venoso de la sangre portal.³

Como los efectos de la hiperamoniemia pueden ser devastadores, se debe iniciar de inmediato el tratamiento, que incluye el cese de la ingesta de proteínas, la infusión continua de altas dosis de glucosa por vía parenteral y la administración de fármacos depuradores de nitrógeno. En función de la etiología preexistente, los fármacos que pueden usarse para tratar la hiperamoniemia son los depuradores de nitrógeno (benzoato de sodio, fenilbutirato de sodio, fenilacetato de sodio), la L-arginina y el NCG. En determinados pacientes, otra opción de tratamiento a largo plazo para los TCU es el trasplante hepático. El NCG es un fármaco sintético y un análogo del NAG humano.³ La hiperamoniemia por deficiencia de NAGS puede tratarse con eficacia con NCG, y es posible que no se requiera ninguna restricción alimentaria, al menos cuando no se está frente a una situación catabólica.^{4,5} Se sugirió agregar NCG al protocolo de tratamiento estándar de la hiperamoniemia junto con benzoato de sodio, fenilbutirato de sodio y L-arginina.³

El análisis genético es la técnica diagnóstica de referencia para la deficiencia de NAGS,³ ya que las pruebas habituales de detección de trastornos metabólicos pueden no ser concluyentes. El gen NAGS se encuentra en el cromosoma 17, en la banda 17q21.31. Hasta ahora se han descrito al menos 45 mutaciones diferentes del gen NAGS.^{2,6} Al Kaabi y cols., revisaron el espectro clínico y molecular de 41 mutaciones diferentes en el gen NAGS y observaron que, en el 60 % de los casos, se trataba de mutaciones de aminoácidos; en el 10 %, de mutaciones terminadoras; en el 20 %, de mutaciones del marco de lectura y, en el 10 %, de mutaciones del sitio de empalme.⁶ En el caso de nuestra paciente, se trata de una mutación de aminoácido ya conocida, que causa crisis de hiperamoniemia en el período neonatal.^{2,5,7} Se debe realizar el diagnóstico genético para confirmar la enfermedad y para ofrecer pruebas prenatales y diagnóstico genético preimplantatorio para futuros hijos de los padres.

La paciente ahora tiene un año y medio y presenta un retraso en el desarrollo motriz y mental. El tratamiento para la hiperamoniemia

se inició de forma relativamente tardía (el día 10 de vida), cuando probablemente ya habían comenzado los efectos catastróficos de la hiperamoniemia. Reigstad y cols.⁸ informaron el caso de una bebé con hiperamoniemia grave (2235 $\mu\text{mol/l}$), cuya causa resultó ser deficiencia de NAGS. En ese caso, se inició la administración de NCG el día 4 de vida y los resultados posteriores de desarrollo neurológico fueron normales. En el caso de nuestra paciente, una vez iniciada la administración de NCG, no se observaron más episodios de hiperamoniemia y no hay ninguna restricción alimentaria. Si bien el NCG evitó un mayor deterioro mental, nuestro caso es un ejemplo de los efectos indeseados de la hiperamoniemia cuando se retrasan el diagnóstico y el tratamiento. Además, quisiéramos destacar la necesidad de evaluar la hiperamoniemia de forma inmediata e iniciar el tratamiento de emergencia con fármacos depuradores de nitrógeno y NCG.

Quisiéramos recalcar la importancia de las pruebas de detección de trastornos metabólicos (incluida la concentración de amoníaco) en los recién nacidos con hallazgos de sepsis. Los pediatras deben estar al tanto de los signos de intoxicación de las enzimopatías congénitas, ya que este tipo de trastornos metabólicos puede tratarse eficazmente tomando ciertas medidas si el diagnóstico es oportuno. Se debe realizar una anamnesis detallada de los padres, específicamente con preguntas sobre los antecedentes de endogamia y fallecimiento de hermanos, ya que estos puntos pueden ser indicativos de enzimopatías congénitas. Se debe garantizar un asesoramiento familiar para padres con antecedentes de fallecimiento de hijos sin explicación, ya que es probable que requieran un

diagnóstico genético preimplantatorio.

En conclusión, la deficiencia de NAGS es el único trastorno del ciclo de la urea que puede tratarse de forma específica y eficaz con NCG, sin restricciones alimentarias. La detección precoz de la enfermedad permite iniciar un tratamiento temprano que puede evitar los efectos devastadores de la hiperamoniemia e influir de forma positiva en la evolución. ■

REFERENCIAS

1. Wijburg FA, Nassogne MC. Disorders of the urea cycle and related enzymes. En: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (Eds). *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin Heidelberg: Springer; 2012. Págs.297-310.
2. Sancho-Vaello E, Marco-Marin C, Gougeard N, Fernández-Murga L, et al. Understanding N-acetyl-L-glutamate synthase deficiency: mutational spectrum, impact of clinical mutations on enzyme functionality, and structural considerations. *Hum Mutat*. 2016; 37(7):679-94.
3. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7:32.
4. Gessler P, Buchal P, Schwenk HU, Wermuth B. Favourable long-term outcome after immediate treatment of neonatal hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(2):197-9.
5. Van Leynseele A, Jansen A, Goyens P, Martens G, et al. Early treatment of a child with NAGS deficiency using N-carbamyl glutamate results in a normal neurological outcome. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(12):1635-8.
6. Al Kaabi EH, El-Hattab AW. N-acetylglutamate synthase deficiency: Novel mutation associated with neonatal presentation and literature review of molecular and phenotypic spectra. *Mol Genet Metab Rep*. 2016; 8:94-8.
7. Häberle J, Denecke J, Schmidt E, Koch HG. Diagnosis of N-acetylglutamate synthase deficiency by use of cultured fibroblasts and avoidance of nonsense-mediated mRNA decay. *J Inher Metab Dis*. 2003; 26(6):601-5.
8. Reigstad H, Woldseth B, Häberle J. Normal neurological development during infancy despite massive hyperammonemia in early treated NAGS deficiency. *JIMD Rep*. 2017; 37:45-7.

A rare urea cycle disorder in a neonate: N-acetylglutamate synthetase deficiency

Asburce Olgac, M.D.^a; Çiğdem S. Kasapkara, M.D.^a; Mustafa Kilic, M.D.^a; Betül Emine Derinkuyu, M.D.^b; Ebru Azapagasi, M.D.^c; Selman Kesici, M.D.^c; Gürsel Biberoglu, M.D.^d; Ahmet Ozyazici, M.D.^e; Meryem Karaca, M.D.^f; Johannes Haberle, M.D.^g

ABSTRACT

Urea cycle disorders (UCD), are genetically inherited diseases that may have a poor outcome due to profound hyperammonemia. We report the case of a baby girl diagnosed as N-acetylglutamate synthase (NAGS) deficiency. The patient was evaluated due to diminished sucking and hypotonicity. Physical examination showed hepatomegaly. Complete blood count, biochemical values and blood gas analyses were normal, acute phase reactants were negative. Further laboratory analyses showed no ketones in blood and highly elevated ammonia. Metabolic tests were inconclusive. Emergency treatment was initiated immediately and she was discharged on the 15th day of admission. NAGS deficiency was confirmed by DNA-analysis. She is now without any dietary restriction or other medication, except N-carbamylglutamate (NCG). NAGS deficiency is the only UCD which can be specifically and effectively treated by NCG. Early recognition of disease will lead to early treatment that may prohibit devastating effects of hyperammonemia.

Key words: urea cycle disorders, inborn, N-acetylglutamate synthase deficiency, hyperammonemia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e545>

To cite: Olgac A, Kasapkara CS, Kilic M, Emine Derinkuyu B, et al. A rare urea cycle disorder in a neonate: N-acetylglutamate synthetase deficiency. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):e545-e548.

INTRODUCTION

Urea cycle disorders (UCD), caused by the deficiencies of enzymes or transporters involved in the urea cycle, are genetically inherited inborn errors of metabolism (IEM) that have variable clinical presentations. Severe deficiencies of enzymes are typically associated with profound hyperammonemia, presenting with poor feeding, vomiting, lethargy, tachypnea, convulsions, and coma, especially in the neonatal period. In milder deficiencies, catabolic circumstances such as illnesses or stress may trigger hyperammonemia and can present at any age. Neonatal UCDs are mostly misdiagnosed as neonatal sepsis. Children and adults with partial deficiencies can also develop neurological or psychiatric symptoms including headaches, behavioral changes, confusion, and cyclic vomiting.¹

N-acetylglutamate synthase (NAGS) is one of the enzymes involved in the urea cycle that catalyses the production of N-acetylglutamate (NAG) from glutamate and acetyl-CoA. NAGS deficiency is probably the rarest UCD, with just over 50 published cases worldwide.² It is most effectively treated with N-carbamylglutamate (NCG) that corrects hyperammonemia and support ureagenesis.³

We report the case of a neonate diagnosed as NAGS deficiency.

Case description

A baby girl born at term weighing 2500 grams was evaluated in an external clinic on the fifth postnatal day due to diminished sucking and hypotonicity. She was the first living child of consanguineous parents (first degree cousins) of Turkish origin. Their first child had died suddenly at the age of 2 days due to unknown etiology. Early neonatal sepsis was the suspected diagnosis in the present child and she was admitted to the newborn intensive care unit.

- Division of Pediatric Metabolism, Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.
- Division of Pediatric Radiology, Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.
- Pediatric Intensive Care Unit, Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.
- Division of Pediatric Metabolism and Nutrition, Gazi University Hospital, Ankara, Turkey.
- Division of Neonatology, Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.
- Division of Pediatric Metabolism, Harran University Hospital, Sanliurfa, Turkey.
- Division of Metabolism, University Children's Hospital, Zurich, Switzerland.

E-mail address:

Asburce Olgac, M.D.: mabolgac@yahoo.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-17-2020

Accepted: 7-13-2020

Complete blood count, routine biochemical values and blood gas analyses were normal, acute phase reactants were negative. She was hydrated intravenously and to exclude meningitis, lumbar puncture was performed that showed normal microscopic and biochemical cerebrospinal fluid (CSF) values. Parenteral antibiotics were initiated. Since her general condition did not improve after rehydration, further laboratory analyses were performed that showed no ketones in blood but highly elevated ammonia ($937 \mu\text{mol/L}$, normal value $<150 \mu\text{mol/L}$). With the suspicion of an inborn error of metabolism, she was referred to our center on the 10th postnatal day.

Upon admission, she was in poor condition and was ventilated. Her weight and height were within low-normal centiles. Physical examination showed hepatomegaly (liver was 4 cm palpable below the lower costal margin). Initial laboratory analyses showed hyperammonemia ($2404 \mu\text{mol/L}$) and abnormal blood coagulation parameters.

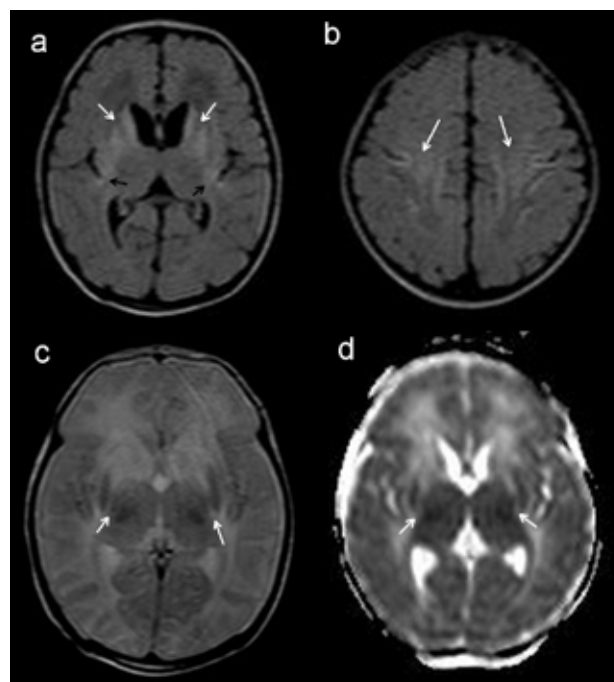
Ammonia lowering agents including intravenous sodium benzoate 250 mg/kg as a

bolus and NCG by nasogastric tube was initiated. Since the patient did not have a specific diagnosis, oral L-carnitine and biotin plus intramuscular hydroxycobalamin were administered according to the latest guidelines on treatment for hyperammonemia.³

Brain MRI was performed that showed increased signal intensity of the caudate nucleus and putamen and insular cortex bilaterally (Figure 1).

Metabolic tests performed showed a normal acylcarnitine profile in dried blood spot analysis. Amino acids in plasma showed slightly increased alanine ($496 \mu\text{mol/L}$; NR: 143-439), normal glutamine ($363 \mu\text{mol/L}$; NR: 246-1182) and arginine ($54 \mu\text{mol/L}$; NR: 12-133) and decreased citrulline ($2 \mu\text{mol/L}$; NR: 3-35). Urine amino acid analyses and urine organic acids were normal. Biotinidase activity was within normal limits. Thus, mainly a proximal UCD, either of NAGS or carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency, were suspected primarily due to inconclusive findings in acylcarnitine and amino acid analyses. She was discharged on the 15th day

FIGURE 1. Brain MRI, axial plane FLAIR sequence (a) demonstrates increased signal intensity of the caudate nucleus and putamen (white arrows) and insular cortex (black arrows) bilaterally. Note the signal abnormality is extending superiorly into the perirolandic regions (white arrows) and prefrontal cortex bilaterally (b). Axial plane T2-weighted MRI (c) shows T2 shortening of the putamen, globus pallidus and ventrolateral thalamus (white arrows) with decreased size. Axial apparent diffusion coefficient (d) magnetic resonance image shows restricted diffusion in the putamen and thalamus (white arrows) seen as dark signal



of admission with protein limited diet, sodium benzoate 250 mg/kg per day and NCG 50 mg/kg per day.

NAGS deficiency was confirmed by DNA-analysis, which identified a known homozygous missense c.1450T>C (p.Trp484arg) mutation in exon 6 of the *NAGS* gene. Parents were shown to be heterozygous carriers of the mutation.

After gradual decrease of the medical treatment except NCG (30 mg/kg per day), she is without any dietary restriction or other medication. She is now 1,5 years old with some degree of global retardation but improving milestones, without any further episodes of hyperammonemia since the initiation of NCG.

DISCUSSION

NAGS deficiency is the rarest UCD, accounting for 0,5-1 % of all UCDs, that may have serious effects on the neurological system of the newborn due to severe hyperammonemia depending on the duration and degree of hyperammonemia.¹⁻³ Prognosis is known to be unfavourable if ammonia levels exceed 1000 $\mu\text{mol/L}$.³ Differential diagnosis includes other IEMs (e.g. organic acidurias), and conditions that cause hyperammonemia (e.g. sepsis, liver failure, congenital infections, exogenous intoxications, certain drugs, porto-caval shunting, Reye syndrome, conditions with protein catabolism, and excessive nitrogen supply due to parenteral nutrition). Premature infants can have transient hyperammonemia due to ductus venosus shunting of portal blood.³

Due to the devastating effects of hyperammonemia, treatment including cessation of protein intake, continuous infusion of high dose parenteral glucose and nitrogen scavenger drugs should be started immediately. Drugs that can be used to treat hyperammonemia depending on the underlying etiology are nitrogen scavenger drugs (sodium benzoate, sodium phenylbutyrate, sodium phenylacetate), L-arginine and NCG. Another long term treatment option for UCDs is liver transplantation in selected patients. NCG is a synthetic drug and a structural analog of human NAG.³ Hyperammonemia due to NAGS deficiency can be effectively treated by NCG, and no dietary restriction may be needed, at least outside catabolic situations.^{4,5} NCG has been suggested to be added to the standard treatment protocol of hyperammonemia together with sodium benzoate, sodium phenylbutyrate and L-arginine.³

Genetic analysis is the gold standard for diagnosis of NAGS deficiency,³ since ordinary metabolic screening tests may be inconclusive. *NAGS* gene is located on chromosome 17 within band 17q21.31. At least 45 different mutations of *NAGS* gene have been described until now.^{2,6} Al Kaabi et al. has reviewed the clinical and molecular spectrum of 41 different *NAGS* mutations showing 60 % to be missense, 10 % nonsense, 20 % frameshift and 10 % splice site mutations.⁶ The mutation of our patient is a previously known missense mutation, that is known to cause neonatal hyperammonemic crises.^{2,5,7} Genetic diagnosis should be performed to confirm the disease and also to provide prenatal testing and preimplantation genetic diagnosis (PGD) for the future offsprings of parents.

Our patient is now 1.5 year old with delayed motor and mental milestones. Hyperammonemia treatment was started on a relatively late period (the 10th day of life) when the catastrophic effects of hyperammonemia should have already begun. Reigstad et al.,⁸ have reported a baby girl with severe hyperammonemia (2235 $\mu\text{mol/L}$) that turned out to be due to NAGS deficiency, in whom NCG was started on the 4th day of life that showed normal neurological outcome later on. In our patient, after the initiation of NCG, no more hyperammonemic episodes have been observed, and no dietary restriction is needed now. Although NCG has prevented further mental deterioration, our case is an example of the undesirable effects of hyperammonemia in case of delayed diagnosis and treatment, and we would like to emphasize the need of immediate assessment of hyperammonemia and initiation of emergency treatment with nitrogen scavenger drugs and NCG.

We would like emphasize the importance of metabolic screening (including ammonium levels) in ill neonates with septic findings. Pediatricians should be aware of the signs of intoxication type IEMs, since this type of metabolic disorders may be effectively treated with certain measures, if the diagnosis is made at the early time. A detailed history should be obtained from parents, especially the history of inbreeding and death of sibling should be questioned, since these items may suggest an underlying IEM. Family counselling should be assured for parents with an unexplained history of child death, since these parents may require PGD.

In conclusion, NAGS deficiency is the only

disorder within the urea cycle which can be specifically and effectively treated by NCG with no dietary restrictions. Early recognition of disease will lead to early treatment that may prohibit devastating effects of hyperammonemia and may affect disease outcome positively. ■

REFERENCES

1. Wijburg FA, Nassogne MC. Disorders of the urea cycle and related enzymes. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (Eds). *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin Heidelberg: Springer; 2012:297-310.
2. Sancho-Vaello E, Marco-Marin C, Gougeard N, Fernández-Murga L, et al. Understanding N-acetyl-L-glutamate synthase deficiency: mutational spectrum, impact of clinical mutations on enzyme functionality, and structural considerations. *Hum Mutat*. 2016;37(7):679-94.
3. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:32.
4. Gessler P, Buchal P, Schwenk HU, Wermuth B. Favourable long-term outcome after immediate treatment of neonatal hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2010;169(2):197-9.
5. Van Leynseele A, Jansen A, Goyens P, Martens G, et al. Early treatment of a child with NAGS deficiency using N-carbamyl glutamate results in a normal neurological outcome. *Eur J Pediatr*. 2014;173(12):1635-8.
6. Al Kaabi EH, El-Hattab AW. N-acetylglutamate synthase deficiency: Novel mutation associated with neonatal presentation and literature review of molecular and phenotypic spectra. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;8:94-8.
7. Häberle J, Denecke J, Schmidt E, Koch HG. Diagnosis of N-acetylglutamate synthase deficiency by use of cultured fibroblasts and avoidance of nonsense-mediated mRNA decay. *J Inher Metab Dis*. 2003;26(6):601-5.
8. Reigstad H, Woldseth B, Häberle J. Normal neurological development during infancy despite massive hyperammonemia in early treated NAGS deficiency. *JIMD Rep*. 2017;37:45-7.

Fibrosarcoma infantil intestinal. Reporte de un caso con sangrado digestivo en un lactante

Infantile intestinal fibrosarcoma. Case report with digestive bleeding in an infant

Dra. Marina D. Mathey^a, Dra. Jéssica López Martí^b, Dra. María J. Zaratiegui^c, Dr. Carlos Giusepucci^c y Dra. Adriana Rose^a

RESUMEN

El fibrosarcoma infantil es un tumor raro, perteneciente al grupo de sarcomas no rhabdomyosarcoma; se presenta, preferentemente, en infantes, con localización más frecuente en extremidades.

Se reporta un varón de 5 meses, con historia de sangrado digestivo desde los 3 meses, interpretados, al principio, como alergia a la proteína de leche de vaca, con evolución tórpida y anemia. Por laparoscopia exploradora, se evidenció un tumor en el intestino medio; se realizó resección y anastomosis término-terminal. Luego, se ampliaron los márgenes de resección por ser < 0,1 cm.

Microscópicamente, se observó una proliferación neoplásica fusocelular con positividad difusa para vimentina, y reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa positiva para ETV6-NTRK3. Se diagnosticó fibrosarcoma infantil intestinal. Presentó buena evolución a 24 meses del diagnóstico. Si bien es infrecuente en pediatría, se debe considerar como diagnóstico diferencial en lactantes con sangrado digestivo sin causa clara.

Palabras clave: fibrosarcoma, neoplasias intestinales, hemorragia gastrointestinal, pediatría.

ABSTRACT

Infantile fibrosarcoma is a rare tumor, belonging to the non-rhabdomyosarcoma, soft tissue sarcoma. It is mostly presented in infants, most commonly involving the extremities.

We report a 5-month-old boy, presenting with digestive bleeding since the age of 3 months, initially diagnosed as cow's milk allergy, with a torpid evolution and anemia. He underwent laparoscopic exploration, with evidence of a mass in the small bowel. Resection and end-to-end anastomosis were performed. Because of inadequate microscopic margins (< 1 cm), a new surgery was performed to achieve tumor free margins. Histological examination consisted of spindle cells that mainly expressed vimentin, and reverse transcriptase-polymerase chain reaction was positive for the ETV6-NTRK3 transcript, confirming the diagnosis of infantile fibrosarcoma.

a. Servicio de Hematología y Oncología.

b. Servicio de Anatomía Patológica.

c. Servicio de Cirugía General.

Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dra. Marina D. Mathey: mmathey.mm@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-6-2020

Aceptado: 30-7-2020

The patient did well after 24 months of follow-up.

Although infantile intestinal fibrosarcoma is extremely uncommon in children, it should be considered as differential diagnosis for digestive bleeding in infants.

Key words: fibrosarcoma, intestinal neoplasms, gastrointestinal hemorrhage, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e549>

Cómo citar: Mathey MD, López Martí J, Zaratiegui MJ, Giusepucci C, Rose A. Fibrosarcoma infantil intestinal. Reporte de un caso con sangrado digestivo en un lactante. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118(6):e549-e553.

INTRODUCCIÓN

El fibrosarcoma infantil (FI) pertenece al grupo de los sarcomas de partes blandas no rhabdomyosarcoma, de malignidad intermedia, localmente agresivo, y es una entidad rara en pediatría. Se presenta, a menudo, antes de los 2 años, más habitualmente antes del año. Es el segundo sarcoma más frecuente en los menores de 1 año, después del rhabdomyosarcoma.¹

Por lo general, se localiza en las partes blandas de las extremidades; con menor frecuencia, en el tronco, y el compromiso metastásico es excepcional. Presenta muy buen pronóstico, con sobrevida global de, aproximadamente, el 90-100%.^{1,2}

La localización intestinal del FI es muy infrecuente, y el diagnóstico es dificultoso, por la baja incidencia de esta patología en dicho sitio.^{3,4} Se reporta un caso de FI en un lactante, que debutó con sangrado digestivo y anemia.

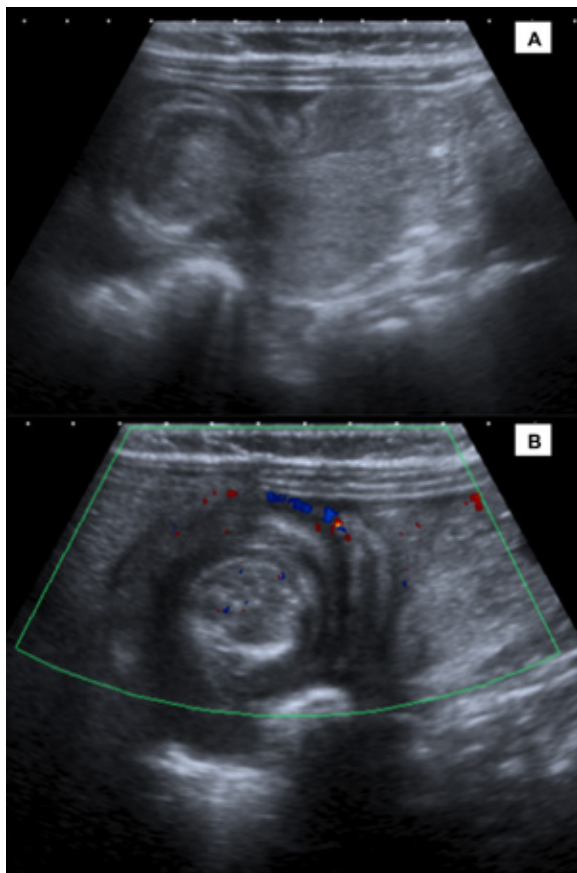
CASO CLÍNICO

Paciente masculino, nacido de término, con peso adecuado para la edad gestacional, sin antecedentes perinatólogicos de relevancia, que, a los 2 meses de vida, comenzó con deposiciones melénicas, inicialmente, interpretadas como alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), dada la clínica gastrointestinal y el antecedente de un hermano con dicho diagnóstico. Persistió con el cuadro a pesar de la dieta.

A los 5 meses de vida, fue ingresado por presentar un episodio de deposiciones con sangre roja, asociado a anemia normocítica normocrómica con requerimiento transfusional (hemoglobina: 5,3 g/dl; hematocrito: 17%), aunque sin descompensación hemodinámica. Se realizó una ecografía abdominal y se observó una imagen centro-abdominal de asa intestinal, de paredes ecogénicas, ligeramente engrosadas, de 4 mm de espesor, diverticular, con presencia de contenido ecogénico en su interior (Figura 1). Con la sospecha de divertículo de Meckel, se realizó un centellograma abdominal dinámico con tecnecio libre (pertechnetato), que fue negativo para mucosa gástrica heterotópica.

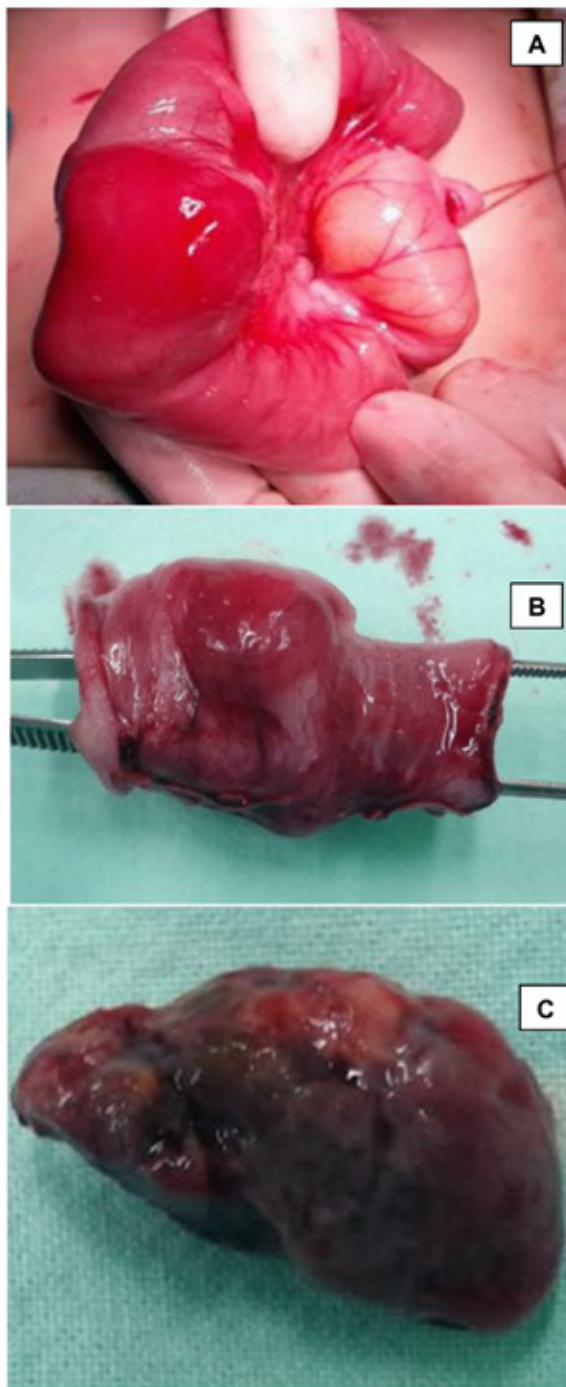
Ante la falta de diagnóstico, se decidió la conducta quirúrgica, inicialmente, mediante laparoscopia exploradora, que fue negativa. Se continuó con laparotomía a nivel umbilical, que evidenció un tumor de intestino medio, localizado a 80 cm del ángulo de Treitz y de,

FIGURA 1. A y B. Ecografía abdominal: asa intestinal, de paredes ecogénicas, ligeramente engrosadas, de 4 mm de espesor, diverticular, con presencia de contenido ecogénico en su interior (sospecha diagnóstica: divertículo de Meckel).



aproximadamente, 3 cm, sin bordes definidos. Se resecó dicho segmento, y se evidenció, además, una masa intraluminal (Figura 2). Se realizó anastomosis término-terminal. Debido a la

FIGURA 2. Fotografías intraoperatorias. A. Hallazgo quirúrgico (engrosamiento de la pared del intestino medio). B. Segmento intestinal resecado que incluye el tumor. C. Segmento tumoral libre endoluminal hallado dentro del intestino delgado



falta de sospecha de tumor maligno por la baja incidencia en pediatría, se decidió concluir la cirugía, aguardar el resultado de anatomía patológica para definir, si fuera necesaria, otra conducta.

Macroscópicamente, se observó una formación polipoide blanquecina que medía 4,5 x 1,3 cm. Se encontraba a 0,3 y 0,1 cm de los respectivos márgenes quirúrgicos. Microscópicamente, en la pared intestinal, se identificó una proliferación neoplásica con alta densidad celular, constituida por haces y fascículos entrelazados con morfología predominantemente fusocelular, ubicada en la capa submucosa con extensión a la mucosa, la cual protruía en forma polipoide y se hallaba ulcerada; infiltraba la muscular propia y se extendía a la serosa.

Se observaron numerosas mitosis típicas, vasos elongados, irregulares, de aspecto hemangiopericitoides y ocasionales células inflamatorias. Por inmunohistoquímica, se observó únicamente positividad difusa para

vimentina, con miogenina y desmina negativas (que excluyó el diagnóstico de rhabdomyosarcoma). Se realizó análisis por hibridación fluorescente in situ (*fluorescent in situ hybridization; FISH*, por sus siglas en inglés), que fue negativo para ETV6, pero, por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (*reverse transcription polymerase chain reaction; RT-PCR*, por sus siglas en inglés), se detectó el transcripto de fusión ETV6-NTRK3, y se diagnosticó FI intestinal, con margen quirúrgico de 0,1 cm (*Figuras 3 y 4*).

La demora diagnóstica fue de 4 meses, dado que no había disponibilidad para realizar RT-PCR previamente, y, ante la confirmación, se realizó una cirugía de ampliación de márgenes, sin compromiso neoplásico en la pieza quirúrgica. El paciente evolucionó libre de enfermedad, sin complicaciones posoperatorias, a 24 meses del diagnóstico.

FIGURA 3. A y B. Proliferación neoplásica fusocelular, de aspecto polipoide, ubicada desde la submucosa hasta la capa serosa (H&E 10x)

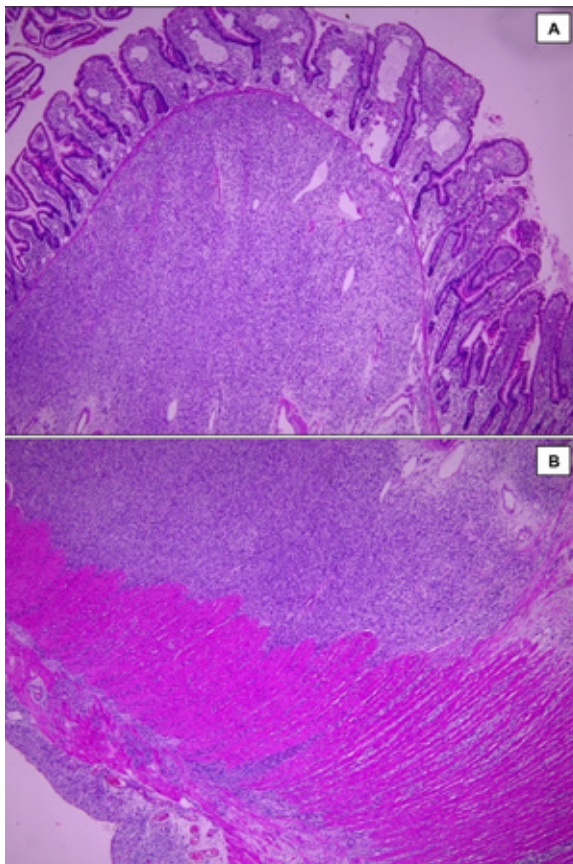
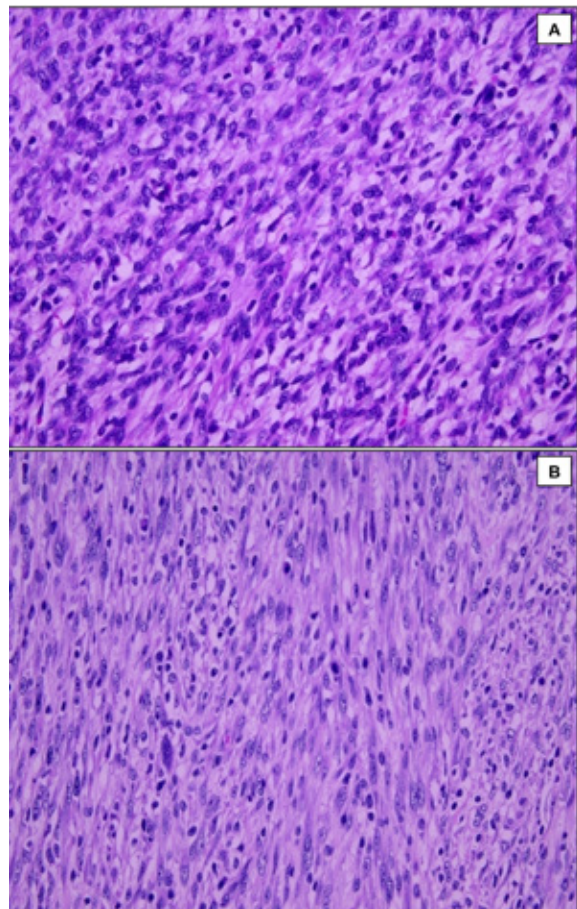


FIGURA 4. A. Células de núcleos vesiculosos, ahusados, cromatina fina, ocasional nucléolo y escaso citoplasma. B. Atipia citológica, infiltrado de mastocitos, eosinófilos y presencia de figuras mitóticas (H&E 40x)



DISCUSIÓN

Se presenta a un lactante con un cuadro insidioso de sangrado digestivo no profuso, de 3 meses de evolución que llevó a anemia grave, con requerimiento transfusional, aunque sin descompensación hemodinámica. En un paciente con dicha clínica, los diagnósticos diferenciales principales incluyen descartar APLV (cuadro inicialmente sospechado por la clínica sumado al antecedente familiar, que se desestimó por no tener buena evolución con la dieta acorde), divertículo de Meckel y duplicación intestinal. Ante la incertidumbre diagnóstica, se indicó la exploración quirúrgica y se halló un tumor intestinal.

Las neoplasias intestinales en pediatría son muy raras, más aún en los lactantes. Los diagnósticos diferenciales en el intestino delgado incluyen linfoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, que es excepcional a esa edad, *gastrointestinal stromal tumor (GIST)*, leiomioma, sarcoma, carcinomas y tumores carcinoides.⁵

El FI pertenece al grupo de sarcomas de partes blandas no rhabdomioma. Generalmente, se presenta en menores de 2 años, con más frecuencia, antes del año, con predominio del sexo masculino. Representa el segundo sarcoma más habitual en los menores de 1 año, después del rhabdomioma.¹

Se localiza más frecuentemente en las extremidades (el 66 %), seguidas del tronco (el 25 %) y la cabeza y el cuello (el 9 %).^{1,2} La localización intraabdominal es particularmente rara, y la mayoría de los casos surgen de componentes de partes blandas, no de intestinos u órganos sólidos.^{3,4}

Si bien, en 1975, Shearburn⁶ reportó un caso de una niña de 2 meses con fibrosarcoma congénito de duodeno causante de obstrucción intestinal, y hay reportes tanto de intestino delgado como de colon,^{4,6-12} recién en 2015, se describió como una nueva entidad clínico-patológica, y se reportó la primera serie de casos de FI intestinal.³

Clínicamente, se presentan como abdomen agudo con distensión abdominal, perforación u obstrucción intestinal y neumoperitoneo,^{2,7-9} con frecuencia, dentro de la primera semana de vida, incluso con diagnóstico prenatal en la ecografía fetal de rutina, en la que se hallan desde lesiones quísticas que hacen sospechar duplicación o vólvulo intestinal hasta masa ecogénica con dilatación intestinal y ascitis.^{3,10-12} No existen reportes en la bibliografía de presentación clínica

con sangrado digestivo insidioso de meses de evolución como se informó en nuestro caso.

Respecto al tratamiento, la resección quirúrgica completa es el tratamiento de elección para el FI, que incluye el intestinal, y, dado que es excepcional la diseminación linfática locorregional, no es necesario realizar muestreo ganglionar.^{4,14} El FI ha demostrado alta quimiosensibilidad, por lo que, en los pacientes con tumores irresecables, se obtiene excelente respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, lo que permite la posterior cirugía.¹⁻³

El régimen que demostró ser efectivo fue vincristina y actinomicina (VA), sin necesidad de alquilantes ni antraciclínicos.¹ No existe un rol claro para el tratamiento quimioterápico después de la resección quirúrgica, aun con márgenes positivos.²

Si la resección es con márgenes libres, podría no realizarse quimioterapia adyuvante, incluso con obstrucción o perforación intestinal inicial. La sobrevida libre de eventos es excelente (del 100 % a 5 años).^{4,14}

El perfil inmunohistoquímico del FI es inespecífico, aunque es de gran utilidad en la diferenciación con otras neoplasias fusocelulares.¹³ Se caracteriza por la expresión difusa de vimentina, la reactividad focal para actina muscular lisa (AML), actina muscular específica (HHF35) y desmina en algunos casos. Puede existir tinción focal, en células individuales para CK, S100 y CD68.¹³

Los diagnósticos diferenciales, desde el punto de vista patológico, incluyen neoplasias de células fusiformes, tales como *GIST*, leiomioma, rhabdomioma, *malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)* y miofibromatosis.¹³

El FI, al igual que el nefroma mesoblástico, presenta la translocación cromosómica característica t(12;15) (p13;q25), que resulta de la fusión del gen *ETV6* (TEL) en el cromosoma 12 con el *neurotrophin-3 receptor NTRK3* (TRKC) en el cromosoma 15. El transcripto de fusión *ETV6/NTRK3* o el rearreglo del gen puede demostrarse por *RT-PCR* y *FISH*.³

En el caso que se reportó, se detectó por *RT-PCR* el transcripto *ETV6-NTRK3*, y se concluyó el diagnóstico de FI intestinal. Se atribuyó la discordancia entre *FISH* y *RT-PCR* (negatividad en la detección del rearreglo 12p13 por *FISH* vs. positividad del transcripto de fusión por *RT-PCR*) a la mayor sensibilidad metodológica de esta última técnica, y la negatividad del *FISH* retrasó el diagnóstico en nuestro caso.

El pronóstico es favorable, con tasas de supervivencia a largo plazo mayores del 90 %, incluso en aquellos casos que presentaron obstrucción o perforación intestinal.^{1-4,6-12} De los 22 casos reportados hasta la actualidad de FI intestinal, solo se describen dos eventos:

- Un caso de progresión local con márgenes comprometidos, en el que el paciente fue readmitido 1 mes después con clínica de obstrucción intestinal, antes de la cirugía programada de ampliación de márgenes. Se realizó la segunda cirugía, y se encontró una masa de 1 cm sobre la anastomosis previa. Se practicó hemicolecotomía derecha, con muestreo de ganglios negativos. Recibió quimioterapia acorde al protocolo COG-ARST03P1, sin eventos posteriores.⁷
- Un caso con mala evolución posoperatoria, que falleció por *shock* hipovolémico secundario a abdomen agudo con sangrado.¹¹

En este reporte, se presentó un caso de FI intestinal, entidad extremadamente rara, que se inició con clínica distinta a la reportada en la literatura, habitualmente, obstrucción o perforación intestinal. Los estudios de biología molecular fueron indispensables para arribar al diagnóstico de certeza. Con tratamiento quirúrgico únicamente, el niño se encontraba vivo, sin eventos, a 24 meses del diagnóstico. Si bien es infrecuente, es importante considerar esta nueva entidad clínico-patológica como diagnóstico diferencial en infantes con perforación u obstrucción intestinal y/o sangrado digestivo sin causa clara. ■

REFERENCIAS

1. Orbach D, Brennan B, De Paoli A, Gallego S, et al. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: The European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group experience. *Eur J Cancer*. 2016; 57:1-9.
2. Orbach D, Rey A, Cecchetto G, Oberlin O, et al. Infantile Fibrosarcoma: Management Based on the European Experience. *J Clin Oncol*. 2010; 28(2):318-23.
3. Berrebi D, Fournet JC, Boman F, Fabre M, et al. Intestinal congenital/infantile fibrosarcoma: a new clinicopathological entity?. *Pediatr Surg Int*. 2015; 31(4):375-9.
4. Sulkowski JP, Nicol K, Raval MV, Yaeger N, et al. Infantile fibrosarcoma of the intestine: A report of two cases and literature review. *J Ped Surg Case Rep*. 2014; 2(6):290-3.
5. Shehata B, Shulman S. Rare Tumors: Pathology and Differential Diagnosis. In: Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A (eds.). *Rare tumors in children and adolescents*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. Págs.245-54.
6. Shearburn EW, Teja K, Botero LM, Shaw A. Pancreaticoduodenectomy in the treatment of congenital fibrosarcoma of the duodenum. *J Pediatr Surg*. 1975; 10(5):801-6.
7. See WSQ, Cheuk DKL, To KF, Ip PP, et al. Congenital intestinal fibrosarcoma with rapid recurrence requiring adjuvant chemotherapy. *Pediatr Int*. 2017; 59(6):733-9.
8. Obayashi J, Koizumi H, Hoshikawa M, Wakisaka M, et al. Case Report: A Case of Congenital Infantile Fibrosarcoma of the Bowel Presenting as a Neonatal Intussusception. *Pathol Int*. 2017; 67(12):664-8.
9. Nael A, Wu W, Shane L, Rao N, et al. Primitive Spindle Cell Neoplasm of Ileum with Extensive Heterotopic Cartilage, Presenting as Acute Abdomen in a 6-Day-Old Neonate. *Pediatr Dev Pathol*. 2016; 19(4):338-44.
10. Kaiser M, Liegl-Atzwanger B, Nagy E, Sperl D, et al. Congenital Infantile Fibrosarcoma Causing Intestinal Perforation in a Newborn. *Case Rep Pediatr*. 2017; 2017:2969473.
11. Boutillier B, Cardoen L, Alison M, Berrebi D, et al. Fatal Course of Abdominal Neonatal Intestinal Fibrosarcoma. *European J Pediatr Surg Rep*. 2019; 7(1):e16-9.
12. Shima Y, Ikegami E, Takechi N, Migita M, et al. Congenital fibrosarcoma of the jejunum in a premature infant with meconium peritonitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2003; 13(2):134-6.
13. Buccoliero AM, Castiglione F, Rossi Degl'Innocenti D, Maio V, et al. Congenital/infantile fibrosarcoma of the colon: morphologic, immunohistochemical, molecular, and ultrastructural features of a relatively rare tumor in an extraordinary localization. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30(10):723-7.
14. Parida L, Fernandez-Pineda I, Uffman JK, Davidoff A, et al. Clinical management of infantile fibrosarcoma: a retrospective single-institution review. *Pediatr Surg Int*. 2013; 29(7):703-8.

Alergia a la proteína de la leche de vaca: reporte de un caso infrecuente en el período neonatal

Cow's milk protein allergy, a rare case report in the neonatal period

Dra. Eugenia Miyuki Takata^a, Dra. María S. Gómez^a, Dra. Laura Cohen Arazi^a, Dra. Patricia G. Suárez^b y Dra. Susana Villa Nova^c

RESUMEN

La alergia alimentaria se define como una reacción adversa que resulta de una respuesta inmunológica específica y reproducible desencadenada por la exposición al alimento. La respuesta inmune puede ser mediada por inmunoglobulina E, no mediada por inmunoglobulina E o mixta. Durante el primer año de vida, la proteína de la leche de vaca es la primera proteína a la cual se enfrentan los niños alimentados mediante lactancia materna o artificial, motivo por el cual constituye la forma de alergia alimentaria más frecuente en los primeros meses de la vida. El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico grave y poco frecuente de alergia a la proteína de la leche de vaca en el período neonatal.

Palabras clave: proteínas de la leche de vaca, hipersensibilidad a la leche, recién nacido.

ABSTRACT

Food allergy is defined as a reproducible adverse reaction that results from a specific and reproducible immune response triggered by exposure to food. The immune response can be mediated by immunoglobulin E, not mediated by immunoglobulin E or both. During the first year, cow's milk protein is the first protein faced by children fed with breast milk or artificial milk. For that reason, it constitutes the form of food allergy most frequent in the first months of life. The objective of this paper is to describe a serious and rare clinical case of milk hypersensitivity in the neonatal period.

Key words: cow's milk proteins, milk hypersensitivity, infant newborn.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e554>

Cómo citar: Miyuki Takata E, Gómez MS, Cohen Arazi L, Suárez PG, Villa Nova S. Alergia a la proteína de la leche de vaca: reporte de un caso infrecuente en el período neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):e554-e557.

- a. Servicio de Pediatría.
b. Unidad de Internación de Pediatría.
c. División de Pediatría.
Hospital Juan A. Fernández.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Laura Cohen Arazi: lauracohenarazi@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 4-5-2020
Aceptado: 30-7-2020

INTRODUCCIÓN

La alergia alimentaria se define como una reacción adversa que resulta de una respuesta inmunológica específica y reproducible desencadenada por la exposición al alimento. La respuesta inmune puede ser mediada por inmunoglobulina E (IgE), no mediada por IgE o mixta.^{1,2}

La prevalencia de alergia alimentaria sufrió un crecimiento exponencial en los últimos años, no solo en los países occidentales, sino también en países en vías de desarrollo. Actualmente, se estima que, en los niños menores de 10 años, la prevalencia es del 6-8 %, cifras que descienden al 3-4 % en los adultos³ (variable según el área geográfica y los hábitos dietéticos). Las alergias a las proteínas de la leche de vaca (APLV) y a las proteínas del huevo son las más frecuentes en pediatría y representan el 4,5 % y el 2,2 %, respectivamente.^{1,4,5}

CASO CLÍNICO

Neonato masculino de 22 días de vida, nacido a término por cesárea por alto peso para la edad gestacional, sin antecedentes perinatólogicos patológicos. Consultó por lesiones papuloeritematosas menores de 1 cm en la región dorsal con progresión centrífuga sin otra signo-sintomatología asociada (*Figura 1*). Al momento del interrogatorio, la madre refirió la incorporación de leche de fórmula desde la semana previa y antecedentes de asma y atopia en el padre.

Al ingreso, por impresionar dermatitis de contacto, se administró antihistamínico, con escasa respuesta. Posteriormente, se observó edema con tensión y eritema en las manos y los pies (*Figura 2*), por lo cual se decidió su internación. A fin de descartar una infección bacteriana grave, se realizaron cultivos e inició antibioticoterapia endovenosa. En el segundo día de internación, el paciente se encontraba aún con las manifestaciones en la piel descritas, en buen estado general y con resultados de cultivos negativos. Con el antecedente de la

incorporación de leche de fórmula la semana previa al cuadro actual, se sospechó APLV, por lo cual se indicó una dieta de exclusión de la proteína de la leche de vaca (PLV) a la madre (quien recibía dieta completa con lácteos hasta ese momento) para continuar con la lactancia materna y se complementó al niño con leche a base de aminoácidos desde el segundo día de internación.

Se observó la mejoría del edema y eritema en las manos y los pies y de las lesiones papuloeritematosas en la región dorsal en los días siguientes. Durante la internación, se realizó el dosaje de IgE y *prick test*. Se obtuvo como valor positivo de laboratorio una IgE total en suero elevada (105,0 UI/ml para el valor de referencia normal en menores de un año de hasta 15 UI/ml)

sin otro hallazgo significativo en sangre.

Finalmente, se realizó la confirmación diagnóstica de APLV con *prick test* positivo, al evidenciarse la presencia de pápula y eritema de 5 mm a los 15 minutos de la exposición al alérgeno (Figura 3). El paciente permaneció internado durante 9 días en total, durante los cuales se realizó también el asesoramiento en cuanto a la dieta materna. Luego del alta, el paciente continuó en seguimiento por consultorios externos, con evolución favorable, buen progreso pondoestatural, sin nuevas manifestaciones cutáneas, alimentándose con leche a base de aminoácidos y lactancia materna (la madre, con dieta de exclusión de la PLV).

FIGURA 1. Lesiones maculopapulares generalizadas menores de 1 cm. A: Localización en el dorso. B: Localización en el miembro superior

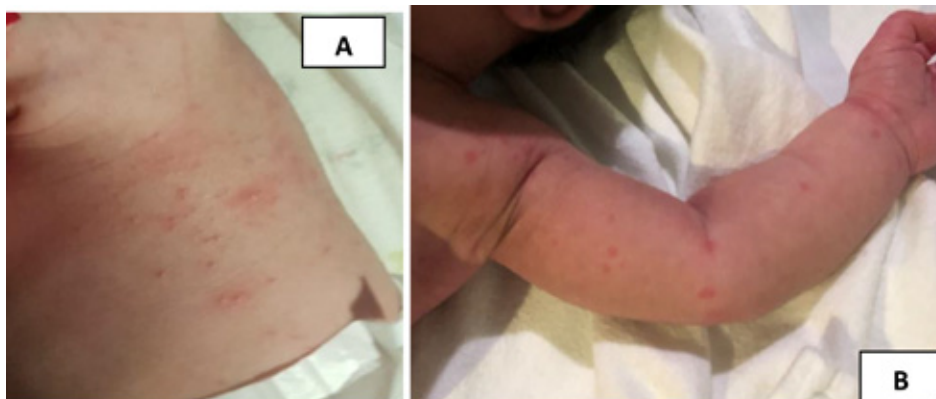


FIGURA 2. Edema con tensión y eritema en las manos y los pies. A: Mano. B: Pie



DISCUSIÓN

La alergia a los lácteos fue una de las primeras alergias alimentarias que se registraron. Un antiguo texto griego atribuido al médico Hipócrates (c. 460-c. 370 a. C.) señala que algunos alimentos resultan perjudiciales para ciertas personas, pero no para otras: "...El queso no daña a todos los hombres por igual; algunos pueden comer hasta saciarse sin el más mínimo dolor; es más, aquellos con los que está de acuerdo se fortalecen maravillosamente de ese modo. Otros salen mal". El texto intenta explicar la reacción al queso en términos de humorismo hipocrático al afirmar que algunas personas son naturalmente "hostiles" al queso y se despiertan y estimulan a la acción bajo su influencia.⁶

Pero el término "alergia" no fue acuñado hasta 1906 cuando Von Pirquet⁷ advirtió que el sistema inmunitario, considerado, hasta ese momento, exclusivamente protector, podía dañar al huésped que intentaba proteger, como efecto colateral en su lucha contra microorganismos infecciosos o por elegir objetivos inocuos. Por esta razón, era inadecuado hablar de "reacciones inmunitarias" (cuya etimología latina hacía referencia a protección) y era más adecuado el término "alergia", que, simplemente, implicaba un cambio de reactividad, es decir, la capacidad del sistema

inmunitario de reconocer una sustancia y de reaccionar ante ella.

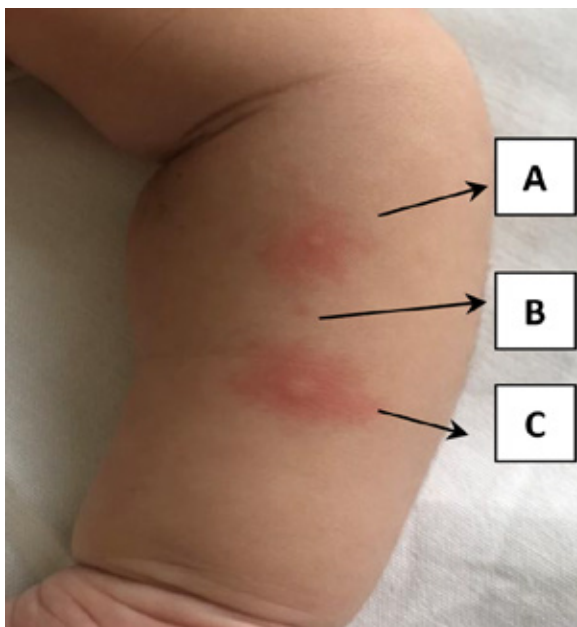
De estas primeras descripciones a la actualidad, han aumentado de forma exponencial las alergias alimentarias. Los casos de APLV se han triplicado en los últimos 10 años. Tal como lo demuestra el estudio realizado por Mehaudy y col.,⁵ el diagnóstico de APLV se incrementó a través del tiempo y cambió del 0,4 % en 2004 al 1,2 % en 2014. Estos datos de la Argentina se encuentran en concordancia con reportes internacionales.⁸⁻¹⁰ Probablemente, no solo la predisposición genética juega un rol importante, sino también el aumento de las cesáreas (que alteran la microbiota del recién nacido), el uso de antibióticos y otros factores ambientales, como los cambios en el estilo de vida, los factores de alimentación de los lactantes y la hipovitaminosis D.^{11,12}

El diagnóstico de APLV mediada por IgE se basa en una historia clínica compatible, en el resultado del *prick test* positivo (diámetro igual a 3 mm o mayor) y el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; *ELISA*, por sus siglas en inglés) para determinar la presencia de IgE específica. Los mayores alérgenos de la leche de vaca pertenecen a la fracción caseína de las proteínas (α 1-, α 2-, β -y κ -caseína) y las proteínas del suero α -lactoalbúmina y β -lactoglobulina. La edad media de presentación es alrededor de los 5 meses de vida, y las formas clínicas más frecuentes incluyen urticaria y/o angioedema con vómitos y/o sibilancias, que, generalmente, ocurren minutos y hasta 2 horas después de la ingesta de PLV.

La piel está involucrada con frecuencia seguida por el tracto gastrointestinal y, con menor frecuencia, los aparatos respiratorio y cardiovascular. La APLV mediada por IgE puede afectar a la piel hasta en un 75 % de los casos.¹³ Las manifestaciones cutáneas más frecuentes incluyen prurito, erupción cutánea y, en algunos casos, urticaria o angioedema. La mayoría de las reacciones son de leves a moderadas; potencialmente, puede ocurrir anafilaxia fatal en un 2,1 % de los casos. El edema de manos y pies es una forma rara e infrecuente de presentación en el neonato.¹⁴ Debido a su gravedad, obliga a tener alta sospecha diagnóstica de APLV y exceptúa la realización de pruebas de provocación para confirmar el diagnóstico.

Ante la sospecha de APLV mediada por IgE e historia compatible, estaría indicada la realización de pruebas cutáneas (*prick test*) o la determinación

FIGURA 3. Prick test: A: Leche de vaca positivo (pápula de 3 mm, eritema de 5 mm). B: Testigo (solución fisiológica) negativo. C: Testigo (histamina) positivo con pápula de 5 mm y eritema de 10 mm



de IgE específica a PLV. Las APLV mediadas por IgE tienden a persistir más tiempo y pueden acompañarse de otras alergias alimentarias y asma concomitante o rinitis alérgica. En los niños alimentados exclusivamente mediante lactancia materna, es necesario suprimir la PLV en la dieta materna mientras dure la lactancia como también en la alimentación complementaria del lactante. En los niños no amamantados, se utilizará fórmula con hidrolizado extenso de proteínas. En los niños que presentan síntomas graves y en aquellos que no mejoran con fórmula con hidrolizado extenso de proteínas, deberá considerarse el uso de fórmula a base de aminoácidos.¹⁵

La descripción de este caso clínico pretende difundir una forma grave e infrecuente de presentación de APLV. Esta es una patología actualmente en aumento y con clínica variada según el mecanismo involucrado. Conocer sus distintas presentaciones lleva a tenerla en cuenta como posibilidad diagnóstica. ■

REFERENCIAS

1. Boyce J, Assa'ad A, Burks W, Jones S, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID- Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(6 Suppl):S1-58.
2. Koletzko S, Niggeman B, Arato A, Dias J, et al. Diagnosis Approach and Management of Cow's Milk protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55(2):221-9.
3. Cubero Santos L, Rodríguez Romero L, Rodríguez Martínez B, Espin Jaime B, et al. Intolerancia y alergia alimentaria. *Vox Pediatr*. 2008; 16(1):54-60.
4. Comité Nacional de Alergia. Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(Supl 1):S1-19.
5. Mehaudy R, Parisi CAS, Petriz N, Eymann A, et al. Prevalencia de alergia a la proteína de la leche de vaca en niños, en un hospital universitario de comunidad. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116 (3):219-23.
6. Smith M. Food allergy before allergy. In: Another Person's Poison: A History of Food Allergy. New York: Columbia University Press; 2015. Pág.22-23, 26.
7. Kruszewski J. W stulecie publikacji Clemensa von Pirqueta: "Allergie" Muenchener medizinische Wochenschrift; 53,1457-8. *Pol Merkur Lekarski*. 2006; 20(119):501-4.
8. Rancé F, Grandmottet X, Grandjean H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(2):167-72.
9. Venter C, Arshah SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58(2):327-49.
10. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and metaanalysis. *Allergy*. 2014; 69(1):62-75.
11. Allen KJ, Koplin JJ. Teorías acerca de la prevalencia creciente de alergias alimentarias. En Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G (eds.). *Alergias Alimentarias: reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios*. 5.^{ta} ed. Barcelona: Elsevier; 2016:121-31.
12. Loredó-Mayer A, Ignorosa-Arellano KR, Peña-Hernández S, Zárate-Mondragón FE, et al. Prebiotics, probiotics and allergy: news. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2017; 26(1):21-6.
13. Martorell-Aragonés L, Echeverría-Zudaire E, Alonso-Lebrero J, Boné-Calvo MF, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015; (43):507-26.
14. De Boer F, Rake J. Een zuigeling met acute zwelling van handen en voeten. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012; 156(11):A2782.
15. Orsi M, Fernández A, Follett F, Marchisone S, et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(5):459-70.

Lesión en la hipofaringe por un desplazamiento del arco de *brackets*. Reporte de caso

Hypopharyngeal injury due to displacement of brackets arch. Case report

Dra. María S. Labadens^a, Dra. Elizabeth González^a, Dr. Rodolfo P. Moreno^a, Dra. Cecilia Seligra^a,
Dr. Javier Faín^a, Dr. Alberto Hernández^a, Dra. Ivana Boailchuck^b y Dr. Gustavo Cardigni^a

RESUMEN

La ingestión involuntaria o la aspiración de un dispositivo o pieza de arco de los *brackets* y/u ortodoncias pueden constituir una emergencia médica con complicaciones potencialmente peligrosas. El objetivo de esta comunicación es describir una complicación poco frecuente del desplazamiento e ingesta posterior del arco de *brackets*.

Paciente de 13 años de edad, que sufrió la ruptura de la ortodoncia durante la alimentación, con la posterior ingesta de una parte. Padeció disfagia, que no mejoró a pesar de la ingesta de alimentos blandos. Consultó en el Servicio de Emergencias y presentó disfagia, sialorrea, dolor en la faringe y dificultad respiratoria leve. Se realizó la extracción del elemento de ortodoncia por vía endoscópica; se observó el alambre incrustado a nivel del polo inferior de la amígdala derecha y se extrajo. Se realizó, además, esofagoscopia, y no se observaron restos de este en el esófago. La paciente recibió el alta sin secuelas.

Palabras clave: ortodoncia, alambres para ortodoncia, endoscopia.

ABSTRACT

Involuntary ingestion or aspiration of a brace device and/or orthodontic arch part can constitute a medical emergency with potentially dangerous complications. The objective of this communication is to describe a rare complication of posterior displacement and ingestion of the brace arch.

A 13-year-old girl, suffers from a break in orthodontia during feeding, with the subsequent ingestion of part of it. She presented dysphagia after the fact; it did not improve despite the intake of soft foods. She consulted in the Emergency Department for dysphagia, sialorrhea, pain in the pharynx and mild respiratory distress. Extraction of the orthodontic element was performed endoscopically. The embedded wire was observed at the level of the lower pole of the right amygdala and it was removed. Esophagoscopy was also performed, not observing remains of it in the esophagus. The patient was discharged without sequelae.

Key words: orthodontics, orthodontic wires, endoscopy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e558>

Cómo citar: Labadens MS, González E, Moreno RP, Seligra C, et al. Lesión en la hipofaringe por un desplazamiento del arco de *brackets*. Reporte de caso. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):e558-e561.

INTRODUCCIÓN

Los *brackets* son elementos metálicos que se cementan de forma fija en la superficie lingual o vestibular de los dientes y realizan su función gracias a un arco. Así, se generan fuerzas transmitidas a los dientes para repositarlos y corregir maloclusiones existentes.

Los episodios de ingestión o aspiración de un cuerpo extraño son complicaciones potenciales en todas las ramas de la odontología.¹ La ingestión o inhalación accidental de cuerpos extraños ha sido ampliamente documentada, incluidos los incidentes que ocurren durante el tratamiento dental. La mayoría de los objetos ingeridos pasan a través del tracto gastrointestinal de forma espontánea, pero, aproximadamente, del 10 % al 20 % deben extraerse por vía endoscópica, y el 1 % requiere cirugía.²

Los arcos ortodónticos o los aparatos fracturados que se tragan accidentalmente pueden alojarse en las vías respiratorias o en el tracto gastrointestinal. La ingestión involuntaria o la aspiración de un dispositivo o pieza de arco pueden constituir una emergencia médica con complicaciones potencialmente peligrosas, incluida la obstrucción de la vía aérea por un cuerpo extraño (OVACE).³ Se presenta una complicación poco frecuente del desplazamiento e ingesta posterior del arco de *brackets*.

CASO CLÍNICO

Paciente de 13 años de edad, que sufrió la ruptura de la ortodoncia durante la alimentación, con la posterior ingesta de una parte. Padeció disfagia, que no mejoró a pesar de la ingesta de alimentos blandos. Consultó en el Servicio de

a. Servicio de Pediatría.

b. Endoscopía Respiratoria Pediátrica.

Sanatorio de la Trinidad Palermo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Rodolfo P. Moreno: morenopablrod@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 3-7-2020

Aceptado: 3-8-2020

Emergencias y presentó disfagia, sialorrea, dolor en la faringe y dificultad respiratoria leve.

Se encontraba en buen estado general, molesta. Hemodinámicamente compensada. Tenía taquipnea leve, con buena entrada de aire bilateral. No se palpaba crepitación en la región del cuello. En la inspección de las fauces, no se observaban fragmentos de ortodoncia. Se internó para la evaluación y el estudio.

Se realizaron estudios complementarios: radiografía de cuello, proyecciones de frente y de perfil. En ambas, se observó, a nivel de la hipofaringe anterior, una pieza metálica alargada y fina, compatible con el elemento metálico de ortodoncia, que asomaba en la vía aérea. Las radiografías fueron tomadas 120 minutos después de que se produjo el incidente, e impresionaba que se habría producido la impactación (*Figura 1*).

Se interconsultó con Endoscopia Respiratoria y, con el diagnóstico de cuerpo extraño en la hipofaringe, se decidió realizar, como diagnóstico y eventual tratamiento, la evaluación endoscópica bajo anestesia en quirófano. La cavidad oral y la orofaringe se examinaron visualmente para descartar la posibilidad de que el arco quedara atrapado en dicha región. Se observó el alambre incrustado a nivel del polo inferior de la amígdala derecha, y se extrajo por vía endoscópica. Se realizó, además, esofagoscopia, y no se observaron restos de este en el esófago.

Con el laringoscopio, se constató que la laringe y la tráquea estaban libres.

La evolución clínica general fue muy buena, con buena tolerancia a la vía oral. Recibió profilaxis con antibióticos y analgesia. No hubo complicaciones infecciosas. Egresó al segundo día de internación, en buen estado general, sin signos de dificultad respiratoria o de toxoinfección, en seguimiento ambulatorio con su pediatra de cabecera y Endoscopia Respiratoria.

DISCUSIÓN

La ingestión o aspiración accidental de un objeto extraño es un riesgo siempre presente durante todos los procedimientos dentales, incluido el tratamiento de ortodoncia. El riesgo de inhalación o ingestión de objetos de ortodoncia es pequeño, y las consecuencias, rara vez, son graves.⁴ La incidencia reportada de objetos ingeridos de origen dental varía considerablemente en la literatura, entre el 3,6 % y el 27,7 % de todos los cuerpos extraños.⁵

La mayoría de los componentes de ortodoncia son pequeños, pero pueden ser difíciles de manejar. En ocasiones, los aparatos de ortodoncia o pequeños componentes de ortodoncia de estos se tragan accidentalmente, lo que genera problemas en las vías respiratorias o en el tracto gastrointestinal.⁶ Cerca del 90 % de los objetos extraños ingeridos llega al tracto gastrointestinal.

FIGURA 1. Radiografía del cuello, proyección de perfil



Hay alrededor de un 10 % que requieren extirpación endoscópica, mientras que aun el 1 % requerirá alguna cirugía.⁷

El tamaño, la forma y la presencia de bordes afilados del objeto ingerido influirán en los factores de riesgo, el manejo y el resultado.⁵ Los *brackets* pueden despegarse de la superficie dental y caerse durante la ingesta de alimentos duros. Con los movimientos dentales, los arcos se pueden desplazar y salirse más en un lado que en otro y pueden desprenderse. La fractura de los arcos permite que puedan aspirarse o tragarse.³ Esta situación suele darse en las primeras etapas del tratamiento de ortodoncia, cuando los dientes empiezan a moverse y el alambre se endereza. Sin embargo, también puede ocurrir en cualquier otro momento. Cuando el arco se desliza lateralmente, puede causar dolores y molestias en la parte posterior de la boca y la mejilla, que se tratan colocando cera de ortodoncia en el alambre.

La ingesta del arco es una complicación poco reportada y, menos aún, la impactación en la faringe.⁸ Aunque la ocurrencia es infrecuente, la morbilidad potencial asociada es muy alta.⁹ La importancia del reconocimiento temprano de los signos de la obstrucción de las vías aéreas y el manejo rápido deben enfatizarse, y el paciente debe ser referido a un Servicio de Emergencias.

Los estudios de imagen son el enfoque inicial y son muy útiles para determinar la ubicación de cuerpos extraños ingeridos, pero tienen como limitaciones que los objetos pueden estar hechos de material radiolúcido y no ser visibles en la radiografía. Además, es posible que no se identifiquen pequeños objetos metálicos, y la ubicación del objeto puede ser inexacta.¹⁰ Aparte,

no son de utilidad ante la presencia de síntomas de OVACE. En el caso presentado, la resolución rápida por vía endoscópica fue fundamental para evitar la migración del arco hacia la vía aérea y disminuir la posibilidad de obstrucción de esta.¹¹

La literatura odontológica que aborda la aspiración o ingestión de instrumentos dentales, materiales o prótesis está repleta de informes de casos y descripciones de eventos adversos,^{1-7,9} pero no sucede lo mismo con la literatura pediátrica, y, por ello, es menos frecuente que los pediatras incluyan en su práctica diaria recomendaciones o medidas preventivas o de alarma cuando sus pacientes comienzan los tratamientos de ortodoncia. Con medidas preventivas y cuidados, la mayoría de estas complicaciones pueden limitarse o evitarse completamente^{8-10,12} (Tabla 1).

Finalizando, las lesiones relacionadas con la ruptura de los *brackets* son poco frecuentes, pero pueden provocar lesiones traumáticas graves. La morbilidad potencial asociada con cualquier incidente es demasiado alta para ignorarla. Se considera que es necesario realizar mayor difusión de las medidas preventivas a fin de evitar la presentación de nuevos casos. ■

REFERENCIAS

1. Milton TM, Hearing SD, Ireland AJ. Ingested foreign bodies associated with orthodontic treatment: report of three cases and review of ingestion/ aspiration incident management. *Br Dent J.* 2001; 190(11):592-6.
2. Puryer J, McNamara C, Sandy J, Ireland T. An Ingested Orthodontic Wire Fragment: A Case Report. *Dent J (Basel).* 2016; 4(3):24.
3. Kumar Umesan U, Wizziyane Ahmad W, Balakrishnan P. Laryngeal impaction of an archwire segment after accidental ingestion during orthodontic Adjustment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012; 142(2):264-8.

Tabla 1. Recomendaciones para pacientes con ortodoncia

- Evitar comer alimentos pegajosos, como chicles, caramelos, dulces, etc.
- Evitar comer alimentos duros, como caramelos, confites, chocolates, turrone, manzanas, etc. Estos pueden fracturar o despegar los *brackets*, alambres y aparatos.
- Mantener una excelente higiene bucal: tres cepilladas diarias después de las comidas. Además, se recomienda usar seda dental después de las comidas. El tiempo normal de cepillado de una persona que no lleva ortodoncia es de dos minutos; una persona que usa *brackets* deberá hacerlo durante tres-cinco minutos.
- Para los pacientes con *brackets*, hay cepillos especiales que les facilitan la higiene oral. Estos son diseñados para una limpieza eficiente y vienen integrados en los denominados kits de ortodoncia.
- Durante los primeros días, podría ocurrir alguna sensación de dolor. En este caso, preguntar al pediatra u ortodoncista cuál es el analgésico indicado. No automedicarse.
- Cuando un *bracket* o alambre ocasiona molestias en los labios o tejidos blandos, deberán colocarles cera o parafina.
- Si algún fragmento se cae o se despega, no autocolocarlo. Se recomienda solicitar un turno para su reparación.
- Asistir periódicamente a los controles odontológicos y pediátricos programados.

4. Varho R, Oksala H, Tolvanen M, Svedström-Oristo AL. Inhalation or ingestion of orthodontic objects in Finland. *Acta Odontol Scand.* 2015; 73(6):408-13.
5. Kumar Umesan U, Lay Chua K, Balakrishnan P. Prevention and management of accidental foreign body ingestion and aspiration in orthodontic practice. *Ther Clin Risk Manag.* 2012; 8:245-52.
6. Handa A, Handa JK. Accidental ingestion of a foreign body of orthodontic origin – a review of risks, complications and clinical recommendations. *Int J Orthod Milwaukee.* 2016; 27(1):41-4.
7. Abusamaan M, Giannobile WV, Jhavar P, Gunaratnam NT. Swallowed and aspirated dental prostheses and instruments in clinical dental practice: a report of five cases and a proposed management algorithm. *J Am Dent Assoc.* 2014; 145(5):459-63.
8. Dibiase AT, Samuels RH, Ozdiler E, Akcam MO, Turkahraman H. Hazards of orthodontics appliances and the oropharynx. *J Orthod.* 2000; 27(4):295-302.
9. Hou R, Zhou H, Hu K, Ding Y, et al. Thorough documentation of the accidental aspiration and ingestion of foreign objects during dental procedure is necessary: review and analysis of 617 cases. *Head Face Med.* 2016; 12(1):23.
10. Cotrim J, Corujeira S, Jardim J, Cardoso H, et al. Accidental Ingestion of Dentistry Material - Report of Cases and Challenges from the Pediatrician Point of View. *GE Port J Gastroenterol.* 2014; 22(1):28-31.
11. Tripathi T, Rai P, Singh H. Foreign body ingestion of orthodontic origin. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011; 139(2):279-83.
12. Gyocsi A, Kolarovszki B, Frank D. Adverse effects of orthodontic treatments. *Fogorv Sz.* 2016; 109(4):111-8.

FRONT PHARMACOL 2020;11:1186.

Suplementación con lactoferrina enteral para prevenir la sepsis y la enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros: un metanálisis con análisis secuencial de ensayos de estudios controlados aleatorios

Enteral lactoferrin supplementation for preventing sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials

Gao Y, Hou L, Lu C, Wang Q, et al.

Resumen

Antecedentes: Varios ensayos clínicos investigaron los efectos de la suplementación con lactoferrina enteral en la prevención de la sepsis y la enterocolitis necrotizante (ECN), en lactantes prematuros, pero la eficacia y la seguridad aún siguen siendo cuestionadas. Por lo tanto, evaluamos sistemáticamente el efecto de la lactoferrina enteral en recién nacidos prematuros mediante un meta-análisis, con análisis secuencial de ensayos.

Métodos: Se realizaron búsquedas en seis bases de datos para identificar ensayos controlados aleatorios que evaluaran los efectos de la suplementación con lactoferrina en comparación con placebo o ninguna intervención en recién nacidos prematuros. Se utilizó el software Rev Man versión 5.3 para estimar los riesgos relativos combinados con el modelo de efectos aleatorios. También se realizaron análisis de subgrupos y análisis de meta-regresión.

Resultados: Se incluyeron nueve ensayos con 3515 muestras. Con pruebas de calidad baja a moderada, en comparación con placebo, la suplementación con lactoferrina enteral no disminuyó significativamente la incidencia de sepsis de aparición tardía (RR = 0,63; IC del 95 %: 0,38 a 1,02; P = 0,06), ECN estadio II o III (RR = 0,68, IC del 95 %: 0,30 a 1,52, P = 0,35), mortalidad por todas las causas (RR = 0,89, IC del 95 %: 0,51 a 1,57, P = 0,69), displasia broncopulmonar (RR = 1,01, IC del 95 %: 0,90 a 1,13, P = 0,92), retinopatía del prematuro (RR = 0,80, IC del 95 %: 0,49 a 1,32, P = 0,38), infección fúngica invasiva (RR = 0,27, IC del 95 %: 0,02 a 3,94, P = 0,34), hemorragia intraventricular (RR = 1,40, IC del 95 %: 0,39 a 5,08, P = 0,61) e infección del tracto urinario (RR = 0,35, IC del 95 %: 0,11 a 1,06, P = 0,06). El análisis de

subgrupo reveló que la lactoferrina redujo en forma significativa la incidencia de sepsis en lactantes con un peso al nacer por debajo de 1500 g (RR = 0,43; IC del 95 %: 0,22 a 0,84; P = 0,01). Los resultados primarios mostraron que la evidencia es insuficiente y se requieren más datos.

Conclusiones: La evidencia limitada sugirió que la suplementación con lactoferrina enteral se asoció con una reducción de la sepsis de inicio tardío en los bebés con un peso al nacer por debajo de 1500 g, sin embargo, no disminuyó la incidencia de ECN en estadio II o III, mortalidad por todas las causas y otros eventos adversos en recién nacidos prematuros. La evidencia actual fue insuficiente para informar la práctica clínica.

Comentario

La lactancia materna (LM) ha alimentado a sus bebés desde siglos, en cualquier lugar del mundo, y no hay ninguna duda, que la leche materna es el mejor alimento para sus hijos, durante el primer año de vida. Antes de la segunda guerra mundial, la gran mayoría de las madres amamantaban a su recién nacido y lo mantenía a largo plazo (más de un año); y si no pudieran alimentarlos, debían recurrir a las nodrizas, que le daban su leche a los bebés.

En este estudio, realizaron una revisión sistemática con meta-análisis y meta-regresión de ensayos controlados aleatorios. El objetivo fue contribuir al conocimiento de las propiedades anti-infecciosas de la leche materna en prematuros, a través de la lactoferrina, que es un factor protector del recién nacido, ya que en el calostro puede inhibir el crecimiento de bacterias, hongos y virus. Realizaron la evaluación de múltiples trastornos, y solamente en uno hubo una evidencia en prematuros de bajo peso, donde la lactoferrina redujo la sepsis tardía en forma significativa.

El uso del calostro para disminuir las infecciones letales, surgió en la Maternidad Ramón Sardá de Buenos Aires, mediante la utilidad del uso del calostro, en un estudio efectuado en 1970, con el fin de disminuir la muy elevada mortalidad, producida a través de infecciones generadas por Escherichia coli. Se administró calostro en neonatos menores de 2500 g de peso, en las primeras horas después del nacimiento. La indicación fue de 5 ml/kg/día de calostro humano a 280 neonatos, y el resultado señaló una marcada reducción de sepsis, y así se logró una significativa disminución de la mortalidad.

En estos últimos años, hay varias investigaciones que fueron detectando que la lactoferrina reduce

diversos trastornos, entre los que se encuentran la enterocolitis necrotizante (ECN), la displasia broncopulmonar (DBP) y la retinopatía del prematuro (RDP). El valor de la lactoferrina, se debe a una mayor concentración en el calostro que está presente en los primeros cuatro días de vida, y luego ya está presente la leche materna, que asimismo, es más elevada en madres de prematuros que en las de término. La reducción de la ECN y la sepsis tardía, se ha evaluado en varios estudios, observando que sus resultados generaron una mayor disminución de morbilidad y mortalidad, en los prematuros de muy bajo peso. Por lo tanto, a través de la lactoferrina en el calostro se pudo reducir, tanto la sepsis como la ECN, y otros.

Desde entonces, fueron aumentando los beneficios del calostro, especialmente en prematuros extremos, mediante diversas investigaciones publicadas. En un estudio se observó una reducción de DBP asociada a la cantidad de LM desde el nacimiento hasta los 9 meses. Asimismo, en otro estudio se ha observado que la administración exclusiva de la LM, disminuye un 60 % la posibilidad de la RDP.

Dr. José María Ceriani Cernadas

Editor en Jefe

Archivos Argentinos de Pediatría

REFERENCIAS

- Turin CG, Zea-Vera A, Rueda MS, Mercado E, et al. Lactoferrin concentration in breast milk of mothers of low-birth-weight newborns. *J Perinatol.* 2017; 37(5):507-12.
- Larguía AM, Urman J, Ceriani Cernadas JM, O'Dowell A, et al. Inmunidad local en el recién nacido. Primera experiencia con la administración de calostro humano a recién nacidos pretérmino. *Arch Argent Pediatr.* 1974;72(5):109-25.
- Gephart SM, Weller M. Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. *Ad Neonatal Care.* 2014;14(1):44-51.
- Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, et al. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol.* 2009;29(1):57-62.
- Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender J, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):647-54.
- Patel AL, Johnson TJ, Robin B, Bigger HR, et al. Influence of own mother's milk on bronchopulmonary dysplasia and costs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(3):F256-61.
- Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, et al. Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(4):e20153387.
- Gao Y, Hou L, Lu C, Wang Q, et al. Enteral Lactoferrin Supplementation for Preventing Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2020;11:1186.

N ENGL J MED. 2020;383(4):334-346.

Síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) en niños y adolescentes en Estados Unidos

Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents

Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins MM, et al.

Resumen

Objetivo: Conocer la epidemiología y el curso clínico del síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes y su asociación temporal con enfermedad por coronavirus, por la importancia de sus implicancias clínicas y en la salud pública de este síndrome.

Diseño: Análisis prospectivo de pacientes que consultaron en centros de salud pediátricos en los Estados Unidos entre el 15 de marzo y el 20 de mayo de 2020.

Método: La definición de caso incluyó seis criterios: enfermedad grave que requirió hospitalización; edad inferior a 21 años; fiebre que duró al menos 24 horas; evidencia de laboratorio de inflamación, afectación multisistémica de órganos (involucrando al menos 2 sistemas) y evidencia de infección por coronavirus (SARS-CoV-2) por RT-PCR, pruebas de anticuerpos o exposición con personas con Covid-19 en el último mes. Los médicos resumieron los datos en formularios estandarizados.

Resultados: Sobre 186 pacientes incluidos en el estudio en 26 estados, la mediana de edad fue de 8,3 años, 115 pacientes (el 62 %) eran hombres, 135 (el 73 %) habían estado previamente sanos, En cuanto a la etnia, 35 (el 19 %) fueron blancos no hispanos, 46 (el 25 %) negros no hispanos y 57 (el 31 %) fueron hispanos o latinos. En 131 (el 70 %) los resultados fueron positivos para SARS-CoV-2 por PCR o pruebas de anticuerpos, 164 (el 88 %) fueron hospitalizados después del 16 de abril de 2020. Tuvieron afectación gastrointestinal 171 pacientes (el 92 %), cardiovascular 149 (el 80 %), alteraciones hematológicas 142 (el 76 %), compromiso mucocutáneo 137 (el 74 %), y compromiso respiratorio 131 (el 70 %). La mediana de hospitalización fue de 7 días; 148

(el 80 %) requirieron cuidados en Terapia Intensiva, 37 pacientes (el 20 %) ventilación mecánica, 90 pacientes (el 48 %) drogas vasoactivas y 4 pacientes (el 2 %) fallecieron. En 15 pacientes (el 8 %) se diagnosticaron aneurismas coronarios $\geq 2,5$ mm; 74 pacientes (el 40 %) presentaron similitudes con la enfermedad de Kawasaki, 171 pacientes (el 92 %) presentaron 4 biomarcadores (reactantes de fase aguda) alterados. En 144 pacientes (el 77 %) se indicó gammaglobulina endovenosa como tratamiento, 91 pacientes (el 49 %) fueron tratados con glucocorticoides y 38 pacientes (el 20 %) recibieron inmunomoduladores biológicos.

Conclusiones: El MIS-C en niños, asociado con SARS-CoV-2 provocó enfermedad grave y potencialmente mortal en niños y adolescentes previamente sanos.

Comentario

En el mes de mayo de este año y con la aparición de brotes en los países occidentales se describió en niños un síndrome inflamatorio sistémico asociado temporalmente con la infección por SARS-CoV-2.

Este trastorno notificado en varios países, se presentaba asociado cronológicamente a la diseminación del SARS-CoV-2. Al principio se lo comparó con la enfermedad de Kawasaki pero con el tiempo fue surgiendo un espectro más amplio de rasgos clínicos y de laboratorio compatibles con el síndrome de *shock* tóxico, el síndrome hemofagocítico secundario y también el síndrome de activación macrofágica. Además del síntoma cardinal de la fiebre, la mayoría de los niños cursan con síntomas gastrointestinales como dolor abdominal y diarrea, conjuntivitis, *rash*, irritabilidad y algunos casos pueden evolucionar de forma grave con compromiso miocárdico,

shock cardiogénico, insuficiencia multiorgánica y necesidad de atención en cuidados intensivos pediátricos. A su vez, pueden presentarse síntomas respiratorios: hipoxemia y disnea que se presentan con el cuadro de *shock* concurrente. Se postula que estas manifestaciones agudas son consecuencia de un síndrome hiperinflamatorio, de fisiopatología aún no del todo clara, que podría asociarse a una infección activa o reciente por este virus. A medida que se incrementaron los casos se fueron encontrando diferencias con respecto a la enfermedad de Kawasaki clásica. Las más destacables se muestran en la *Tabla 1*.

Conforme se van sumando evidencias a través de diversas publicaciones, la acumulada hasta ahora, sugiere que un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave podría tener un síndrome de tormenta de citoquinas. Entonces, dentro del espectro de enfermedades que se manifiestan bajo este síndrome, en un extremo tendríamos la enfermedad de Kawasaki en la que el patrón de vasculitis es predominante, con aumento de troponina y reactantes de fase aguda aumentados, y en el otro extremo el síndrome de activación macrofágica como expresión máxima del fenómeno inflamatorio, estando el síndrome inflamatorio mutisistémico pediátrico como expresión intermedia de estas tormentas de citoquinas, cuyas manifestaciones de laboratorio más relevantes son la linfopenia, la hiperferritinemia y el dímero-D muy aumentado.

Hasta el momento actual y atentos a la evolución de la pandemia, nuevos estudios son necesarios para definir las similitudes y diferencias de los cuadros clínicos descriptos. Esto tiene relevancia también para la detección y el tratamiento oportuno, independientemente de que en la actualidad los abordajes terapéuticos tienen puntos comunes (gammaglobulina endovenosa, corticoides e inmunomoduladores).

TABLA 1. Diferencias con la enfermedad de Kawasaki

	Kawasaki clásica	Kawasaki like
Etnia	Asiática	Negra e hispana
Edad	6 meses - 5 años	4-17 años
Enfermedad de Kawasaki incompleta	5-20 %	48 %
Trastornos gastrointestinales	poco	100 %
<i>Shock</i>	2-7 %	50 %
Miocarditis/ disfunción ventricular	≤ 1 %	76 %
Requerimiento de cuidados intensivos	4 %	81 %
Marcadores inflamatorios	Muy elevados	Elevados
Linfopenia	Excepcional	Elevada
Alteraciones coronarias	4-13 %	24 %

Dr. Luis Eduardo Urrutia
Coordinador General de Guardias
Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan

REFERENCIAS

1. Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud SNVS 2.0 e información brindada por las jurisdicciones. (Elaborado por la Dirección de Epidemiología e Información Estratégica, Ministerio de Salud de la Nación).
2. Comité Nacional de Infectología, Subcomisión de Epidemiología. COVID-19 en Argentina, ¿en qué situación epidemiológica estamos? *Arch Argent Pediatr.* 2020; (Suplemento COVID):c8-c15.

Archivos hace 75 años

DIABETES, GESTACION Y RECIEN NACIDO *

POR EL

DR. HORACIO I. BURGOS

SUMARIO.—*Introducción.*—*Capítulo I.* Algunos antecedentes estadísticos. Estudio analítico de nuestra serie.—*Capítulo II.* Características del recién nacido hijo de diabética.—*Capítulo III.* Aspecto médico. Etiopatogenia. Conducta médica.—*Capítulo IV.* Aspecto social. Conducta social.—*Síntesis.*—*Bibliografía.*

INTRODUCCION

La diabetes sacarina constituye ante la maternidad, un importante e interesante problema médicosocial.

A comienzos de este siglo, la gestación en la diabética constituía un hecho de excepción. Se torna más frecuente a partir del descubrimiento de la insulina que cambió totalmente el concepto de la enfermedad.

White asegura que este problema es nuevo. En realidad existió siempre pero la insulino-terapia y las adquisiciones en el terreno de la alimentación le han dado nuevos aspectos y mayor proyección.

El estudio de las causas y de los resultados anormales de la gestación en estas enfermas y las características que imprime al recién nacido, han creado un vasto capítulo de Puericultura integral, de gran interés doctrinario y práctico, que debe ser abordado.

Diversos investigadores, obstetras, pediatras y dietólogos se han ocupado del mismo, pero en forma separada y casi exclusivamente desde el punto de vista médico.

Por nuestra parte, pretendemos considerar los diversos aspectos de este problema médico de tanto alcance social.

El material clínico que hemos reunido y tratamos con la mayor ponderación crítica, procede en su mayor parte de diabéticas que se han atendido en el Instituto Nacional de la Nutrición, ingresando a distintas maternidades en momento obstétrico.

Expresamos nuestro más vivo agradecimiento a los Dres. Aguilar Giraldes, Yanzon, Pintos, Segale y Colombo, por habernos facilitado el restante material que utilizamos, y por habernos estimulado en este trabajo.

Nuestro objetivo será logrado si conseguimos despertar el interés

* Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría en la sesión del 17 de julio de 1945.

de aquellos a quienes toca dar las últimas soluciones o poner en práctica las que aconsejamos.

Recalcamos con modestia, que nuestra satisfacción personal ya ha sido obtenida, puesto que creemos, según la consulta a las fuentes bibliográficas, que es la primera aportación argentina de conjunto a un tema de tan neta fisonomía dentro de la Puericultura.

CAPÍTULO I.—ALGUNOS ANTECEDENTES ESTADISTICOS

Esterilidad.—En la era preinsulínica era escasa la oportunidad que se presentaba a la mujer diabética para lograr el embarazo; si lo hacía, frecuentemente se producía el aborto y a veces la peoría de la enfermedad.

Lublin¹, recuerda que Offergeld encuentra tan sólo 63 embarazos en la bibliografía mundial hasta el año 1908, que Naunyn cita un caso y que Bouchardat ninguno.

Von Noorden² en una estadística personal de 240 mujeres diabéticas, casadas, entre 20 y 40 años de edad, sólo encuentra 9 que consiguieron embarazarse, o sea el 3,75 %; después de los 40 años, ninguna logró embarazo.

Boulin y Ravina³ al destacar que la gestación es rara en el transcurso de la diabetes, citan una estadística de la Clínica Mayo, en la cual de 285 mujeres diabéticas en edad de concebir, solamente hubo 23 gestaciones.

Son bien ilustrativos los cuadros que transcribimos a continuación, pertenecientes a un trabajo de Peco⁴.

Autores	Núm. de diabéticas	Núm. de embarazadas	Porcentaje	Observaciones
Escudero	528	2	—1 %	
Joslin		19		Ocho casos durante el embarazo y 11 antes del embarazo.
Von Norden	250	9	4 „	Después de tener diabetes.
Umber	111	7	6 „	En un caso con embarazo a repetición.
Lecorché	100	1	1 „	Más en diabetes benigna.
Labbé				Raros.
Pi Suñer				Raros.
Bouchardat				Nunca vió embarazos en fuertes glucosurias.
Serdjukoff	100	5	5 „	Aún en diabéticas benignas.
Springer	100	5	5 „	
Stander y Peckham	100	5	5 „	
Seitz	100	5	5 „	

BURGOS.—DIABETES, GESTACION y RECIEN NACIDO 291

Autores	Num. de diabéticas	Núm. de embarazos	Asociación de ambos	Observaciones
Vinay	34	63		
Chapiet	73	103		
Hennebery y Bickel	100	160		
D'Aprile				No es tan infrecuente la concepción en las diabéticas.
Lops y Heiman				Citan casos de embarazos múltiples.
Partridge			24	
Graham			66	
Peco				Ocho casos en seis meses (5 terminados, 1 actual y 2 no seguidos).
Offergel			60	
Wiener			58	
Mlle. Bach			29	Resumen de varios investigadores.
Whitridge				
Williams			66	

Abortos.—En la estadística citada de Von Noorden, correspondiente a la era preinsulínica, de 9 que se embarazaron, en 6 terminó normalmente, 2.5 %, mientras que las otras 3, abortaron, 33.33 %, una de las cuales cinco veces.

Umber, Stengel⁵, dan el 30 %, aproximadamente de abortos y White⁶ el 22 %, contra 10 % en la era insulínica.

Kramer⁷, encuentra el 25 % y Skipper, citado por el anterior, el 32 %

Todas las estadísticas señalan análogo fenómeno para la era preinsulínica.

Mortinatalidad.—Muy frecuente en las embarazadas diabéticas no tratadas, sumada, a los abortos y partos prematuros llega más o menos al 50 %, en las estadísticas de la era preinsulínica.

Según Marañón, el total llega al 50 ó 55 %.

González, Vallejos Meana y Pérez del Cerro⁸, en 14 embarazos encuentran 2 abortos, 9 mortinatos y 3 muertos precozmente, es decir el 100 % de mortalidad.

White⁹, halla el 33 % de abortos y mortinatos en las mujeres no controladas, contra el 2 % en las controladas.

Bach, citada por Peco, encuentra en 29 casos graves y con acidosis, 17 muertes, o sea el 58.62 %.

Mortalidad precoz y tardía.—Kramer¹⁰, al referirse a la mortalidad fetal, encuentra que es cinco veces mayor que la general.

Las cifras mayores se observan en la mortalidad precoz.

Mortalidad materna.—Kramer¹¹ da el 3.3 % de muertes maternas durante el embarazo en la época actual o insulínica, mientras que en la época preinsulínica, la mortalidad materna llegaba, según González y Bello¹² al 50 %.

White¹³, halla que alrededor de un 10 % están expuestas a morir en el primer día de parto, siendo la mortalidad materna del 3.8 % en la era actual.

La mortalidad materna total en la ciudad de Buenos Aires, arroja un índice de 2.7 % en estos últimos años¹⁴.

Es evidente que las cifras que dejamos consignadas, referente a la era preinsulínica, son elevadas, pero aún con ser bastante menores las de la era actual, ofrecen un margen de reducción, señalando la importancia del problema.

A continuación nos ocupamos del estudio analítico de nuestra serie, que si bien es reducida, nos permite sacar conclusiones que, una vez más, reflejan claramente la cuestión.

Estudio analítico de nuestra serie.—Nuestra serie comprende 14 mujeres diabéticas que se embarazaron.

El hecho de haber encontrado 2 embarazos gemelares, nos obliga a considerarlos por separado de los embarazos simples, siendo 36 los simples sobre el total de 38; por consiguiente 5.3 y 94.7 % respectivamente.

Padecían diabetes sacarina 12 mujeres 85.7 % y diabetes sacarina complicada, o sea 14,3 %, tratándose en ambos casos de sífilis.

Fué tratada la enfermedad en el transcurso de 18 embarazos 47.4 % y no fué tratada en 20 embarazos 52.6 %.

Abortos.—

	Núm. de embarazos	Núm. de abortos	o/o	Promedio
Tratadas	18	1	5,55	1 7,9
No tratadas	20	2	10	1

El total de abortos en 38 embarazos, incluso los gemelares, es de 7.9 %, surgiendo la conclusión que las mujeres diabéticas bien tratadas tienen un porcentaje menor de abortos que las no tratadas, en las cuales casi se duplica. Estas cifras son aproximadas a las dadas por White.

Mortinatalidad.—

	Núm. de embarazos simples	Núm. de mortinatos	o/o	Núm. de embarazos gemelares	Núm. de mortinatos	o/o
Tratadas	17	3	17,64	1	2	100
No tratadas	19	8	42,11	—	—	—

Surge evidentemente que el tratamiento de la enfermedad conduce a la reducción de la mortalidad fetal en más de la mitad, con respecto a las cifras de las no tratadas.

La suma de abortos y mortinatos llega en las diabéticas tratadas al 23.19 %, mientras que en las no tratadas llega al 52.11 %.

En el caso del embarazo gemelar con hijos vivos, no tenemos constancia del tratamiento indicado y si la paciente lo cumplió en caso de indicársele, circunstancia que unida a la sospecha de lúes probable, aparte de ser única la observación, nos autoriza a dejarla al margen.

Tratadas en el Instituto Nacional de la Nutrición:

Núm. de embarazos	Núm. de abortos	o/o
18	1	5,55
Núm. de embar. simples	Núm. de mortinatos	o/o
17	3	17,64

Mortalidad precoz y tardía.—

Precoz: Registramos dos casos, uno de los cuales era un prematuro de 8 1/2 meses que falleció a las 3 horas del nacimiento y el otro a los 6 días, arrojando el 8.33 %.

Tardía: No hemos observado ningún caso, pues los restantes recién nacidos que pasaron con vida la primera semana, también pasaron el primer mes y el primer año.

Prematurez.—

Tiempo de gestación	Núm. de embarazos	Núm. de hijos vivos	o/o
8 meses	2	1	50
8 1/2 „	6	3	50

Resulta el 18.18 % de prematuros sobre el total de 22 hijos vivos de embarazos simples.

Llama la atención la gran frecuencia de partos prematuros, pues la habitual encontrada por Aguilar Giraldes¹⁵, es del 10.5 % en total.

*Partos prematuros.—*El resultado en 3 8 1/2 embarazos fué:

Tiempo de gestación	Núm. de embarazos	o/o
7 meses	2	5,3
8 „	2	5,3
8 1/2 „	7	18,4
Total	11	29

Prematuros según tratamiento de la madre durante el embarazo (embarazos simples).—

	Tiempo gestación	Núm. de embarazos	Núm. de hijos vivos	o/o
Tratadas	8 meses	1	1	100
No tratadas	8 1/2 „	—	—	—
Tratadas	8 1/2 „	3	3	100
No tratadas	—	—	—	—

Embarazos gemelares:

Tratadas	—	—	—	
No tratadas	8 1/2 „	1	2	100

(Se trata de gemelos luéticos)

Tratamiento de la diabetes y peso de nacimiento de los hijos:

	Pesos en gr.							
	2.501 - 2.800 endebles		2.801 - 4.000 normales		4.001 - 4.600 grandes		Más de 4.600 gigantes	
	Núm.	o/o	Núm.	o/o	Núm.	o/o	Núm.	o/o
Tratadas	—	—	7	70	2	20	1	10
No tratadas	—	—	1	33,33	1	33,33	1	33,33

El tratamiento de la enfermedad conduce al mayor porcentaje de peso normal al nacimiento en el hijo, evitando una de las más importantes causas de distocia y mortalidad, como es la desproporción fetomaterna (no se incluye a los gemelares luéticos probables y otro caso de lúes).

Hijos vivos según el tiempo de gestación y paridad simple.—

Tiempo de gestación	Primíparas 3 casos Hijos vivos		Secundíparas 5 casos Hijos vivos		Multiparas 6 casos Hijos vivos	
	Núm.	o/o	Núm.	o/o	Núm.	o/o
8 meses	—	—	—	—	1	4,54
8 1/2 meses	2	66,67	1	10	—	—
A término	1	33,33	3	30	14	63,63
Total de hijos vivos	3	100	4	40	15	68,17

Mortinatos según el tiempo de gestación y paridad simple.—

Tiempo de gestación	Primíparas 3 casos Mortinatos		Secundíparas 5 casos Mortinatos		Multiparas 6 casos Mortinatos	
	Núm.	o/o	Núm.	o/o	Núm.	o/o
7 meses	—	—	1	10	1	4,54
8 meses	—	—	—	—	1	4,54
8 1/2 meses	—	—	—	—	1	4,54
A término	—	—	3	30	4	18,18
Total de mortinatos	—	—	4	40	7	31,80

Embarazos gemelares:

Tiempo de gestación	Primíparas	Secundíparas 1 caso	Multiparas 1 caso
8 1/2 meses	—	2 mortinatos	2 hijos vivos

De estas observaciones surge que los resultados fueron satisfactorios en las primíparas, cualquiera que fué el tiempo de gestación, mientras que en las multiparas fueron menos satisfactorios, aunque mejores que en las secundíparas.

BURGOS.—DIABETES, GESTACION y RECIEN NACIDO 295

Peso de nacimiento.—En 16 recién nacidos, nueve de los cuales figuran en el capítulo II, el peso de nacimiento osciló entre 2.880 y 5.300 gr.

Pesos en gr.			
2.501 - 2.800 endebles	2.801 - 4.000 normales	4.001 - 4.600 grandes	Más de 4.600 gigantes
Núm. o/o	Núm. o/o	Núm. o/o	Núm. o/o
— —	10 62,5	4 25	2 12,5

Promedio 4.090

Se observa que el promedio del peso de nacimiento del recién nacido hijo de diabética es superior al promedio del recién nacido normal y sano, hijo de madre no diabética, que oscila entre 3.000 a 3.500 gr.

La observación N° 2, se refiere a un caso que presentó edema generalizado, pesando 4.860 gr., razón por la cual el peso real ha sido menor, como lo confirma la evolución.

Peso del nacimiento según el tiempo de gestación.—

Tiempo de gestación	Pesos en gr.			
	2.501 - 2.800 Núm. o/o	2.801 - 4.000 Núm. o/o	4.001 - 4.600 Núm. o/o	Más de 4.600 Núm. o/o
8 meses	— —	1 6,25	— —	— —
8 ½ meses	— —	4 25	— —	1 6,25
A término	— —	5 31,25	4 25	1 6,25
Total	— —	10 62,50	4 25	2 12,50

Se destaca que el peso de los prematuros es superior al que corresponde a los prematuros que reconocen otras causas, siendo el mayor porcentaje el grupo de 2.801 a 4.000 gr.

El peso del recién nacido de diabética resalta por su elevación, si se lo compara por ejemplo, con el hijo de cardiópata o renal, que suele tener proporciones y medidas semejantes a las de la prematuridad habitual según Aguilar Giraldes¹⁶, o con el hijo de ecláptica, descrito por Yanzon¹⁷; el 39.8 % de estos tienen el peso de nacimiento hasta 2.500 gr., y el 60.1 % corresponde a los comprendidos entre 2.501 a 4.500 gr. La talla es inferior a 48 cm., en el 40 %. Es decir que ofrecen un buen porcentaje de niños pequeños, a lo contrario del hijo de diabética.

Sexo de los hijos vivos.—

Masculino		Femenino	
Núm.	o/o	Núm.	o/o
7	29,2	17	70,8

El predominio del sexo femenino sobre el masculino lo marca la relación de 2,41:1

Paucinatalidad.—

Ficha	E m b a r a z o s			
	Primero	Segundo	Tercero	Cuarto
669	A los 7 meses del matrimonio, (mortinato).	A los 10 meses del ant. (hijo vivo).	—	—
1632	En el primer año del matrimonio, (hijo vivo).	Al año y 11 meses del ant. (hijo vivo).	Al año y 2 meses del anterior (mortinato).	—
2294	Enseguida del matrimonio, (mortinato).	A los 5 años del ant. (mortinato).	A los 11 meses del anterior (hijo vivo).	A los 4 años del ant. (hijo vivo).
8716*	Al año del matrimonio, (aborto).	Al año del anterior (aborto).	Al año del ant. (hijo vivo).	Al año del ant. (hijo vivo).
8937	Al año del matrimonio, (mortinato).	A los 3 años del ant. (hijo vivo).	—	—

* Posteriormente tiene el 5° y 6° embarazos, resultando un hijo vivo de cada uno de los mismos.

Comprobamos que la mayor parte de las diabéticas tratadas, tienen el primer hijo en el transcurso de los dos primeros años del matrimonio y un promedio de dos hijos por cada matrimonio.

Resulta interesante tomar como parangón, las cifras correspondientes a la paucinatalidad general, de Alemania, país que se caracterizó por la intensa política de fomento de la natalidad; según Burgdörfer, director de Estadística del Reich antes de la guerra, en 1935, en términos generales, una mujer casada en edad de concebir, esperaba un hijo cada 10 años, lo cual asigna de 1 a 2 hijos por cada matrimonio¹⁸.

Se comprueba, también, que la mujer diabética bien tratada, es tan fértil como la no diabética, conclusión sumamente importante bajo muchos aspectos, especialmente del punto de vista de la Sexología, contradiciendo a algunos autores, que consideran a la frigidez sexual en la diabética como causal de esterilidad.

Comentario sobre la mortinatalidad, mortalidad precoz y prematuridad.—El análisis de las cifras de mortinatalidad, mortalidad precoz y prematuridad, resalta al ser comparado con el de las generales que encuentran Carreño, Yanzon y Seoane¹⁰, referentes a 11.051 nacidos en la Maternidad del Hospital Pirovano durante los años 1923 a 1932; naturalmente que dejamos a salvo el margen de error existente entre el volumen de ambas estadísticas.

Causa: Diabetes materna		o/o	Causas generales (Carreño, Yanzon y Seoane) o/o
Mortinatalidad ..	Madres tratadas	17,64	6,7
	No tratadas	42,11	
	Total:	59,75	
Mortalidad precoz		8,33	2,12
Prematuridad		18,18	10

En la página siguiente adjuntamos los cuadros con el resumen del resultado de los embarazos en cada caso.

CAPÍTULO II.—CARACTERÍSTICAS DEL RECIEN NACIDO
HIJO DE DIABÉTICA

El estudio de las características que ofrece el recién nacido de madre diabética constituye un capítulo importante y atrayente, poco estudiado hasta la actualidad.

Nos limitamos a las características que nos ha sido posible investigar. Si bien es cierto que contamos con escaso material, desde que tan sólo hemos logrado reunir nueve observaciones, creemos que son suficientes para extraer algunas conclusiones.

Tiempo de gestación.—

Obser. N°.	Tiempo	Observaciones
1	8 1/2 meses	
2	8 1/2 "	
3	8 1/2 "	} Gemelares. Luéticos probables.
4	8 1/2 "	
5	A término	} Hermano de los gemelares Luético.
6	8 meses	
7	A término	
8	"	
9	8 1/2 meses	

Llama la atención la frecuencia de prematuros, que en 9 observaciones arroja el 66.67 %, especialmente de 8 1/2 meses, el 55.56 %, mientras que los nacidos a término dan el 33.33 %.

Debemos aclarar a fin de evitar la aparente contradicción, que las cifras de prematuridad dadas en el capítulo I, de 18.18 % son las valederas en nuestras investigaciones, puesto que se han calculado refiriendo el número de prematuros al total de embarazos simples de una serie, mientras que aquí nos referimos al porcentaje de prematuros en nueve observaciones de recién nacidos, prescindiendo del número de embarazos en las madres, puesto que tres de éstas no figuran en los cómputos anteriores por desconocer los datos respectivos, y en cambio se incluye a dos gemelares.

Los gemelares concurren con el 22.22 %, debiendo asimismo aclarar que presentaron signos presuntivos serios de lúes y que la observación 5, se trata de un hermanito de los anteriores, que presentó al nacimiento signos y síntomas evidentes de la misma enfermedad.

También se debe tener presente al juzgar la frecuencia de la prematuridad, que muchos autores preconizan la extracción del feto antes del término, en el transcurso del 8º mes.

DIABETES MATERNA Y RESULTADO DE LA GESTACION

Ficha	Nº. de embar.	Tiempo de gestación	Aborto	Mortinato	Vivo	Peso del nacim.	Sexo		Trat. de la diabet.	Observaciones
							M.	F.		
669 (I.N.N.)	1º	a termino	—	Sí	—	—	—	—	No	D. grave. Feto gigante y macerado.
1008 (I.N.N.)	2º	" "	—	—	Sí	3.610	—	—	Sí	D. grave. E. colitis. Hijo heredolúteo.
1442 (I.N.N.)	1º	" "	—	—	Sí	4.800	—	Sí	—	D. benigna.
1632 (I.N.N.)	1º	8 m. 3 sen. a termino	—	Sí	—	4.000	—	—	No	Macerado.
	2º	" "	—	—	—	4.300	—	—	Sí	D. grave.
	3º	" "	—	—	—	3.400	—	—	Sí	D. grave.
	4º	" "	—	—	—	4.040	—	—	Sí	D. grave.
1933 (I.N.N.)	1º	" "	—	—	—	—	—	—	Sí	D. grave.
	2º	" "	Sí	—	—	3.600	—	Sí	—	D. benigna.
1953 (I.N.N.)	1º	a termino	—	—	Sí	4.500	—	Sí	No	Asfisia. C. cordón. Versión interna.
	2º	" "	—	—	—	5.000	—	—	No	
	3º	" "	—	—	—	3.800	—	—	Sí	
2294 (I.N.N.)	1º	" "	—	—	Sí	—	—	—	No	D. grave.
	2º	" "	—	—	—	—	—	—	No	Los pesos del nacimiento eran elevados.
	3º	" "	—	—	—	—	—	—	No	
	4º	" "	—	—	—	2.800	Sí	Sí	Sí	D. grave.
8716 (I.N.N.)	1º	3 meses	—	—	—	—	—	—	No	
	2º	" "	Sí	—	—	—	—	—	No	
	3º	a termino	Sí	—	—	—	—	—	No	
	4º	" "	—	—	—	—	—	—	Sí	
	5º	" "	—	—	—	—	—	—	Sí	
	6º	" "	—	—	—	—	—	—	Sí	
8937 (I.N.N.)	1º	7 meses	—	—	—	3.170	—	—	Sí	
	2º	" "	—	Sí	—	1.500	—	—	No	D. mediana.
33606 (I.N.N.)	1º	a termino	—	—	Sí	4.600	Sí	—	Sí	Feto macerado
37598 (I.N.N.)	1º	8½ meses	—	—	Sí	3.670	—	—	Sí	D. infantil.
172 (Mat. Hosp. Pirovano)	1º	8½ meses	—	—	Sí	4.860	—	—	Sí	D. mediana.
	2º	" "	—	—	—	—	—	—	No	Diabetes.
	3º	" "	—	—	—	—	—	—	Sí	Hijo fallecido a los 6 días.
	4º	" "	—	—	—	—	—	—	No	Gemelares. Lúes probable.
	5º	8½ meses	—	Sí	—	3.300	—	—	No	
2281 A. (Mat. H. Durand)	1º	a termino	—	—	—	3.200	—	—	Sí	
	2º	" "	—	—	—	5.300	Sí	—	No	
	3º	7 meses	—	—	—	3.300	Sí	—	No	Diabetes.
	4º	8½ meses	—	—	—	1.500	—	—	No	
	1º	8½ meses	—	—	—	3.500	—	—	No	
	2º	" "	—	—	—	4.000	—	—	No	
Clientela privada Prof. Bozto y Dr. Aguilar	2º	8½ "	—	—	—	—	—	—	—	Diabetes. Transgresiones al trat. Gemelares. Fallece de convulsiones a las 3 horas.
	2º	8½ "	—	—	—	3.730	—	—	Sí	

Estado físico al nacer.—Tenemos constancia tan sólo de 6 casos, en 4 de los cuales fué normal. Un recién nacido presentó disnea y edema generalizado, siendo extraído con forceps por presentar sufrimiento. En otro caso se observó cianosis discreta con infiltración de la piel.

En consecuencia, fué eunéico en el 66.67 % y asfíctico en el 33.33 %.

White ²⁰, encuentra que en el 60 % de los recién nacidos que tuvieron asfixia, la mortalidad llegó al 30 %, ocurriendo en muchos casos después de la primera alimentación, tanto en prematuros como en nacidos a término, de parto espontáneo o extraídos por cesárea.

Atribuye este accidente al traumatismo que significa el parto laborioso a la falta de atención del niño, a la obstrucción de las vías aéreas superiores, a la hipoglucemia, a la alteración del balance ácidobase y a la prematuridad.

Tomamos algunos datos de esta autora, referentes a la acidosis que suelen presentar los recién nacidos. El promedio de la reserva alcalina de los niños que desarrollan asfixia es de 40 v % y el de sus madres 36 v %; en los que morían inmediatamente después del nacimiento 36 v % y el de sus madres 26 v %. Destaca que durante el parto es posible que la acidosis deba ser especialmente dañosa para el recién nacido, por cuanto ocurre en el momento en que éste establece su existencia independiente.

En consecuencia, destacamos que el recién nacido hijo de diabética se halla expuesto en alto porcentaje a la asfixia; que esta puede ser debida a la acidosis o a la hipoglucemia, aparte claro está, de las causales de orden común inherentes a cualquier parto, de diabética y de no diabética.

La prematuridad es otro factor de frecuencia en su aparición.

Peso de nacimiento.—En los nueve recién nacidos de esta serie, el peso de nacimiento osciló entre 3.170 gr. y 5.300 gr., resultando la medida aritmética de 4.235 gr.

Pesos en gr.							
2.501 - 2.800 endebles		2.801 - 4.000 normales		4.001 - 4.600 grandes		Más de 4.600 gigantes	
Núm.	o/o	Núm.	o/o	Núm.	o/o	Núm.	o/o
—	—	6	66,67	1	11,11	2	22,22

El mayor porcentaje corresponde a los de peso normal 66.67 %, siguiéndole los gigantes 22.22 % y por último los grandes 11.11 %. En los 16 casos citados en el capítulo 1, el orden fué: normales, grandes y gigantes.

La observación N° 2 se trata de un recién nacido que presentó edema generalizado, pesando 4.860 gr., de modo que el peso real ha sido menor como lo prueba la evolución.

Ahora bien, si comparamos los promedios de peso corporal al naci-

miento de estas nueve observaciones con los obtenidos en diez y seis casos, los cuales figuran en el capítulo anterior, resulta que en estos nueve casos la media aritmética es de 4.235 gr., y en los diez y seis es de 4.090 gr., cifras que acusan resultados similares; los promedios del peso de nacimiento de los hijos de diabéticas resultan siempre elevados.

Peso según el tiempo de gestación.—

Tiempo de gestación	Pesos en gr.							
	2.501 - 2.800		2.801 - 4.000		4.001 - 4.600		Más de 4.600	
	Núm.	o/o	Núm.	o/o	Núm.	o/o	Núm.	o/o
8 meses . . .	—	—	1	11,11	—	—	—	—
8 ½ meses .	—	—	4	44,45	—	—	1	11,11
A término .	—	—	6	11,11	1	11,11	2	11,11
Total	—	—	6	66,67	1	11,11	2	22,22

El mayor por ciento del peso de nacimiento se halla en el grupo de 2.801 a 4.000 gr. para un tiempo de gestación de ocho y medio meses —el peso mínimo fué de 3.200 gr.— lo cual demuestra que el peso de estos niños prematuros es superior al correspondiente a los prematuros que reconocen otras causas. Proporcionalmente resulta también mayor que el peso habitual que corresponde a los nacidos a término, hijos de madres sanas.

Evolución ponderal.—

Obs. N°.	Pérdida fisiológica días	gr.	o/o	Recuperación días	Ganancia en el mes gr.	Promedio V. C. x kg. P. Ac. x día calorías	Nota
1	5º	170	4,6	19	380	101,3	Edema general
2	6º	660	13,5	33	550	96,3	
3	4º	400	12,1	—	—	—	
4	4º	250	7,8	—	—	—	
6	6º	150	4,7	—	290	—	

La pérdida fisiológica de peso osciló entre 4,6 y 13,5 %, ocurriendo entre el 4º y el 6º día la cifra máxima; el promedio es de 326 gr., o sea el 8,54 %.

El aumento en el primer mes es satisfactorio si se lo relaciona con la pérdida fisiológica de peso del nacimiento.

Talla.—

Tiempo de gestación	Núm. de casos	Talla cm.	Promedio cm.
8 meses	1	52	52
8 ½ meses	5	46-53	50
A término	3	51-52	51,5

BURGOS.—DIABETES, GESTACION y RECIEN NACIDO 301

Se observa que el promedio de la talla es superior a la correspondiente a los prematuros que reconocen otros orígenes y también a la de los normales, nacidos a término.

Evolución estatural.—

Obs. N°.	Al nacimiento	Talla en cm.		Aumento
			Al mes	
1	51		56	5
2	53		56	3
8	51		54	3

En las tres observaciones, el promedio del aumento mensual arroja 3.7 centímetros.

Relación talla-peso.—

Obs. N°.	Talla - Peso
1	1:71,96
2	1:91,50
3	1:69,93
4	1:69,56
5	1:101,92
6	1:60,96
7	1:70,62
8	1:70,78
9	1:71,73

} generales

Oscila entre 60.96 a 101.92, siendo el promedio 1:77,34, relación aumentada desde que la normal oscila entre 1:60 a 1:65.

Se ha llamado a los recién nacidos, hijos de diabéticas, "gigantes de pies de arcilla", por ser grandes y frecuentemente gigantes, presentando a la vez fragilidad orgánica. Los autores alemanes les llaman "riesenkinder".

Se han descrito casos de 6 kilos, y más.

En realidad son *gigantoides más que gigantes*, puesto que posteriormente se normalizan en cuanto se refiere al desarrollo pondoestatural.

White²¹, encuentra en su estadística 66 a 70 % de niños que pesan encima de 8 libras (más de 3.800 gr.) y que el promedio del peso en los niños en la era preinsulínica, excede ligeramente el peso de los niños en la era insulínica, expresando que un niño con peso elevado al nacimiento debe obligar a investigar si la madre es diabética.

*Antropometría.—**Circunferencia craneana*

Tiempo de gestación	Núm. de casos	cm.
8 1/2 meses	1	31,5
8 1/2 "	2	33
8 1/2 "	1	33,5
8 1/2 "	1	34
A término	1	35

En los prematuros de 8 1/2 meses la circunferencia oscila entre 31.5 y 34 cm. siendo la mayor frecuencia de 33 cm. y resultando la media de 33 cm.

A término es de 35 cm., es decir coincide con la normal.

Perímetro o circunferencia torácica

Tiempo de gestación	Núm. de casos	cm.
8 1/2 meses	1	31
8 1/2 "	1	32,5
8 1/2 "	1	33
8 1/2 "	1	35
8 1/2 "	1	38
A término	1	39

En los prematuros de 8 1/2 meses es de 31 a 38 cm., resultando la media de 33.9 cm. A término es de 39 cm.

Contrastan estas cifras, tanto las de los prematuros como la del a término, con la del recién nacido a término y normal, en el cual es de 30 cm., de lo cual resulta un promedio neto del perímetro torácico en los recién nacidos de diabética.

Circunferencia abdominal

Tiempo de gestación	Núm. de casos	cm.
8 1/2 meses	2	34
8 1/2 "	1	36

La media es de 34.7. cm.

Diámetro occipitomentoniano

Tiempo de gestación	Núm. de casos	cm.
8 1/2 meses	1	12,7
8 1/2 "	2	13
8 1/2 "	1	13,4

Oscila entre 12.7 y 13.4 siendo la media de 13 cm. La normal de 13 a 13.5.

Diámetro occipitofrontal

Tiempo de gestación	Núm. de casos	cm.
8 1/2 meses	1	10
8 1/2 "	1	11,6
8 1/2 "	2	12,5

Oscila entre 10 y 12.5 cm. siendo la media de 11.6 y la normal de 12 cm.

Diámetro suboccipitocraneano

Tiempo de gestación	Núm. de casos	cm.
8 1/2 meses	1	9,5
8 1/2 „	1	10,5

La media es de 10 y la normal de 10 a 10.5 cm.

Diámetro suboccipitofrontal

Tiempo de gestación	Núm. de casos	cm.
8 1/2 meses	1	9,7
8 1/2 „	1	9,9
8 1/2 „	1	10
8 1/2 „	1	10,3

Entre 9.7 y 10.3, siendo la media de 9.9 y la normal de 10 a 10.5 cm.

Diámetro biparietal

Tiempo de gestación	Núm. de casos	cm.
8 1/2 meses	1	9
8 1/2 „	1	9,2
8 1/2 „	1	9,5

La media es de 9.2 cm. y la normal de 9.5 cm.

Diámetro bitemporal

Tiempo de gestación	Núm. de casos	cm.
8 1/2 meses	1	7
8 1/2 „	1	7,5
8 1/2 „	1	8
8 1/2 „	1	8,4

Oscila entre 7 y 8.4 cm. siendo la media de 7.7. y la normal 8 cm.

Diámetro submentobregmático

Tiempo de gestación	Núm. de casos	cm.
8 1/2 meses	1	9
8 1/2 „	1	9,4
8 1/2 „	1	9,5
8 1/2 „	1	10

Oscila entre 9 y 10 cm. siendo la media de 9.5 y la normal de 9.5 cm.

Indice de vitalidad

Obs. N°.	Indice	
1	0,69	Prematuro
2	0,72	"
3	0,68	} " y gemelos
4	0,67	
5	0,75	A término
9	0,63	Prematuro

El índice es superior en el nacido a término, hijo de diabética, con respecto al que corresponde a los prematuros también hijos de diabéticas, siendo en todos mayor que la media del recién nacido a término y normal, por lo cual su falla queda puesto de manifiesto en este caso, confirmado además por la relación talla-peso, cuyo promedio es superior al normal.

Coefficiente o índice de robustez de Pignet y Mayet

Obs. N°.	Coefficiente	
1	13	Prematuro
2	11	"
3	12	} " gemelos
4	13	
5	8	A término
9	16	Prematuro

Promedio: 12,16

Es necesario aclarar que este coeficiente es susceptible de ser determinado en el recién nacido, por cuanto la diferencia entre el perímetro torácico en inspiración y en expiración, desaparece en esta edad, debido a que la respiración adopta el tipo abdominal.

Fórmula de Quetelet

Obs. N°.	Fórmula	
1	72	Prematuro
2	92	"
3	69	} " gemelos
4	69,5	
5	102	A término
9	72	Prematuro

Esta fórmula o índice resulta normal.

Los índices que acabamos de considerar, revelan una vez más su falacia, razón por la cual es necesario que en la antropometría se utilicen los métodos ideados por Viola y Pende, a fin de obtener resultados más exactos y provechosos.

BURGOS.—DIABETES, GESTACION y RECIEN NACIDO 305

Sexo.—		Masculino		Femenino	
Núm. de casos	o/o	Núm. de casos	o/o	Núm. de casos	o/o
2	22,22	7	77,78		

Resalta el predominio de la frecuencia del sexo femenino sobre el masculino.

Hipoglucemia.—Algunos autores atribuyen a la hipoglucemia fetal ser uno de los factores causales más frecuente de mortinatalidad, por cuanto la han observado en algunos casos, conjuntamente con alteraciones del páncreas, consistentes en hipertrofia e hiperplasia de los islotes de Langherans.

En las nueve observaciones que comentamos, tan sólo en una se pudo hacer la determinación de la glucemia. Se trata de la observación N° 1, cuya madre padecía de diabetes iniciada a los 15 años de edad, o sean 9 años antes del nacimiento del hijo, habiendo estado sometida a tratamiento correcto y exactamente cumplido, especialmente durante el embarazo, cuyos últimos meses estuvo internada en el Instituto.

La glucemia hora y media después del nacimiento, en sangre extraída de la fontanela anterior, resultó 0.90 gr. ‰ y en la sangre procedente del cordón umbilical fué de 1.10 gr. ‰.

Desde luego que esta sola observación no permite sacar conclusiones, pero reunida con los demás elementos de juicio, constituye un medio de orientación.

Respecto a su interpretación nos referimos en el próximo capítulo, a fin de evitar repeticiones.

Deformidades.—Las deformidades en los hijos de diabéticos, si no dan cifras elevadas, en cambio exceden los límites habituales, debiendo ser consideradas como causas de mortalidad fetal en algunas ocasiones.

Las más frecuentes son: hidrocefalia, malformaciones cardíacas y atelectasia pulmonar.

White²², en 208 casos pertenecientes a las eras pre e insulínica encuentra 7 deformidades: 1 microcéfalo, 1 mongoliano, 1 acondroplásico, 2 deformidades cardíacas, 1 atrepsia del tracto digestivo y 1 monstruo.

Estas anomalías son el 3.4 % comparadas con el 1.8 % en series de no diabéticas, según investigaciones de Dippel, citado por White.

Skipper, citado por Lawrence, encuentra el 3 % de deformidades en 118 casos.

Resultan interesantes las investigaciones de Miller y Wilson²³ encontrando en la autopsia de gran número de recién nacidos de madres diabéticas hipertrofia cardíaca, excesiva eritropoyesis en el hígado e hiperplasia de los islotes de Langherans, siendo más frecuentes en los que pesaban más de 3.900 gr. En tres casos se encontraron asociadas la macrosomía, hipertrofia cardíaca y eritropoyesis excesiva hepática.

En los casos seguidos, y que el estudio radiológico demostró agrandamiento cardíaco al nacimiento, éste se fué modificando hasta desaparecer al finalizar la sexta semana de vida.

Destacan la similitud del cuadro anatómico en niños nacidos de madres con diabetes sacarina con el de los niños con eritroblastosis fetal, nacidos de mujeres no diabéticas.

Las deformidades han sido consideradas como enfermedades de origen genético y probablemente puedan interpretarse como la resultante de un factor letal existente en el huevo, al que hace mención White²⁴ o bien a alteraciones de orden fisicoquímico.

En nuestra serie no hemos encontrado ningún caso.

Alimentación.—Fueron alimentados en forma natural o específica, tres recién nacidos y en forma mixta, dos gemelares. De los restantes no tenemos información.

En la observación N° 2 se agregó caseinato de calcio a partir del 13° día.

En los gemelares se completó la ración con diluciones de leche de vaca.

Características del aparato digestivo.—La obs. N° 1 presentó una a dos regurgitaciones y una a cinco deposiciones normales, diarias, excepto durante tres días que correspondieron a los 19 a 22 de vida, en que presentó diarrea catalogada como catarro intestinal del recién nacido. La temperatura fué normal.

La obs. N° 2 tuvo de una a tres regurgitaciones e igual número de deposiciones normales, siendo también normal la temperatura.

Evolución.—La evolución de estos recién nacidos fué la siguiente:

Obs. N°.	Evolución
1	A los 16 días, episodio de diarrea que dura tres días.
2	A los 7 días, coriza mucoso que dura una semana.
3 y 4	Generales probablemente heredolúeticos.
6	A los 2 días presenta convulsiones, coriza y pénfigo, diagnosticándosele heredolúes.

De los demás no se tienen otros datos concretos, más que evolucionaron bien.

Observación N° 1. Ficha 34.610. Nacimiento a 8 1/2 meses. Parto espontáneo. Sexo: femenino.

Fecha	7-III-40	12-III	16-III	26-III	2-IV	7-IV
Edad (días)	Nac.	5	9	19	25	30
Est. físico al nacer	Eupneico.	Ictericia	descamac.			
Peso ac. gr.	3,670	3,500	3,570	3,670	3,780	3,880
Talla ac. cm.	51	—	—	—	—	56
Fontanela ant. cm.	1 x 1	—	—	—	—	1 x 1 1/2
Fontanela post.	Puntif.	—	—	—	—	Puntif.

BURGOS.—DIABETES, GESTACION y RECIEN NACIDO 307

Antropometría:

C. C. cm.	33,5	—	—	—	—	—
P. T.	35	—	—	—	—	—
C. A.	34	—	—	—	—	—
O. M.	12,7	—	—	—	—	—
O. F.	11,6	—	—	—	—	—
S. O. C.	10,5	—	—	—	—	—
S. O. F.	10,3	—	—	—	—	—
Bi P.	9,2	—	—	—	—	—
Bi T.	8,4	—	—	—	—	—
S. M. B.	9,4	—	—	—	—	—
Indice de vitalidad ..	0,69	—	—	—	—	—
Indice de Pignet	13	—	—	—	—	—
Indice de Quetelet ...	72	—	—	—	—	—
Temperatura	36°8	37°	36°8	36°8	37°	36°9
Regurgitación o vómitos	Una o dos diarias	—	—	—	—	—
Deposiciones	2	5	3	5 (liq.)	2	3
Alimentación	Natural	—	—	—	—	—
Ración (gr.)	—	500	500 y C. de Ca.	Idem.	—	—
Cal. x kg. de P. A. x día	—	98,3	105	105	103	100
Baja de peso	170 gr.	% 4,6	Recuperación: 19 días	—	—	—

Observación N° 2. Ficha 46.474. Nacimiento a 8 1/2 meses. Parto distócico (F.)
Sexo: femenino.

Fecha	12-8-41	18-VIII	20-VIII	25-VIII	1-IX	12-IX
Edad (días)	Nac.	6	8	13	19	30
Est. físico al nacer ...	Disneico	(fórceps	por sufrimiento)	—	—	—
Peso ac. gr.	4.860	4.200	4.250	4.390	4.560	4.750
Talla ac. cm.	53	—	—	—	—	56
Fontanela ant. cm. ...	2 1/2 x 2 1/2	—	—	—	—	2 1/2 x 2 1/2
Fontanela post.	Puntif.	—	—	—	—	Ocluida

Antropometría:

C. C. cm.	33	—	—	—	—	—
P. T.	38	—	—	—	—	—
C. A.	36	—	—	—	—	—
O. M.	13,4	—	—	—	—	—
O. F.	10	—	—	—	—	—
S. O. C.	9,5	—	—	—	—	—
S. O. F.	9,9	—	—	—	—	—
Bi P.	9	—	—	—	—	—
Bi T.	8	—	—	—	—	—
S. M. B.	10	—	—	—	—	—
Indice de vitalidad ..	0,72	—	—	—	—	—
Indice de Pignet	11	—	—	—	—	—
Indice de Quetelet ...	92	—	—	—	—	—
Temperatura	Entre 36°8 y 37°8	—	—	—	—	—
Regurgitación o vómitos	De una a tres.	—	—	—	—	—
Deposiciones	De 0 a 3.	—	—	—	—	—
Alimentación	Natural.	—	—	—	—	—
Ración (gr.)	—	480	600	600 C. de Ca.	idem.	720 y C. de Ca.
Cal. x kg. de P. A. x día	—	81	100	6 gr. 101	98	6 gr. 101
Baja de peso	Gr.: 660,	% 13,5.	Recuperación: al mes no ha había recuperación.	—	—	—

Observación N° 3. Ficha 172. Nacimiento a 8 ½ meses. Parto gemelar.
Sexo: femenino.

Fecha	14-II-42	18-II	10-III
Edad (días)	Nac.	4	24
Est. físico al nacer ...	Eupneico		
Peso ac. gr.	3.300	2.900	3.100
Talla ac. cm.	47,5	—	—

Antropometría:

C. C. cm.	31,5	—	32
P. T.	32,5	—	30
O. M.	13	—	—
O. F.	12,5	—	—
S. O. C.	10	—	—
S. O. F.	10	—	—
Bi P.	9,5	—	—
Bi T.	7,5	—	—
S. M. B.	9,5	—	—
Indice de vitalidad ..	0,68	—	—
Indice de Pignet	12	—	—
Indice de Quetelet ..	69	—	—
Alimentación	Mixta.		
Ración (gr.)	Pecho, más 45 gr. de leche más 45 gr de agua, azúcar?, tres veces únicamente el complemento.		
Cal. x kg. de P. A. x día	—	—	—
Baja de peso	Gr.: 400. %: 12,1. Recuperación: ?		

Observación N° 4. Ficha 172. Nacimiento a 8 ½ meses. Parto gemelar.
Sexo: femenino.

Fecha	14-II-42	18-II	10-III
Edad (días)	Nac.	4	24
Est. físico al nacer ...	Eupneico		
Peso ac. gr.	3.200	2.950	3.380
Talla ac. cm.	46	—	49

Antropometría:

C. C. cm.	34	—	35
P. T.	31	—	32
O. M.	13	—	—
O. F.	12,5	—	—
S. O. F.	9,7	—	—
Bi P.	9	—	—
Bi T.	7	—	—
S. M. B.	9	—	—
Indice de vitalidad ..	0,67	—	—
Indice de Pignet	13	—	—
Indice de Quetelet ..	69,5	—	—
Alimentación	Mixta.		
Ración	Pecho más 45 gr. de leche, más 45 gr. de agua, azúcar?, tres veces únicamente el complemento.		
Baja de peso	Gr.: 250. %: 7,8. Recuperación: ?		

Observación N° 5. Ficha 855. Nacimiento a término. Parto distócico.
Sexo: masculino.

Fecha	10-VII-38	10-VIII
Edad: (días)	Nac.	22
Peso ac. gr.	5.300	5.060
Talla ac. cm.	52	—
Fontanela ant. cm.	3 x 3	—
<i>Antropometría:</i>		
C. C. cm.	35	—
P. T.	38	—
Bi A.	12	—
Indice de vitalidad	0,75	—
Indice de Pignet	8	—
Indice de Quetelet	102	(*)

(*) Se trata además de un heredolúctico

Observación N° 6. Ficha 8716. Nacimiento a 8 meses. Parto normal.
Sexo: femenino.

Fecha	30-XII-39	1-I-40	5-I	7-I
Edad: (días)	Nac.	2	6	8
Peso ac. gr.	3.170	3.020	3.020	3.080
Talla ac. cm.	52	—	—	—
<i>Antropometría:</i>				

Baja de peso Gr. 150. %, 4,7. Recuperación: ?

Observación N° 7. Ficha 1632. Nacimiento a término. Parto normal.

Fecha	4-II-34
Edad	Nac.
Peso ac. gr.	4.040
Talla ac. cm.	52

Observación N° 8. Ficha 669. Nacimiento a término. Parto normal.

Fecha	7-VII-30	7-VIII
Edad	Nac.	30
Peso ac. gr.	3.610	3.900
Talla ac. cm.	51	54

Observación N° 9. Nacimiento a 8 1/2 meses. Parto normal.
Sexo: femenino.

Fecha	26-VI-41
Edad	Nac.
Peso ac. gr.	3.730
Talla ac. cm.	52
Fontanel:	Yema de dedo
<i>Antropometría:</i>	
C. C. cm.	33
P. T.	33
C. A.	34
Indice de vitalidad	0,63
Indice de Pignet	16
Indice de Quetelet	72

(Continuará).

El pañuelo de seda

Homenaje al Dr. Tomisaku Kawasaki

Promediaba la década de 1960 y en Japón un médico con gran capacidad de observación, llevando prolijas y minuciosas historias clínicas y un agudo diagnóstico diferencial, comienza a describir niños pequeños con características clínicas particulares. Ese médico presentaba estos casos en ateneos hospitalarios y le discutían sus hallazgos (escarlatina, Steven Johnson, ...).

Ese médico que silenciosamente registraba sus observaciones era el Dr. *Tomisaku Kawasaki*. En 1967, luego de reunir 50 pacientes, publica su casuística en "*Arerugi*", una revista japonesa de observaciones clínicas en alergia y lo denomina "*Síndrome linfo-muco-cutáneo agudo febril en niños pequeños con particular descamación de los dedos*".

En esa época un médico de su equipo viaja a EE. UU. para visitar el Servicio de Infectología de la Dra. Melish. Al ver que le presentaban casos similares a los que él ya conocía, le comenta a la doctora que el Dr. Kawasaki había publicado un trabajo sobre el tema. Inmediatamente la Dra. Melish retira un manuscrito que había enviado para publicación y viaja a Japón donde conoce al Dr. Kawasaki y logra convencerlo de hacer una publicación en inglés. Es ese el momento en que aparece el artículo en *Pediatrics*. 1974;54(3):271-6, el síndrome comienza a diagnosticarse fuera de Japón y en todas las razas pasando luego a denominarse enfermedad de Kawasaki.

Trabajando luego con el Dr. Kato definen las características de las lesiones coronarias que aparecían en algunos pacientes hasta que finalmente se comunica la excelente respuesta a altas dosis de gamaglobulina EV para prevenir dichas lesiones.

Hasta aquí la resumida historia de un gran logro que desde hace más de medio siglo salva innumerables niños de la muerte o la discapacidad.

¿Pero quién era en la vida el Dr. Kawasaki? Médico pediatra sensible, observador con una humildad que le permitía describir lo que la naturaleza le mostraba sin modificarlo y analizándolo cuidadosamente.

El haber especificado los signos y síntomas de la enfermedad que lleva su nombre lo llevó a tener un reconocimiento mundial y es así que viaja a Buenos Aires en tres oportunidades. Es aquí, en mi ciudad, donde tengo el privilegio de conocerlo y de invitarlo a un ateneo en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde con la presentación de varios pacientes, actividad que



El pañuelo de seda

a él le fascinaba. En otra oportunidad llevamos a cabo un simposio de enfermedad de Kawasaki en la Academia Nacional de Medicina en el cual participó como disertante junto al Dr. Kato.

Más tarde, en 1995 tengo el honor de ser invitado al Simposio de Enfermedad de Kawasaki en la ciudad de Fukuoka en Japón. Su entusiasmo y hospitalidad hicieron de esa reunión una experiencia inolvidable, ya que además de ser un gran científico era un excelente anfitrión cuidando cada detalle y fundamentalmente brindando todo el afecto a los asistentes. Luego, por distintos eventos científicos en Rio de Janeiro, Boston y Génova, nos hemos reencontrado. En cada conversación mostraba un genuino interés no sólo por lo relacionado con la EK sino también, por ejemplo, por la realidad de nuestro país mostrando así que su pensamiento y curiosidad no tenían fronteras.

Cuando tomé conocimiento de su fallecimiento hace muy pocos días, envié un mensaje a mis hijos que también lo conocían. La mayor de ellos narró un recuerdo que a mi entender pone en evidencia a un ser humano humilde y noble, dos cualidades tan importantes para llegar a ser un pediatra de excelencia. El Dr. Kawasaki le había obsequiado un pañuelo de seda doblado tipo origami que formaba un pequeño kimono. El Dr. expresó que el motivo de su regalo era agradecerle su amabilidad por haberlo atendido reiteradas veces por teléfono esforzándose para darle la información que necesitaba siendo que él consideraba que su inglés no era tan bueno. No

olvidemos que eran tiempos sin teléfonos móviles lo cual es inimaginable en el mundo de hoy.

Me pareció importante, luego de resumir sus hallazgos científicos, mostrar los aspectos de su vida que me impactaron en los pocos momentos compartidos que muestran su inmensa humanidad y simpleza. La calma propia de su origen oriental lo acompañó en su larga vida falleciendo a los 95 años de edad.

Despedimos a una gran persona y a un pediatra extraordinario, quien con su sagacidad y humildad salvó la vida de muchos niños alrededor del mundo. Seguirá vivo a través de sus enseñanzas y nosotros continuaremos cumpliendo con su legado. ■

¡Gracias por tanto y hasta siempre!

Dr. Rubén J. Cuttica

Consultor en Reumatología Pediátrica

Hospital Pedro de Elizalde y

Hospital Británico Buenos Aires

Grupo de trabajo Reumatología

Sociedad Argentina de Pediatría

GESAR Pediátrico, Sociedad Argentina de Reumatología

Reflexiones después de 18 años de Seguimiento de Recién Nacido de Alto Riesgo con Cirugía Compleja en el Hospital de Niños Pedro de Elizalde

En el año 2002- tras años de intensivismo neonatal, decidí mostrar la evolución alejada de los bebés egresados de la UCIN del Hospital de Niños Pedro de Elizalde(HGNPE) para quienes no existía seguimiento protocolizado.

El consenso general era seguir solamente a bebés prematuros (PT). En 2002 presenté en la Sociedad Argentina de Pediatría (Jornada Nacional de Seguimiento-2002) las características de los “pocos prematuros” que asistíamos en nuestra UCIN (Nivel IIIB) al momento del egreso institucional.¹ Logré mostrar: 1) nuestros PT constituían el grupo con las condiciones más complejas asistidos en CABA; 2) en los informes de las Maternidades no figuraban estos pacientes, derivados con complicaciones quirúrgicas; 3) estos bebés merecían seguimiento interdisciplinario, protocolizado, a largo plazo. Este fue el primer paso para crear el Programa Interdisciplinario de Seguimiento de RNAR.

Nuestra UCIN asistía bebés con cursos neonatales muy complejos. La “experiencia piloto” en el Servicio de Seguimiento demostraría,

que los bebés con cirugías complejas merecían seguimiento prolongado. Presenté este Proyecto junto a mi mentora, Dra. Gloria Califano, Jefa División Promoción y Protección de la Salud, y fue aprobado (“*ad honorem*”, en horario extra). Conformé el grupo interdisciplinario con: Pediatría-Neonatología; Cirugía; Foniatría-Audición y Lenguaje; ORL; Neurología; Salud Mental y Estimulación Temprana. Criterios de inclusión: 1) PT \leq 32 semanas EG y/o PN \leq 1500 g; 2) Cirugía neonatal compleja; 3) Requerimiento de ARM. Recibimos nuestro primer paciente el 1°/11/2003. Este comienzo fue muy enriquecedor y demostró la necesidad de garantizar un *Seguimiento interdisciplinario, estructurado y a largo plazo* a los niños con cirugía neonatal compleja. Visibilizamos sus necesidades especiales de atención en salud (NEAS), y las necesidades de sus familias.

Período 2006-2018: destaco la tarea de mentor del Prof. Dr. Carlos C. Castrillón, cirujano del Equipo, quien impulsó actividades científicas y académicas.

Trabajamos en el manejo nutricional de los recién nacidos quirúrgicos (86 % egresaban con retardo de crecimiento extrauterino {RCEU} grave), descendiendo la tasa de RCEU al 50 %; mostramos las dificultades en la recuperación nutricional postalta (Trabajo premiado - Congreso SIBEN 2006 - Cancún).² La Dra. Vivian Bokser, concurrente al Programa, obtuvo la Beca Oñativia (Programa Salud Investiga - Ministerio de Salud), con un trabajo sobre las oportunidades y eficiencia de la atención Interdisciplinaria.³

Los pacientes incorporados al Servicio nos “enseñaban”, y el equipo creció. En 2007, fui designada Coordinadora de Equipo rentada. En 2008 se constituyó el Grupo de Trabajo Interdisciplinario; incorporamos la disciplina Fonoestomatología.

Como Grupo de Trabajo, comenzamos una nueva etapa: 1) Fuimos reconocidos como Programa Hospitalario; 2) Incorporamos a la Licenciada Ana María Perelli, quien aportó todos los aspectos del rol de Enfermería en los Equipos de Seguimiento; 3) Elaboramos un Protocolo de Promoción y Protección del Neurodesarrollo en UCIN, para bebés con cirugías complejas, que logró excelentes resultados.⁴

En 2012, con la Dra. Iris Schapira creamos la Carrera de Especialización en Desarrollo Infantil, Facultad de Medicina - UBA, y varios alumnos se interesaron por el Seguimiento de RNAR. Nos enorgullece encontrar Programas creados

por exalumnos, en provincias del país y en el exterior. La Dra. Liliana Rodríguez, alumna del postgrado, desarrolló un trabajo con una Beca Peruilh de la Facultad de Medicina -UBA (2012) mostrando que la cirugía neonatal compleja incrementa más de tres veces el riesgo de retraso del neurodesarrollo.⁵

En 2012, la 2ª Jornada de Seguimiento de RNAR de los Hospitales Públicos de CABA contó con la Dra Betty Vohr, referente de Seguimiento. Sugirió que presentáramos nuestra experiencia, en el *Pediatric Academic Societies (PAS) Meeting* – ¡lo hicimos en el 2014! La Dra. Carmen Vecchiarelli, sugirió como patrocinante en ese Congreso al Prof. Dr. Sergio G. Golombek. Lo conocí el año siguiente, cuando presentamos trabajos de Seguimiento de bebés nacidos con gastrosquisis y atresia de esófago en *PAS Meeting 2015* (San Diego); muy generoso para “mentorear” a una desconocida desde el primer contacto vía *e-mail*. Mentor de esta etapa: publicamos trabajos científicos, capítulos de libros y un libro, todos sobre Seguimiento de RNAR con cirugía compleja.

En 2014 incorporamos otra disciplina: Atención Temprana, a cargo de docentes especializadas, de la Escuela Hospitalaria N° 3 HGNPE, solucionando una de las debilidades del sistema de Salud en la Ciudad: la escasez de personal para proveer terapias y Estimulación. Atención temprana (0-3 años) trabaja facilitando el apego, deriva a Escuelas con gabinete terapéutico próximas al hogar, y realiza asistencia domiciliaria. Instala el concepto “aprender jugando - jugar aprendiendo”, diseña juegos personalizados, y genera espacios de socialización, situación muy difícil en niños con secuelas postquirúrgicas. Integramos Salud y Educación.

A punto de retirarme de la actividad asistencial, estoy convencida que el esfuerzo valió la pena. Las necesidades de los RNAR con cirugía neonatal compleja son reconocidas en los grupos de seguimiento a largo plazo.

¿Qué me interesó? Adquirir experiencia y conocimientos sobre la vida de niños con enfermedades neonatales complejas para asistirlos, según la mejor evidencia disponible, en el complejo camino post-UCIN.

¿Qué quise hacer? Acompañar a los niños egresados de la UCIN del HGNPE en su crecimiento y a sus familias, a “navegar” y “sortear obstáculos” del Sistema de salud y el Educativo; y lograr que otros efectores del

sistema comprendan sus necesidades especiales. Empatizar: “Ningún niño es igual a otro y ninguna familia es igual a otra; lo que es útil para uno puede no serlo para los demás”. Debemos adaptarnos a la situación de cada familia en una crisis vital muy difícil de superar.

En Equipo, hemos mostrado evidencia de la evolución alejada de los recién nacidos con cirugías complejas, en revistas internacionales y en reuniones científicas.

¿Qué siento? Enorme satisfacción por lo logrado junto al sabor amargo por quienes no pudimos ayudar lo suficiente.

Mi vida personal y profesional se enriqueció conociendo a valiosas personas

“La utopía está en el horizonte. Camino dos pasos, ella se aleja dos pasos y el horizonte se corre diez pasos más allá. ¿Entonces para qué sirve la utopía? Para eso, sirve para caminar”

Eduardo Galeano citando a Fernando Birri

Agradecimientos

A la Dra. Patricia Fernández y al Dr. Sergio G. Golombek por sus comentarios.

Dra. Lidia B. Giúdice
Pediatra- Neonatóloga

Coordinadora del Programa de Seguimiento
de Recién Nacido de Alto Riesgo
Hospital de Niños Pedro de Elizalde.
Buenos Aires, Argentina

REFERENCIAS

1. Giúdice L. Características de la Población de PN \leq 1500 grs., asistida en la UCIN del Hospital de Niños “Dr. Pedro de Elizalde”. 4ª Jornadas Interdisciplinarias de Seguimiento del Recién Nacido de Alto Riesgo, Subcomité de Seguimiento de Recién Nacido de Alto Riesgo, Comité de Estudios Fetoneonatales (CEFEN), 7-9 de Noviembre de 2002. Centro de Docencia y Capacitación Pediátrica Carlos Gianantonio. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2002.
2. Bokser V, Giúdice L, Califano G. Recuperación Nutricional en Pacientes con antecedente de Cirugía Compleja Neonatal. 3º Congreso Iberoamericano de Neonatología, SIBEN 7. 10 de Junio de 2006. Cancún, México; 2006.
3. Bokser V. Evaluación de la oportunidad de atención en el recién nacido de alto riesgo asistido en el Programa de Seguimiento del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. [Beca Oñativia]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación.
4. Giúdice L. Seguimiento de Recién Nacido de Alto Riesgo: Evaluación de Protocolo de Protección de Neurodesarrollo en UCIN. Congreso Iberoamericano de Neonatología SIBEN 2010. 8-12 de noviembre de 2010. La Habana, Cuba; 2010.
5. Rodríguez L. Evaluación del neurodesarrollo a los dos años de edad en pacientes con antecedentes de cirugía compleja neonatal (CCN). [Beca de Perfeccionamiento Peruilh]. Buenos Aires: Facultad de Medicina.

Omisión de bibliografía

Sr. Director:

Hemos leído la versión digital del artículo publicado en *Archivos* vol 188 (5) 313-319, sobre mortalidad infantil (MI) en la Cuenca Matanza Riachuelo (CMR) en el período 2010-2017.¹ Si bien se trata solamente de una descripción de datos recogidos por la Dirección de Estadísticas de Salud (DEIS), nos ha sorprendido comprobar que los autores han omitido citar el principal trabajo con información original sobre la salud infantil de los niños de la CMR, que fuera publicado en 2014 en la *Revista Argentina de Salud Pública* (RASP).² La información contenida en este artículo de la RASP de 2014 tiene que ver con la salud de los niños de la CMR, y habría servido de base para relacionar esa información con la MI.

Cuando hay profusa bibliografía sobre un tema, los autores de un trabajo podrían omitir alguna publicación previa, pero cuando se trata de una principal fuente de información publicada en una revista científica, creemos que el artículo debe ser citado. Muchos autores del reciente artículo sobre MI no son miembros actuales de la Dirección de Salud Ambiental de Acumar, pero lo eran en el período 2016-2019, y resulta sorprendente que hayan ignorado la existencia de nuestra publicación del 2014. La ciencia progresa porque articula conocimientos nuevos con otros pre-existentes, e ignorar trabajos publicados por colegas no contribuye al progreso del conocimiento sobre la salud infantil en la Argentina.

Atentamente

Horacio Lejarraga*
Maria C. Pascucci
Alicia Massautis
Diana M. Kelmansky**

* Universidad de Buenos Aires (UBA)

** Instituto de Cálculo.

Facultad de Ciencias Exactas (UBA)

REFERENCIAS

1. Finkelstein J, Codebo Rammalho Luz, Feiock LE, Della Rosa G, Garcia S. Mortalidad infantil en la Cuenca Matanza Riachuelo. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(5):313-9.
2. Lejarraga H, Pascucci MC, Masautis A, Kelmansky D, et al. Desarrollo psicomotor infantil en la Cuenca Matanza – Riachuelo: pesquisa de problemas inaparentes del desarrollo. *Rev Argent Salud Pública*. 2014;5(19):17-24.

Respuesta a la carta al editor “Omisión de bibliografía”

Queremos agradecer a los Dres. Lejarraga, Pascucci y Kelmansky y la Lic. Massautis el interés y dedicación a nuestro artículo y las observaciones realizadas.

Compartimos la preocupación con ellos por la salud de los niños que nacen y crecen en la CMR (Cuenca Matanza Riachuelo). El impacto de la contaminación ambiental sobre la salud de los niños, como es sabido, se remonta a las condiciones de vida de sus madres, incluso antes de la concepción.¹ Los modelos complejos del análisis de impacto del ambiente sobre la salud proponen una amplia gama de exposiciones ambientales y múltiples efectos.² Por esto nos propusimos iniciar una serie de estudios que comenzamos con el análisis de datos duros como la mortalidad (particularmente infantil) entendiendo que es apenas la punta de un ovillo que esperamos nos conduzca a una más cabal comprensión de estas problemáticas y las estrategias necesarias para su mitigación.

Sabemos que la exposición a contaminantes ambientales puede condicionar la muerte intraútero, así como la muerte asociada a prematuridad y bajo peso al nacer, por malformaciones o enfermedades respiratorias como hemos desarrollado en nuestro artículo, así como también puede comprometer el desarrollo neurocognitivo entre otro sinfín de complicaciones que conspiran contra el desarrollo de las potencialidades de los niños de la Cuenca, deteriorando sus oportunidades y calidad de vida.³

Una de las ventajas que tiene el análisis de información sobre mortalidad es que debido a la alta cobertura del dato en nuestro país, podemos afirmar que la totalidad de los eventos ocurridos han sido incluidos en el análisis.

Para el análisis en profundidad sobre la mortalidad infantil en el mundo, en el país y particularmente en la CMR hemos recurrido a las publicaciones pertinentes que abordaron y profundizaron en este tema.^{4 y 5}

En esta primera aproximación al tema hemos podido desarrollar el análisis a partir de la mortalidad infantil, explorando las posibles influencias de ciertos determinantes de la salud y de las inequidades que existen en nuestro país y aún dentro de la CMR.

Como señala el Dr. Justich Zabala en su comentario editorial sobre nuestro artículo, “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. 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”.

Es por todo esto que esperamos poder complementar nuestro estudio con otros proyectos que analicen la morbilidad de los niños en la CMR y para ello consultaremos las publicaciones que aborden estas problemáticas.

El artículo mencionado sobre la aplicación de métodos de pesquisa para aproximar la valoración sobre el desarrollo psicomotor infantil en la CMR centra la atención en los sobrevivientes al primer año de vida (recordemos que aproximadamente dos tercios de las defunciones infantiles en nuestro país y en la CMR ocurren durante los primeros 27 días de vida) seguramente será incluido en el análisis cuando podamos analizar otros aspectos de la salud de los niños de la CMR.

Celebramos este intercambio que nos enriquece y agradecemos esta nueva oportunidad de compartir nuestra preocupación con nuestros colegas.

Juliana Z. Finkelstein^{1,2 y 3},
 María Olenka Codebo Rammalho Luz¹,
 Lidia Feiock¹,
 Giselle Della Rosa^{1 y 2} y
 Susana García^{3,4 y 5}.

1. Dirección de Salud y Educación Ambiental de ACUMAR (Autoridad de la Cuenca Matanza Riachuelo).
2. Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.
3. SIBSA (Sociedad Iberoamericana de Salud Ambiental).
4. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones. Coordinación de Salud Ambiental. Ministerio de Salud de la Nación
5. Primera Cátedra de Toxicología. Facultad de Medicina de la UBA.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Construyendo la Salud en el Curso de Vida. 2017 [internet] [Consulta: 8 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post_type=post_t_es&p=307&lang=es
2. Argentina. Ministerio de Salud, Sociedad Argentina de Pediatría, Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente (AAMMA), Canadian Institute of Child Health (CICH). Perfil SANA 2007. Perfil de la Salud Ambiental de la Niñez en la Argentina. [Consulta: 8 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.aamma.org/wp-content/uploads/2009/05/Perfil-SANA.pdf>
3. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. El medio ambiente y la salud de los niños y sus madres. [Consulta: 8 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/ceh/publications/factsheets/fs284/es/>
4. Finkelstein J, Duhau M, Speranza A, Marconi E, Escobar P. Evolución de la mortalidad infantil en Argentina en el marco de los Objetivos del Desarrollo del Milenio. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(5):e393-4.
5. Marconi A. Mortalidad en la región de la Cuenca Matanza-Riachuelo. Análisis período 2001-2009. *Rev I-Salud*. 2015;10(48):49-60.

Carta al editor

Estimados Editores

Imagino que el tema fue largamente debatido pero no quiero dejar de compartir mis reflexiones sobre la decisión de arancelar las publicaciones de *Archivos de Pediatría*.

La Sociedad Argentina de Pediatría nació y creció con la vocación y el trabajo voluntario de sus asociados. Naturalmente existen actividades cuya calidad y continuidad no pueden sostenerse sin una estructura de profesionales que las lleven adelante, y por supuesto esta estructura implica costos. En este marco entiendo que se encuentra la *Revista Archivos Argentinos de Pediatría*.

Contar con una revista científica pediátrica, en español, indexada en *Medline* y de acceso abierto es motivo de orgullo para todos los pediatras argentinos. Promover la investigación y facilitar el acceso a la información son parte de la misión de las sociedades científicas, y creo que los costos de publicar no deben recaer sobre los autores.

La pandemia nos ha enseñado lo valioso de la colaboración científica y la democratización del conocimiento. La investigación pediátrica en nuestro país ya tiene suficientes barreras. La mayoría de los pediatras que desarrollan actividades de investigación, tanto en el sector público como en el privado, lo hacen sin financiamiento. La investigación actual requiere con mayor frecuencia trabajos multicéntricos, con participación de equipos multidisciplinarios cuyas profesiones no están

representadas en la SAP. El requisito del 80 % de autores miembros de la SAP para la eximición del arancel de publicación se ha convertido en una barrera más.

Aun cuando el arancel pueda considerarse casi simbólico comparado con otras publicaciones, en la situación económica actual será un factor más que desalentará la producción científica local en la revista, sin mencionar que podría generar incentivos que alteren los criterios de autoría, un valor que *Archivos* se ha preocupado en sostener.

Espero que estos comentarios sean tomados como un aporte de una socia, autora y ocasional revisora de la revista.

Atte.

Dra. María Althabe
DNI 14223837

Respuesta

Estimada Dra. María Althabe:

En respuesta a los conceptos vertidos sobre el arancel por procesamiento editorial, los editores hemos considerado los siguientes aspectos:

1. *Archivos Argentinos de Pediatría* y la Sociedad Argentina de Pediatría respetan los principios del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) sobre la independencia editorial: "mientras que existe colaboración entre el editor y la sociedad responsable de la publicación, también existe una separación estricta de las funciones y responsabilidades editoriales y comerciales".
2. La decisión de la Sociedad Argentina de Pediatría de establecer un arancel por el procesamiento editorial (APE) tiene que ver con una altruista realidad mundial: la posibilidad de mantener las publicaciones científicas con acceso abierto irrestricto exige financiamiento.

Archivos es una revista internacional y tiene costos que asumir para poder garantizar su calidad y compromiso editorial. Un logro sustancial de *Archivos* es su indexación en *Pubmed* y la publicación en inglés, en texto completo y con acceso libre. Eso tiene un costo muy elevado.

Hay diferentes vías de financiamiento: el aporte de una sociedad científica o institución, la publicidad (fundamentalmente de la industria farmacéutica) y el cobro del mencionado APE a los autores. El mundo occidental, en general, está optando por este último camino.

Más aún, en el mundo desarrollado, son las instituciones de pertenencia de los autores las que se hacen cargo del APE, especialmente las instituciones privadas o con un manejo más libre de sus fondos (ya varios subsidios locales admiten considerar fondos para gastos de publicación).

La Sociedad Argentina de Pediatría optó por el cobro del APE para obtener los fondos que la revista demanda para mantener el estándar alcanzado.

3. En relación con que una revista internacional fije sus aranceles en dólares, no es una arbitrariedad, sino que refleja una realidad. Cerca del 50 % de los manuscritos provienen de autores extranjeros. Poner el APE en pesos argentinos obligaría a cambiarlo al menos mensualmente para ajustarse al valor de la moneda (lo que confundiría a los autores extranjeros). Los aranceles en dólares para los autores argentinos se traducen en pesos, al valor oficial. El arancel no existe cuando la mayoría de los autores son socios de la Sociedad Argentina de Pediatría suscriptos a la revista, y está fuertemente reducido para los socios no suscriptos.
4. La difícil situación de nuestro país sin duda afecta a todas las actividades. Investigadores, autores, editores, sociedades científicas, fundaciones, organizaciones de la sociedad civil, debemos enfrentar el mismo desafío.
5. Los criterios de autoría se basan en principios éticos, al igual que todo el proceso editorial donde se espera la buena fe y la transparencia. Una dificultad económica no debiera ser causa de la pérdida de esos valores.

Esperamos haber respondido a estas inquietudes y le saludamos atentamente.

Dra. Norma Rossato
Editora Asociada

Trisomy 21 and the coronavirus disease 2019 (COVID-19): seven reasons to worry for a disaster

Dear editor.

We read the manuscript of Francisco Cammarata-Scalisi et al. with interest.¹ We agree the population with trisomy 21 should be considered at risk for coronavirus disease 2019 (COVID-19). Despite the current lack of data about SARS-CoV-2 and COVID-19 in patients with Down syndrome (DS), we believe there are seven reasons to worry for a disaster caused by COVID-19 in these patients:

First, as mentioned by Cammarata-Scalisi et al.,¹ DS patients more frequently develop severe respiratory symptoms because of respiratory anomalies, generalized hypotonia, cardiovascular disease and swallowing problems. In addition, these subjects often have altered immunity, which makes them more prone for infections.

Secondly, people with DS might be at risk to develop more severe forms of COVID-19 because of immune dysregulation and chronic auto-inflammation on molecular and cellular levels. People with DS might be more prone to develop severe cytokine release syndrome, which is thought to be an important factor in poor outcome in patients with COVID-19.²

In addition, as a third factor, we have our own hypothesis that cell entry for SARS-CoV-2 might be facilitated in patients with DS.³ Different studies have looked at the role of the ACE-2-receptor, but the transmembrane serine protease TMPRSS2 (which works in close contact with this receptor) might be important too. TMPRSS2 plays a role in the proteolytic activation of the influenza virus and other coronaviruses, suggesting its possible role in SARS-CoV-2 cell entry. There's no evidence yet for the role of this protease in COVID-19, but it's modulation by sex steroids could also be part of the explanation for male predominance in COVID-19. The gene for TMPRSS2 is located on chromosome 21, making DS patients possibly more vulnerable for a severe course of COVID-19.

Forth, as also mentioned by Cammarata-Scalisi et al.,¹ these patients have a poorer response to primary vaccination. Because of their altered immune response, DS patients may respond less to a potential vaccine against COVID-19 or may need an altered vaccination protocol. This vulnerability should be taken into account when vaccination campaigns are being rolled out.

A fifth reason to worry is the higher prevalence

of comorbidities in DS patients compared to the general population. The prevalence of diabetes mellitus, congenital heart disease, obesity... is higher in DS patients when compared to the general population in the same age group. These comorbidities are independent risk factors for a more severe course and higher mortality of COVID-19.⁴

A sixth reason to worry comes with the fact that people with trisomy 21 stay more often in residential facilities. This comes with extra challenges. We've already seen long term care facilities are at higher risk for outbreaks of COVID-19, with often big clusters of infected people. Staff should be cautious not to be a vector of infection between residents, by applying social distance when possible, correct use of PPE and education to residents. Visitors should be screened for symptoms to prevent being an index for outbreaks in the institutions.

Finally, besides their medical status, people with DS often have more difficulties with understanding and complying with prevention rules for COVID-19 rolled out by the local authorities. A survey in a Belgian residential facility showed that patients with trisomy 21, but other residents as well, didn't fully understand the concept of social distancing or didn't apply to the rules.⁵ They still looked out for physical contact with one another and didn't keep the imposed social distance when having contact with other people. This might put them at higher risk when having contact with a possible infected person. The same survey showed that mental health in residential facilities was at stake too. A lot of preventive measures were proclaimed in facilities to prevent residents. This resulted in less family visits, less group activities and a reduction in therapy sessions in patients who might already be more sensitive for changes in routine and behavior. We should be cautious for protecting these patients for a possible infection, but should likewise be aware that a lockdown and protective measures could cause collateral damage on their well-being.

It will always be difficult to balance between infection control on the one hand and social acceptability on the other hand. This can best be assessed at the local level, as opposed to adhere to comprehensive national guidelines that do not take into account the needs and weaknesses/strengths of specific target groups, e.g. our DS patients.

Anneloes Rodiers^{a,b} y Harald De Cauwer, M.D.^{a,c}

a. Department of Neurology,

Dimpna Regional Hospital, Geel, Belgium.

b. Faculty of Medicine, University of Leuven,
Leuven, Belgium.

c. Faculty of Medicine and Health Sciences,
University of Antwerp, Wilrijk, Belgium.

E-mail address:

Dr. H. De Cauwer: harald.decauwer@ziekenhuisgeel.be

REFERENCES

1. Cammarata-Scalisi F, Cardenas Tadich A, Medina M, Callea M. La trisomía 21 y la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(4):230-1.
2. Espinosa JM. Down Syndrome and COVID-19: A Perfect Storm? *Cell Rep Med*. 2020; 1(2):100019.
3. De Cauwer H. The SARS-CoV-2 receptor, ACE-2, is expressed on many different cell types: implications for ACE-inhibitor- and angiotensin II receptor blocker-based cardiovascular therapies: comment. *Intern Emerg Med*. 2020;1-2. [Published online ahead of print, 2020 Jun 20].
4. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(6):1011-9.
5. Stevens M, De Cauwer H, Soontjes K, Spaepen A, Van Grieken S. Effect of the lockdown for COVID-19 on patients of a residential facility for mentally handicapped persons. *Signaal*. 2020, in press.

Response to Editor's Letter: Trisomy 21 and the coronavirus disease 2019 (COVID-19): seven reasons to worry for a disaster

Dear editor:

We receive with great pleasure the Letter to the Editor from Rodiers & De Cauwer regarding our publication entitled: *Trisomy 21 and the coronavirus disease 2019 (COVID-19)*,¹ published in your prestigious Journal. Before making the comments, I wish to express that this article was the product of the inspiration originated by a patient who on social networks expressed the care we must have with the population with trisomy 21. From there arose the idea and need to express the conditions specific to individuals with this genetic entity at the beginning of the pandemic. We also appreciate the response to our article, as it expands and reinforces the importance of protecting the population with trisomy 21, in times when the information is continuous and relevant.

Two aspects previously mentioned were highlighted and include the greater frequency of developing chronic respiratory symptoms associated with respiratory anomalies, congenital

heart disease, generalized hypotonia and alterations in feeding that can predispose to recurrent respiratory infections, all this coupled with various defects in the immune system that can aggravate its evolution and therefore have a worse prognosis.^{1,2} On the other hand, individuals with trisomy 21 have a poor response to primary immunization and require a personalized vaccination protocol,¹ even with a possible vaccine against COVID-19, which should be taken into account in future vaccination campaigns.^{1,3}

As Rodiers & De Cauwer well highlight,⁴ among other causes that can influence a more serious presentation of COVID-19 infection in individuals carrying this genetic entity are the afore mentioned immunological dysregulation and chronic autoinflammation at the molecular and cellular level, which may predispose to developing a severe cytokine release syndrome.⁵ These authors also hypothesize that COVID-19 cell entry may be facilitated in people with trisomy 21.⁴ Likewise, the role of the ACE-2 receptor and transmembrane serine protease 2 that play an important role in proteolytic activation of the virus.^{4,6} Although evidence is not yet confirmed, it could explain the predominance of the male sex in those affected and that the *ACE2* gene is located on chromosome X and *TMPRSS2* gene is located on chromosome 21 is highly relevant.⁴

However, the presence of obesity and diabetes mellitus, among others, may be higher in individuals with trisomy 21 than their peers without the entity, comorbidities that may constitute a risk factor for poor prognosis.^{3,7} Additionally, as was commented by Rodiers & De Cauwer, the personnel who work in residential facilities and visitors must be careful not to be a vector of infection, along with following the regulations to avoid contagion and outbreaks in said institutions.⁴ As highlighted by a group of researchers, in a study carried out in a residential center in Belgium, it showed that patients with trisomy 21, but also other residents, did not fully understand the concept of social distancing or such protection rules were not applied.⁸ Another aspect that this study showed is the commitment of mental health in the individuals residing in these institutions before the protection measures, highlighting the decrease in visits from their relatives, as well as group activities and therapies, in search of a balance in that changes in routine do not affect and may cause collateral damage to their well-being.⁴ Some tools such as

video calls with family members and therapies through audiovisual means can favor adaptation to new circumstances. On the other hand, the family group must implement similar prevention measures in the homes where an individual with trisomy 21 lives.¹

In addition to the clinical conditions already described, these individuals may have difficulty in understanding and complying with the norms for the prevention of infection with COVID-19, corroborating the aforementioned. For the aforementioned, it is necessary to find a balance between the prevention of infection and that these actions do not alter the integral development of individuals with trisomy 21.⁴ Although complex, we must try that these experiences generate learning in order to support this population and even others in similar circumstances.

This exchange could be the beginning of creating an international support group for individuals with trisomy 21, where any researcher or group from any part of the world who has the desire to collaborate and share their experiences or wishes to make any contribution to the research as any contribution to the research is welcomed.

Prof. Francisco Cammarata-Scalisi, MD., MSc.^a

Prof. Antonio Cárdenas Tadich, MD., PhD.^a

Marco Medina MD., PhD.^a and

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.

REFERENCES

1. Cammarata-Scalisi F, Cárdenas Tadich A, Medina M, Callea M. La trisomía 21 y la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(4):230-1.
2. Callea M, Cammarata-Scalisi F, Galeotti A, Villani A, Valentini D. COVID-19 and Down syndrome. *Acta Paediatr*. 2020; 109(9):1901-2.
3. Valentini D, Di Camillo C, Mirante N, Marcelini V, et al. Effects of Pidotimod on recurrent respiratory infections in children with Down syndrome: a retrospective Italian study. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):31.
4. Rodiers A, De Cauwer H. Trisomy 21 and the coronavirus disease 2019 (COVID-19): seven reasons to worry for a disaster. *Arch Argent Pediatr*. 2020; in press.
5. Espinosa JM. Down Syndrome and COVID-19: A Perfect Storm? *Cell Rep Med*. 2020; 1(2):100019.
6. Cammarata-Scalisi F, Cárdenas Tadich A, Callea M. Variabilidad genética frente a la infección del COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(5):302-5.
7. Cammarata-Scalisi, González S, Álvarez-Nava F. Síndrome metabólico en el síndrome de Down. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2016; 14(2): 96-106.
8. Stevens M, De Cauwer H, Soontjes K, Spaepen A, Van Grieken S. Effect of the lockdown for COVID-19 on patients of a residential facility for mentally handicapped persons. *Signaal*. 2020, in press.

Hipertensión arterial en el recién nacido

Arterial hypertension in the newborn

Comité Nacional de Nefrología y Comité de Estudios Feto Neonatales (CEFEN)

RESUMEN

La tensión arterial normal en los recién nacidos depende de la edad gestacional, el peso al nacer, la edad posmenstrual, y la salud materna durante el embarazo. La hipertensión arterial (HTA) neonatal es más frecuente en recién nacidos con displasia broncopulmonar, enfermedades renales o está relacionada con la cateterización de los vasos umbilicales.

El diagnóstico etiológico deberá tener presente causas condicionantes, como el uso de medicación potencialmente productora de HTA (inotrópicos, cafeína) o el inadecuado manejo de líquidos. El tratamiento estará determinado por la gravedad y la forma de presentación, y podrá realizarse en forma parenteral u oral.

La mayoría de los casos de HTA neonatal se resolverán sin dejar secuelas ni requerir medicación a largo plazo. Sin embargo, el seguimiento es muy importante porque los recién nacidos que continúan hipertensos luego del alta de la terapia neonatal y los prematuros normotensos podrían estar en riesgo de desarrollar HTA en el futuro.

Palabras clave: presión arterial, prematurez, hipertensión, antihipertensivos, neonato.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.S153>

Cómo citar: Comité Nacional de Nefrología, Comité de Estudios Feto Neonatales (CEFEN). Hipertensión arterial en el recién nacido. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):S153-S163.

Bronquiectasias no relacionadas con fibrosis quística en niños: guías de diagnóstico, seguimiento y tratamiento

Bronchiectasis not related to cystic fibrosis in children: Guidelines for diagnosis, monitoring and treatment

Comité de Neumonología

RESUMEN

Las bronquiectasias se encuentran dentro del espectro de enfermedad pulmonar crónica caracterizada por la dilatación bronquial progresiva y, a menudo, irreversible, causada por cambios estructurales en la pared bronquial e inflamación crónica de las vías respiratorias. El síntoma cardinal es la tos crónica persistente húmeda y productiva, que debe alertar para realizar una intervención oportuna e interrumpir el ciclo de inflamación, infección y daño de la vía aérea. Un diagnóstico precoz a través de la tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax y el monitoreo clínico facilitan la implementación de un tratamiento intensivo que reduce y minimiza el daño de la vía aérea. Si bien las acciones terapéuticas actuales para el manejo de bronquiectasias son efectivas, existen pocos estudios clínicos aleatorizados en pediatría. El objetivo del documento es proporcionar una actualización sobre el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las bronquiectasias no relacionadas con fibrosis quística en niños.

Palabras clave: bronquiectasia, niño, guía, seguimiento.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.S164>

Cómo citar: Comité de Neumonología. Bronquiectasias no relacionadas con fibrosis quística en niños: guías de diagnóstico, seguimiento y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):S164-S182.

Bioética en tiempos de pandemia

Bioethics in times of pandemic

Subcomisión de Ética Clínica

RESUMEN

Las estadísticas arrojadas por la pandemia de *COVID-19* evidencian que el impacto sobre la población pediátrica no ha tenido la magnitud mostrada en los adultos. Aun así, tanto para los pediatras como para el resto de los integrantes de los equipos de salud, se plantea un dilema entre el mantenimiento de la responsabilidad, el compromiso en la atención de los pacientes afectados y las dudas e incertidumbres surgidas frente a la posibilidad de contraer la enfermedad y de transmitirla a los seres más cercanos.

Desde allí, se estructuran dos cuestiones centrales: ¿existe un límite moral frente a la posibilidad de correr riesgos durante el ejercicio profesional?, ¿qué influencia tiene la dificultad de acceso a mecanismos de protección imprescindibles para disminuir los riesgos que aquel implica? Consideramos que la bioética puede actuar como una herramienta que permita reflexionar sobre estos y otros aspectos a los que la actual pandemia nos enfrenta.

Palabras clave: *bioética, COVID-19, pandemias, práctica profesional, principios morales.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.S183>

Cómo citar: Subcomisión de Ética Clínica. Bioética en tiempos de pandemia. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(6):S183-S186.

*Textos completos como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría,
en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")*
