



Por un niño sano
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ACCESO ABIERTO

ISSN 0325-0075

Editorial

Dificultades, logros y desafíos para el 2021

N. Rossato

Comentario editorial

Tormenta de citoquinas y tormenta de información asociadas a COVID-19: consideraciones sobre el síndrome inflamatorio multisistémico en niños

M. M. Katsicas

Comentarios

Consumo de alcohol durante el embarazo

L. A. Ahumada, et al.

La práctica del porteo y sus peligros inadvertidos

A. Jenik, et al.

Homenaje

Un breve homenaje al Dr. Carlos A. Gianantonio a los 25 años de su fallecimiento

J. M. Ceriani Cernadas

Artículos originales

Neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido de la comunidad en un hospital pediátrico. Nuestra experiencia de 10 años

G. Ensinck, et al.

Edad gestacional, vía de parto y relación con el día y hora de nacimiento en dos instituciones del sector privado de salud

R. Larcade, et al.

Experiencia de una Unidad de Ventilación Mecánica Pediátrica Prolongada en un hospital público de Chile

D. Zenteno, et al.

Trombosis venosa profunda asociada al uso de catéteres en recién nacidos

M. C. Rubio Longo, et al.

Tiempo de excreción fecal de *Escherichia coli* productora de toxina Shiga en niños con síndrome urémico hemolítico

L. I. Lucarelli, et al.

Adherencia a medicación antineoplásica oral en oncología pediátrica. Estudio multicéntrico

D. Farberman, et al.

Comunicación breve

Estrategias de marketing en sitios web de marcas de alimentos y bebidas consumidos por niños, niñas y adolescentes en la Argentina

P. Gómez, et al.

Artículos especiales

Alimentos fermentados y probióticos en niños. La importancia de conocer sus diferencias microbiológicas

G. Vinderola, et al.

Hidratación en el síndrome urémico hemolítico

M. D. Bilkis, et al.

Actualizaciones

Inflamación sistémica y sepsis. Parte II: consecuencias funcionales de la tormenta

J. B. Dartiguelongue

Importancia del síndrome de Li-Fraumeni, un síndrome genético de predisposición al cáncer

B. Miranda Alcalde, et al.

Bilirrubina: mecanismos tóxicos de una molécula antioxidante

C. P. Soto Conti

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños, relacionado con COVID-19: actualización a propósito de la presentación de 2 pacientes críticos

P. Taffarel, et al.

Presentación de casos clínicos

¿Cuál es su diagnóstico?

Presentación del nuevo caso clínico

Artículos seleccionados

Archivos hace 75 años

Enfermedad celíaca. Teoría de la acalasia.

A propósito de una observación

E. G. Caselli, et al.

Libros

Hepatología para Pediatras. Guía práctica para el manejo clínico

F. Alvarez, et al.

Cartas al editor

SUPLEMENTO 1

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Alteraciones tiroideas en la infancia y en la adolescencia.

Parte 1: hipertiroidismo

Comité Nacional de Endocrinología

Alteraciones tiroideas en la infancia y en la adolescencia.

Parte 2: hipotiroidismo

Comité Nacional de Endocrinología

Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización

Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología

Desafíos de la investigación en tiempos de pandemia

Subcomisión de Ética Clínica y Subcomisión de Investigación Pediátrica

Estreñimiento funcional en pediatría, diagnóstico y tratamiento

Grupo de Trabajo de Constipación del Comité Nacional de Gastroenterología Pediátrica

Consenso de epistaxis en pediatría: causas, clínica y tratamiento

Grupo de Trabajo de Otorrinolaringología Pediátrica

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): \$ 1150. Instituciones: \$ 3500.

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>

Producción gráfica

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

4327-1172

ideografica1988@gmail.com

Editorial

- 2 **Dificultades, logros y desafíos para el 2021**
Norma Rossato

Comentario editorial

- 4 **Tormenta de citoquinas y tormenta de información asociadas a COVID-19: consideraciones sobre el síndrome inflamatorio multisistémico en niños**
María M. Katsicas

Comentarios

- 6 **Consumo de alcohol durante el embarazo**
Luis A. Ahumada, Florencia Anunziata y Juan C. Molina
- 8 **La práctica del porteo y sus peligros inadvertidos**
Alejandro Jenik y Estela Grad

Homenaje

- 10 **Un breve homenaje al Dr. Carlos A. Gianantonio a los 25 años de su fallecimiento**
José M. Ceriani Cernadas

Artículos originales

- 11 **Neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido de la comunidad en un hospital pediátrico. Nuestra experiencia de 10 años**
Gabriela Ensinnck, Gustavo Lazarte, Adriana Ernst, Antonela Romagnoli, Santiago López Papucci, Alicia Aletti, Ana Chiossone, Fernanda Pigozzi y Yanina Sguassero
- 18 **Edad gestacional, vía de parto y relación con el día y hora de nacimiento en dos instituciones del sector privado de salud**
Ramón Larcade, Norma Rossato, Christian Bellecci, Ariel Fernández, Cecilia García y Néstor Vain
- 25 **Experiencia de una Unidad de Ventilación Mecánica Pediátrica Prolongada en un hospital público de Chile**
Daniel Zenteno, Gerardo Torres-Puebla, Ximena Navarro, Carla Rivas, Jaime Tapia, Iván Rodríguez-Núñez y Javier Cepeda
- 32 **Trombosis venosa profunda asociada al uso de catéteres en recién nacidos**
María C. Rubio Longo, Patricio M. De Luca, Gustavo Goldsmit, Diana Fariña, José Lipsich y Susana Rodríguez
- 39 **Tiempo de excreción fecal de *Escherichia coli* productora de toxina Shiga en niños con síndrome urémico hemolítico**
Lucas I. Lucarelli, Laura F. Alconcher, Verónica Arias y Jimena Galavotti
- 44 **Adherencia a medicación antineoplásica oral en oncología pediátrica. Estudio multicéntrico**
Débora Farberman, Paloma Valente, Luciana Malpiedi, Mariana Morosi y Lorenzo Luisella

Comunicación breve

- 51 **Estrategia de marketing en sitios web de marcas de alimentos y bebidas consumidos por niños, niñas y adolescentes en la Argentina**
Paula Gómez, Camila Tamburini, Vanesa Rodríguez García, Verónica Chamorro y Esteban Carmuega

Artículos especiales

- 56 **Alimentos fermentados y probióticos en niños. La importancia de conocer sus diferencias microbiológicas**
Gabriel Vinderola y Gonzalo Pérez-Marc

- 62 **Hidratación en el síndrome urémico hemolítico**
Manuel D. Bilkis y Pablo Bonany

Actualizaciones

- e1 **Inflamación sistémica y sepsis. Parte II: consecuencias funcionales de la tormenta**
Juan B. Dartiguelongue
- e11 **Importancia del síndrome de Li-Fraumeni, un síndrome genético de predisposición al cáncer**
Belén Miranda Alcalde, Marta Villa Alcázar, Isabel Martínez Romera y Blanca López Ibor
- e18 **Bilirrubina: mecanismos tóxicos de una molécula antioxidante**
Constanza P. Soto Conti
- e26 **Síndrome inflamatorio multisistémico en niños, relacionado con COVID-19: actualización a propósito de la presentación de 2 pacientes críticos**
Pedro Taffarel, Facundo Jorro Barón, Ana Paula Rodríguez, Jesica Widmer y Claudia Meregalli

Presentación de casos clínicos

e36-e87

¿Cuál es su diagnóstico?

- 69 **Presentación del nuevo caso clínico**

Artículos seleccionados

- e88 **Resúmenes y comentarios**

Archivos hace 75 años

- e94 **Enfermedad celíaca. Teoría de la acalasia. A propósito de una observación**
Eduardo G. Caselli, Ricardo J. Delledone y Velia Etchevarría

Libros

- e108 **Hepatología para Pediatras. Guía práctica para el manejo clínico**
Fernando Álvarez, Mirta Ciocca y Margarita Ramonet

Cartas al editor

e109-e112

SUPLEMENTO 1**Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo**

- S1 **Alteraciones tiroideas en la infancia y en la adolescencia. Parte 1: hipertiroidismo**
Comité Nacional de Endocrinología
- S8 **Alteraciones tiroideas en la infancia y en la adolescencia. Parte 2: hipotiroidismo**
Comité Nacional de Endocrinología
- S17 **Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización**
Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología
- S36 **Desafíos de la investigación en tiempos de pandemia**
Subcomisión de Ética Clínica y Subcomisión de Investigación Pediátrica
- S39 **Estreñimiento funcional en pediatría, diagnóstico y tratamiento**
Grupo de Trabajo de Constipación del Comité Nacional de Gastroenterología Pediátrica
- S48 **Consenso de epistaxis en pediatría: causas, clínica y tratamiento**
Grupo de Trabajo de Otorrinolaringología Pediátrica

Editorial (full text in e-version)

- 2 **Difficulties, accomplishments, and challenges for 2021**
Norma Rossato

Editorial comment (full text in e-version)

- 4 **COVID-19-related cytokine and information storm: considerations regarding multisystem inflammatory syndrome in children**
María M. Katsicas

Comments (full text in e-version)

- 6 **Alcohol consumption during pregnancy**
Luis A. Ahumada, Florencia Anunziata and Juan C. Molina
- 8 **Babywearing practice and unnoticed danger**
Alejandro Jenik and Estela Grad

Tribute (full text in e-version)

- 10 **A brief tribute to Dr. Carlos A. Gianantonio 25 years after his death**
José M. Ceriani Cernadas

Original articles (full text in e-version)

- 11 **Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in a children's hospital. Our ten-year experience**
Gabriela Ensínck, Gustavo Lazarte, Adriana Ernst, Antonela Romagnoli, Santiago López Papucci, Alicia Aletti, Ana Chiossone, Fernanda Pigozzi and Yanina Sguassero
- 18 **Gestational age, mode of delivery, and relation to the day and time of birth in two private health care facilities**
Ramón Larcade, Norma Rossato, Christian Bellecci, Ariel Fernández, Cecilia García and Néstor Vain
- 25 **Experience in a Pediatric Prolonged Mechanical Ventilation Unit from a public hospital in Chile**
Daniel Zenteno, Gerardo Torres-Puebla, Ximena Navarro, Carla Rivas, Jaime Tapia, Iván Rodríguez-Núñez and Javier Cepeda
- 32 **Catheter-related deep vein thrombosis in newborn infants**
María C. Rubio Longo, Patricio M. De Lucca, Gustavo Goldsmit, Diana Fariña, José Lipsich and Susana Rodríguez
- 39 **Duration of fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* among children with hemolytic uremic syndrome**
Lucas I. Lucarelli, Laura F. Alconcher, Verónica Arias and Jimena Galavotti
- 44 **Adherence to oral antineoplastic agents in pediatric oncology. A multicenter study**
Débora Farberman, Paloma Valente, Luciana Malpiedi, Mariana Morosi and Lorenzo Luisella

Brief report (full text in e-version)

- 51 **Brand website marketing strategies for foods and beverages consumed by children and adolescents in Argentina**
Paula Gómez, Camila Tamburini, Vanesa Rodríguez García, Verónica Chamorro and Esteban Carmuega

Special articles (full text in e-version)

- 56 **Fermented foods and probiotics for children. The importance of knowing their microbiological differences**
Gabriel Vinderola and Gonzalo Pérez-Marc

- 62 **Hydration in hemolytic uremic syndrome**
Manuel D. Bilkis and Pablo Bonany

Reviews (full text in e-version)

- e1 **Systemic inflammation and sepsis. Part II: Functional consequences of the storm**
Juan B. Dartiguelongue
- e11 **The importance of Li-Fraumeni syndrome, a hereditary cancer predisposition disorder**
Belén Miranda Alcalde, Marta Villa Alcázar, Isabel Martínez Romera and Blanca López Ibor
- e18 **Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule**
Constanza P. Soto Conti
- e26 **Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: An update regarding the presentation of two critically ill patients**
Pedro Taffarel, Facundo Jorro Barón, Ana Paula Rodríguez, Jesica Widmer and Claudia Meregalli

Case reports

e36-e87

What is your diagnosis?

- 69 **New clinical presentation**

Selected papers from current literature

- e88 **Abstracts and commentaries**

Archivos 75 years ago

- e94 **Celiac disease. Theory of achalasia. About an observation**
Eduardo G. Caselli, Ricardo J. Delledone and Velia Etchevarría

Books

e108

Letters

e109-e112

SUPPLEMENT 1

Commissions, Committees and Working Groups

- S1 **Thyroid disorders in childhood and adolescence. Part 1: Hyperthyroidism**
National Committee on Endocrinology
- S8 **Thyroid disorders in childhood and adolescence. Part 2: Hypothyroidism**
National Committee on Endocrinology
- S17 **Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. Update**
National Committee on Neumonology, National Committee on Nutrition, National Committee on Gastroenterology and Working Group on Kinesiology
- S36 **Research challenges in times of pandemic**
Subcommittee on Clinical Ethics and Subcommittee on Pediatric Research
- S39 **Functional constipation in pediatrics, diagnosis and treatment**
Working Group on Constipation, National Committee on Pediatric Gastroenterology
- S48 **Consensus on pediatrics epistaxis: Causes, clinic and treatment**
Working Group on Pediatric Otolaryngology

Dificultades, logros y desafíos para el 2021

Difficulties, accomplishments, and challenges for 2021

El comienzo de un nuevo año para *Archivos* nos lleva a reflexionar sobre los logros y las dificultades del año 2020 y los desafíos para el 2021.

Habría que empezar por las dificultades, porque fueron excepcionalmente grandes. La pandemia por COVID-19 cambió en forma radical y brusca nuestras vidas, no solo como profesionales sino en todos los aspectos.

Como editores tuvimos que aprender una nueva forma de trabajo a distancia. *Archivos* no se podía detener y, con la tecnología en información y comunicación disponibles, y la mayor o menor capacitación en su uso, seguimos adelante.

Hay que destacar los aspectos positivos de esta situación. Menos tiempo perdido en desplazarse entre los lugares de trabajo, más tiempo para la familia, mayor flexibilidad horaria laboral. En esto se nota el compromiso de cada uno de los miembros del equipo editorial con su tarea. Sin horarios estrictos, cada uno aportó todo el tiempo necesario para estar al día y mantener el nivel de calidad editorial y científica de *Archivos*.

Otro aspecto positivo fue la respuesta de los grupos de trabajo de la Sociedad Argentina de Pediatría ante el pedido de la Comisión Directiva de iluminar desde su especialidad, los nuevos conocimientos teóricos sobre esta pandemia y los aspectos prácticos para el ejercicio profesional. Recibimos en poco tiempo, gran cantidad de artículos que, después de un procesamiento editorial abreviado, pasaron a constituir el *Suplemento COVID-19*, publicado en octubre del año pasado.¹

También tuvimos que enfrentar un problema compartido por todas las revistas científicas: la sensación de urgencia por publicar novedades sobre el tema. El rigor en la evaluación de los trabajos recibidos no debe someterse a la urgencia de divulgar experiencias. El conocimiento científico tiene bases metodológicas que definen su calidad. Sin ellas, solo se llega a la publicación sin filtros y, a veces, de conceptos erróneos.² Sin duda tuvimos especial cuidado en acelerar el proceso de revisión en aquellos trabajos con calidad científica para ponerlos al alcance de la

comunidad pediátrica.

Desde *Archivos* se llamó la atención sobre los efectos secundarios no deseados del manejo de la pandemia. Disminución de los controles en salud del niño sano, demora en la atención de otras patologías, postergación de cirugías programadas, seguimiento irregular de los niños con enfermedades crónicas, menor cobertura del calendario de vacunaciones.^{3,4}

La falta de escolaridad no se limita a la pérdida de la instrucción. La escuela es más que eso; es socialización, contención, detección de condiciones de salud o del entorno familiar que merecen atención. La escolaridad a distancia llevó a los niños a un mayor tiempo frente a las pantallas con los potenciales riesgos que eso implica (sedentarismo, trastornos visuales).⁵

En todos estos problemas la inequidad en el acceso a los recursos agrava los perjuicios. La educación a distancia requiere de tecnología, de acompañamiento familiar que no todos los niños tienen. El empobrecimiento de la comunidad por la pérdida de fuentes de trabajo los hace más vulnerables todavía.⁶ Hemos adquirido mejores hábitos de higiene y eso teóricamente redundaría en menores posibilidades de infecciones respiratorias, pero no en todos los lados hay acceso al agua potable.

La pandemia transcurre en este escenario difícil. Nos encontramos poco preparados para enfrentarla. Ahora viene el desafío de este año 2021. ¿Qué podemos hacer para aportar soluciones desde donde nos toca actuar?

Deberíamos facilitar el acceso al sistema de salud de quienes lo necesitan. Eso requiere de protocolos de atención para proteger a los niños y a los profesionales. Podemos mejorar la consulta a distancia, desarrollar formas de contacto con los pacientes para hacer un seguimiento de los cuidados que necesitan. Debemos alertar a las familias sobre la necesidad de un equilibrio entre el tiempo que los niños pasan ante las pantallas y el tiempo recreativo, al aire libre, con actividad física. A otras instancias corresponde mejorar las condiciones de vida de las comunidades vulnerables.

Los grandes acontecimientos cambian brusca y definitivamente nuestras vidas y ponen a prueba nuestra resiliencia, la capacidad de adaptarnos a modos nuevos, de tener otras metas, sin demasiadas certezas, pero con el convencimiento que es mejor comenzar a construir ese futuro. ■

Dra. Norma Rossato
Editora asociada

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.2>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.2>

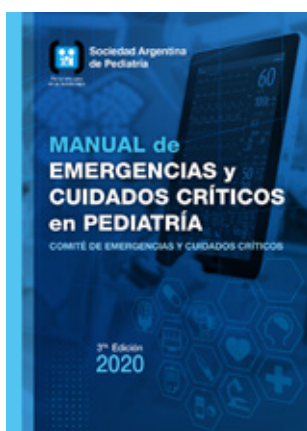
Cómo citar: Rossato N. Dificultades, logros y desafíos para el 2021. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):2-3.

REFERENCIAS

1. Suplemento COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. Octubre 2020;c1-c144.
2. Spec A, Schwartz IS. Balancing Scientific Rigor With Urgency in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(8):ofaa304.
3. Torner N. Collateral effects of Covid-19 pandemic emergency response on worldwide immunizations. *Vacunas*. 2020;21(2):73-5.
4. Rodríguez MS. COVID-19. La pandemia y los chicos. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(5):302-3.
5. Wong CW, Tsai A, Jonas JB, Ohno-Matsui K, et al. Digital Screen Time During COVID-19 Pandemic: Risk for a Further Myopia Boom? *Am J Ophthalmol*. 2020;S0002-9394(20)30392-5. [En prensa].
6. Vain N, Cardigni G, Capra D. La pandemia, el futuro en la salud de los niños y el desarrollo de la pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):378-80.



MANUAL DE EMERGENCIAS Y CUIDADOS CRÍTICOS EN PEDIATRÍA



Esta **3ra. Edición del Manual de Emergencias y Cuidados Críticos en Pediatría**, cuenta con 72 capítulos y más de 1100 páginas. Brinda información útil para hacer frente a los desafíos que se presentan en la práctica habitual. Se actualizaron capítulos anteriores y desarrollaron nuevos temas, principalmente para la nueva especialidad emergentología pediátrica.

El aporte de 166 autores del país y del exterior permitió incorporar nuevos puntos de vista. El resultado es el consenso de numerosas perspectivas cuyo objetivo final es que los lectores puedan incorporar aquellas prácticas que amplíen su capacidad para cuidar a niños con enfermedades graves, agudas y complejas.

Esperamos que disfrute de la lectura y lo motive aún más a desarrollar su profesión.

Difficulties, accomplishments and challenges for 2021

The beginning of a new year for *Archivos Argentinos de Pediatría* brings upon us the reflections about the accomplishments and difficulties of 2020 and the challenges for 2021.

We should start by focusing on difficulties because they have been exceptionally serious. The COVID-19 pandemic changed our lives in a radical and abrupt manner, not only as health care professionals but in every respect.

As editors, we had to learn a new form of working: teleworking. The publication of *Archivos Argentinos de Pediatría* could not be discontinued and, with the available information and communication technologies and greater or smaller levels of training on how to use them, we carried on.

This situation also displayed positive aspects worth noting. We have spent less time commuting to work and more time at home with our families, with more flexible working hours. This denotes the commitment of each of the editorial team members to their tasks. With no fixed hours, every member gave all the necessary time to keep up and maintain the editorial and scientific quality of *Archivos Argentinos de Pediatría*.

Another positive aspect was how the Argentine Society of Pediatrics' task forces responded to the Steering Committee's request to enlighten, each from their specialty, the new theoretical knowledge about this pandemic and the practical issues related to professional practice. Before long, we received a large number of articles that, after an abbreviated editorial process, were published as the COVID-19 Supplement in October 2020.¹

We also had to face a problem common to all scientific journals: a sense of urgency to publish the news on the topic. The rigorous assessment of submitted articles should not be affected by the urgency of disseminating experiences. The quality of scientific knowledge is defined by its methodological bases. Without them, articles may be published without going through the filters and sometimes include misconceptions.² Undoubtedly, we took special care to accelerate the review process of those scientific-quality articles to make them available to the pediatrics community.

At *Archivos Argentinos de Pediatría*, we pointed out the importance of the untoward side effects of how the pandemic is managed. A reduction

in well-child check-ups, delayed care for other conditions, postponed scheduled surgeries, irregular follow-up for children with chronic conditions, and a lower level of compliance with the immunization schedule.^{3,4}

The lack of school education is not restricted to missing classes. School is more than that; it implies socialization, support, and detection of health conditions or a family environment requiring attention. Virtual schooling led children to have longer screen times, with the consequent potential risks involved (sedentary lifestyle, eye disorders).⁵

Across all these problems, an unequal access to resources worsens the damage. Virtual schooling requires technology and family support, which not all children have. Community impoverishment due to the loss of jobs makes them even more vulnerable.⁶ We have developed better hygiene habits; in theory, this should lead to lower respiratory infection transmission, but not everyone has access to drinking water.

This is the difficult scenario where the pandemic is taking place. We were not fully prepared to fight it. Now come the challenges for 2021. What can we do to provide solutions from our positions?

We should provide easier access to the health system to those who need it. This requires management protocols aimed at protecting children and health care providers. We should improve telehealth consultations and develop forms of communication with our patients to provide follow-up to their needs. We should advise families about the need for a balance between the time children spend in front of a screen and their recreational, outdoors, and physical activity time. At a different level, it is also necessary to improve the quality of life of vulnerable communities.

Major events change our lives in a sudden and definite manner and test our resilience, our ability to adapt to new modalities, to have different goals, to live in uncertainty, but convinced that it is better to start building such future.

Norma Rossato, M.D.
Associate Editor

To cite: Rossato N. Difficulties, accomplishments and challenges for 2021. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):2-3.

REFERENCES

1. Suplemento COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. Octubre 2020;c1-c144.
2. Spec A, Schwartz IS. Balancing Scientific Rigor With Urgency in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jul 21;7(8):ofaa304.
3. Torner N. Collateral effects of Covid-19 pandemic emergency response on worldwide immunizations. *Vacunas*. 2020;21(2):73-75.
4. Rodríguez MS. COVID-19. La pandemia y los chicos. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(5):302-303.
5. Wong CW, Tsai A, Jonas JB, Ohno-Matsui K, et al. Digital Screen Time During COVID-19 Pandemic: Risk for a Further Myopia Boom? *Am J Ophthalmol*. 2020 Jul 29:S0002-9394(20)30392-5.
6. Vain N. La pandemia, el futuro en la salud de los niños y el desarrollo de la pediatría. Comentario. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):375-380.

Tormenta de citoquinas y tormenta de información asociadas a COVID-19: consideraciones sobre el síndrome inflamatorio multisistémico en niños

COVID-19-related cytokine and information storm: considerations regarding multisystem inflammatory syndrome in children

El artículo sobre síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado con *coronavirus disease 2019 (COVID-19)* de Taffarel y col., que se publica en este número, en el que se presentan dos casos clínicos, describe la relación entre la infección por COVID y la criticidad en el paciente pediátrico. Si bien, en la población pediátrica, la infección por COVID es de características clínicas leves-moderadas, el síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) debe ser considerado más allá de su baja prevalencia por su gravedad.¹ El conocimiento del SIM basado en las características clínicas, los factores asociados a gravedad y las intervenciones terapéuticas realizadas, como se describe en el artículo, es de importancia vital para el reconocimiento precoz y el tratamiento inmediato. Es por ello por lo que la presentación y revisión bibliográfica que nos ofrecen los autores contribuye ampliamente a nuestra tarea asistencial. Un dato para considerar es que, si bien se trata de pacientes críticos, la tasa de mortalidad es baja, a la que también se hace referencia en el artículo.

La información abrumadora del COVID y del síndrome en cuestión (SIM) nos lleva a reflexionar sobre diferentes aspectos que, a nuestro entender, deben ser mencionados para evitar confusión. En este sentido, el primero para considerar es la relación entre la entidad (SIM) y las características clínicas que comparte con la enfermedad de Kawasaki (EK).²

Reportes europeos han mencionado un incremento de hasta 30 veces de la incidencia de EK en la misma época estacional en relación con los datos históricos (prepandemia).³ Estos pacientes con EK (que cumplen con los criterios diagnósticos) no presentaban diferencias con las características ampliamente conocidas de la EK. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes de mayor edad (> 5 años), manifestaciones más frecuentes gastrointestinales, neurológicas, miocarditis, falla hemodinámica y en cuanto al laboratorio (linfopenia, plaquetopenia, ferritina aumentada) que se han asociado a cuadros de mayor gravedad, considerados EK atípica.^{4,5}

Aquellos pacientes con EK pertenecientes al subgrupo con las características descritas son más propensos a desarrollar síndrome *shock* Kawasaki (alrededor de un 10 % desarrollarán SSK) o presentar un fenotipo similar al síndrome de *shock* tóxico.⁶ Estas dos últimas entidades mencionadas comparten características clínicas y bioquímicas con el SIM. Además, el 25 % de los pacientes definidos como SIM pueden cumplir criterios diagnósticos de EK, aunque otras series demuestran hasta un 50 % de pacientes con SIM que cumplen criterios de EK. Se podría hipotetizar que la raza, la etnia y la epigenética jugarían un rol en la relación virus-huésped que desarrollará un fenotipo u otro.

No se conoce la causa de estos cuadros graves, aunque se mencionan algunas hipótesis en la bibliografía en relación con la fisiopatología. La puesta en marcha del sistema inmune en presencia de un antígeno inicia un proceso de activación que comienza con la presentación antigénica por las células presentadoras de antígeno (CPA) a las células CD8+ y NK, lo que genera inflamación con liberación de citoquinas y quemoquinas, y activa el sistema inmune innato en primer lugar y luego el adaptativo. Pero, en diversas situaciones en las que podrían existir mecanismos virales de evasión de la respuesta inmunitaria, se origina una pérdida del equilibrio con tendencia a la desregulación inmune, lo que genera persistencia antigénica por falta de *clearance* viral, exageración de la respuesta inmune frente al estímulo y persistencia de células inflamatorias con la consiguiente liberación de citoquinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*; *TNF*, por sus siglas en inglés) alfa, interferón gama, interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) e interleuquina 18 (IL-18), entre otras.

La perpetuación de estas, se ve también acompañada de la acción de macrófagos activados que retroalimentan la respuesta bajo la generación de proteína inflamatoria de los macrófagos 1 beta (*macrophage inflammatory protein-1*; *MIP-1 Beta*, por sus siglas en inglés).⁷ Se produce, así,

la llamada tormenta de citoquinas, considerada una reminiscencia de la linfocitosis hemofagocítica hereditaria (HLH) y síndrome de activación macrófagica (SAM) u otros considerados bajo el paraguas de síndromes de tormentas de citoquinas, entre los que también se incluyen síndrome de *distress* respiratorio agudo, aquellos relacionados con malignidad, con infecciones, como virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus; EBV*, por sus siglas en inglés), influenza, y se incorpora actualmente COVID como un nuevo agente infeccioso capaz de gatillar la tormenta mencionada.⁸

Otro aspecto para tener presente es la relación temporal entre la infección y el desarrollo de SIM. Como describe el artículo de Taffarel y col., la evidencia de infección pasada con un intervalo de entre 2 y 6 semanas es el dato más encontrado en la bibliografía. La evidencia de infección presente o pasada (reactiva) sería otro aspecto para tener en cuenta en la toma de decisiones terapéuticas.

Hasta la fecha no hay datos relevantes sobre la predisposición de ciertas condiciones o patologías de base en pediatría, que permitan o faciliten el desarrollo de SIM. En cuanto a la criticidad, alrededor del 40 % de los pacientes fueron admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); el tiempo medio de estadía fue de 5 días; el 80 % de los pacientes presentaban más de dos órganos de choque afectados, lo que hacía recordar el *shock* séptico y su manejo inicial a cargo de personal de salud especializado en el paciente crítico.⁶⁻⁹

La evidencia de tratamiento es de muy baja calidad limitada a reportes de casos, consensos o guías de expertos, lo cual no permite establecer opinión sobre la efectividad y la seguridad. De todas maneras, ante la falta de evidencia directa y estudios controlados, y teniendo en cuenta la similitud con enfermedades conocidas en las que ya se ha establecido la eficacia de ciertos tratamientos, se considera el uso de gammaglobulina endovenosa (GGEV), corticoides y agentes biológicos en el marco de decisiones compartidas por un equipo interdisciplinario de atención del paciente grave con SIM.¹⁰

El conocimiento y el reconocimiento de la entidad, como la conformación de equipos de atención para tomar decisiones y elaborar guías en nuestro medio o adaptar aquellas ya existentes,

son los puntos claves del trabajo que permitirá que todo niño grave con diagnóstico de SIM reciba la mejor calidad de atención que, como pediatras, podemos brindarles. ■

Dra. María M. Katsicas,
Reumatóloga pediatra,

Servicio de Inmunología y Reumatología,
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.4>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.4>

Cómo citar: Katsicas MM. Tormenta de citoquinas y tormenta de información asociadas a COVID-19: consideraciones sobre el síndrome inflamatorio multisistémico en niños. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1): 4-5.

REFERENCIAS

- 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.
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-8.
- Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa -COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):999-1006.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-69.
- Dallan C, Romano F, Siebert J, Politi S, et al. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc health*. 2020;4(7):e21-3.
- Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:25-32.
- Henderson L, Canna S, Schukert G, Volpi S, et al. On the alert for cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(7):1059-63.
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Matthew E, et al. COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074-80.
- 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. [Consulta: 14 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>.

COVID-19-related cytokine and information storm: considerations regarding multisystem inflammatory syndrome in children

The article on coronavirus disease 2019 (COVID-19) related multisystem inflammatory syndrome in children reporting two clinical cases, published in this issue by Taffarel et al., describes the association of COVID-19 infection and critical disease in pediatric patients. In children, clinical manifestations of COVID-19 infection are usually mild to moderate; however, notwithstanding its low prevalence, multisystem inflammatory syndrome (MIS) should be taken into account due to its severity.¹ Further knowledge regarding MIS based on clinical features, severity-associated factors, and therapeutic interventions, as described in the article, is essential for timely diagnosis and early treatment. Therefore, the case reports and literature review provided by the authors are extremely helpful in our daily clinical practice. Interestingly, as mentioned in the study, although these patients are critically ill, mortality rate is low.

The overwhelming information on COVID-19 and the syndrome considered here (MIS) has led us to reflect on different aspects that, according to our understanding, should be mentioned in order to avoid possible confusion. In this regard, the first consideration is the relation between MIS and the clinical characteristics it has in common with Kawasaki disease (KD).²

European studies have reported a 30-fold increased incidence of KD compared to historical (pre-pandemic) data from the same time of year.³ These patients with KD (who meet the diagnostic criteria) did not present with features that were different from those widely known for KD. Nevertheless, there is a subgroup of older patients (>5 years) with more frequent gastrointestinal and neurological manifestations, myocarditis, hemodynamic failure, and abnormalities on laboratory tests (lymphopenia, thrombocytopenia, increased ferritin levels) associated with a more severe presentation, termed atypical KD.^{4,5} This subgroup of patients with KD is more likely to develop Kawasaki shock syndrome (approximately 10 % will develop KSS) or a phenotype similar to toxic shock syndrome.⁶ These two conditions share clinical and biochemical features with MIS. In addition, 25 % of patients defined as having MIS may meet the

diagnostic criteria for KD, although in some series up to 50 % of patients with MIS were shown to meet these criteria. It may be hypothesized that race, ethnicity, and epigenetics play a role in the virus-host interaction leading to the development of one phenotype or the other.

The cause of such severe presentations is unknown; however, some studies suggest involvement of the pathophysiology. Activation of the immune system by the presence of an antigen initiates a process that starts with antigen presentation by antigen-presenting cells (APC) to CD8+ and NK cells that produce inflammation through cytokine and chemokine secretion activating the innate immune system and subsequently the adaptive immune system. Nevertheless, when viral mechanisms of immune evasion are involved, a loss of balance may lead to immune dysregulation resulting in the persistence of antigens due to a lack of viral clearance, an exaggerated immune response to the stimulus, and persistent inflammatory cells producing proinflammatory cytokines, including tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interferon-gamma, interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), and interleukin 18 (IL-18), among others.

Perpetuation of this event is accompanied by the activation of macrophages that provide feedback to the response by producing the macrophage inflammatory protein (MIP)-1 beta.⁷ Altogether, this leads to the so-called cytokine storm, reminiscent of conditions such as familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) and macrophage activation syndrome (MAS) or others gathered under the umbrella term "cytokine storm syndrome", including acute respiratory distress syndrome, malignancy-associated syndromes, and infections, such as Epstein-Barr virus (EBV) and influenza and, currently, COVID-19 as a new infectious agent capable of triggering such a cytokine storm.⁸

Another aspect to take into account is the temporal relationship between the infection and the development of MIS. As described in the study by Taffarel et al., a history of infection within the previous 2-6 weeks is commonly found in the literature. Evidence of a current or past reactive infection should therefore also be

considered in the therapeutic decision-making.

To date, there are no relevant data on underlying pediatric conditions or diseases that would predispose to or facilitate the development of MIS. As to severity, approximately 40 % of the patients were admitted to the intensive care unit (ICU); the mean length of hospital stay was 5 days; and in 80 % of the patients shock involved more than two organs, similar to septic shock and thus suggesting the need for initial management of critically ill patients by specialized healthcare professionals.⁶⁻⁹

Only low-level evidence is available on treatment, consisting of case reports, consensus statements, and expert guidelines; therefore, no conclusions can be drawn regarding effectiveness and safety. Nevertheless, given the lack of robust evidence and controlled studies and considering similarity to well-known diseases in which efficacy of certain treatments has been demonstrated, the use of intravenous gammaglobulin (IVGG), corticosteroids, and biological agents should be evaluated in the process of decision-making in the interdisciplinary team managing critically ill patients with MIS.¹⁰

Further knowledge on and awareness of this disease as well as the creation of specialized teams in charge of decision-making and the development of guidelines (or adaptation of existing ones) to be used in our setting are key points that will allow for improved quality of care for critically ill children with MIS by pediatricians.

*María M. Katsicas, M.D.
Pediatric Rheumatologist*

Department of Immunology and Rheumatology,
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

To cite: Katsicas MM. COVID-19-related cytokine and information storm: considerations regarding multisystem inflammatory syndrome in children. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):4-5.

REFERENCES

1. 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.
2. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020; 369:m2094.
3. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10239):1771-8.
4. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(8):999-1006.
5. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324(3):259-69.
6. Dallan C, Romano F, Siebert J, Politi S, et al. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc health*. 2020; 4(7):e21-3.
7. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 53:25-32.
8. Henderson L, Canna S, Schukert G, Volpi S, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(7):1059-63.
9. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Matthew E, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(32):1074-80.
10. 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. [Accessed on: September 14th, 2020]. Available at: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>.

Consumo de alcohol durante el embarazo

Alcohol consumption during pregnancy

En la historia de la humanidad, el problema de los efectos nocivos del consumo de alcohol en la mujer embarazada ha sido reconocido en diversas ocasiones. El mismo Aristóteles, en el siglo IV a.C., alertaba sobre estos: "Las mujeres que beben alcohol suelen tener hijos taciturnos y lánguidos...". Durante la epidemia, con el consumo de *gin* en Londres, en 1700, se observó un marcado incremento de la mortalidad fetal e infantil y de neonatos que nacían débiles e hipotónicos.

Sin embargo, las primeras descripciones médicas publicadas de los efectos de la exposición prenatal al alcohol (EPA) se deben a dos pediatras franceses, Jacqueline Rouquette (1957) y Paul Lemoine (1968).¹ A pesar de esto, la mayoría de los artículos sobre el tema mencionan a Smith y Jones como quienes describieron y definieron por primera vez, en 1973, el "síndrome de alcohol fetal" (SAF).²

Esta definición no ha variado sustancialmente hasta la actualidad y abarca 3 aspectos típicos, a saber: dismorfias craneofaciales características, trastornos en el crecimiento pre- y posnatal, y alteraciones del neurodesarrollo y la conducta. Desde ese momento y hasta el presente, se han publicado alrededor de 17 000 trabajos científicos que han colaborado en establecer un amplio rango de efectos dependientes de las dosis de alcohol durante el embarazo. A este amplio rango de efectos físicos, neurocognitivos y conductuales relacionados con la EPA se lo ha denominado "espectro de desórdenes fetales del alcohol" (EDFA). El SAF representaría el extremo más grave del EDFA.¹⁻³

Se considera que el EDFA es un importante problema de salud pública a nivel mundial, muy poco incluido en la planificación de las políticas sanitarias, en la formación de salud de pre- y posgrado, y en la práctica médico-asistencial de nuestro país. Específicamente, en perinatología y pediatría, es una situación poco reconocida y diagnosticada, a pesar de que de su detección e intervención oportuna depende la calidad de vida de estos niños y su familia. Actualmente, representa la principal causa congénita prevenible de discapacidad intelectual en el mundo occidental.⁴

En el año 2010, el Dr. Sergio Evrard realizó una excelente revisión sobre el tema en *Archivos*

Argentinos de Pediatría al exponer las características propias del SAF y del EDFA.¹ En este trabajo, se describieron en profundidad los requisitos básicos para el diagnóstico de cada una de las entidades mencionadas. Estos criterios han sido refinados en publicaciones posteriores, en los que se aclara que es suficiente la corroboración de la tríada compuesta por dimorfismos craneofaciales específicos, retraso en el crecimiento y desórdenes mentales que impactan, fundamentalmente, sobre las funciones ejecutivas² para definir el SAF.³

Distintos estudios nacionales han demostrado que los adolescentes comienzan a consumir alcohol en edades tempranas (el 80 % antes de los 15 años) y que los patrones de consumo se han igualado entre los hombres y las mujeres. Si se calcula que el 45 % de los embarazos no son planeados y que entre un 15 % y un 25 % de las mujeres tienen consumos episódicos excesivos o *binge drinking*, el cual implica beber más de 4 tragos estándares en una ocasión (trago estándar: 14 g de alcohol, equivalente a un vaso de cerveza, una copa de vino o 1 medida de bebida blanca),^{3,5} se infiere que un porcentaje significativo de gestantes expondrán al feto a cantidades significativas de etanol antes de reconocer su estado de embarazo.

Un importante estudio realizado en la provincia de Santa Fe en 614 mujeres reveló que el 75,2 % había consumido, al menos, un trago de alcohol y que el 15,1 % reconoció haber tenido un evento de consumo episódico excesivo durante la gestación. Asimismo, menos de la mitad de las mujeres suspendió el consumo de alcohol durante el embarazo, aunque la mayoría expresó que lo había disminuido.⁵

En el Servicio de Neonatología del Hospital Misericordia, junto con un grupo de investigadores del Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra, se desarrolló un estudio clínico sobre los diversos efectos fisiológicos de la exposición a dosis no teratogénicas de alcohol durante la gestación,⁶ en continuidad con una serie de experimentos preclínicos realizados sobre el tema.⁷ En este estudio, se establecieron, a través de entrevistas exhaustivas, 3 categorías de EPA: sin consumo o infrecuente, moderado, excesivo y/o *binge*. Los neonatos fueron estimulados con el aroma de escasas cantidades de alcohol y con el

aroma a limón (olor nuevo), mientras eran evaluados en términos de respuestas fisiológicas y comportamentales. Lo interesante de este estudio fue que los recién nacidos hijos de madres con consumo *binge* exhibieron depresión respiratoria y conductas emocionales indicativas de reconocimiento y afinidad hacia la droga, específicamente, cuando eran estimulados con el olor a alcohol, al que fueron expuestos durante la vida fetal.⁶

Asimismo, diversos estudios epidemiológicos han observado que la EPA es un factor de riesgo del síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL).⁸ Como información secundaria del estudio de Anunziata y col. (2020), se observó una ausencia de registro de consumo de drogas legales o ilegales durante el embarazo en las historias clínicas de las madres, lo que evidenció la necesidad de realizar una entrevista dirigida para obtener esta información.⁹ El Dr. W. Hay, ex presidente de la Academia Americana de Pediatría, resaltó la necesidad de investigar formas menos consideradas de programación fetal o *fetal programming*, que incluían la exposición *in utero* al alcohol y otras sustancias adictivas, que alteraban posteriormente el desarrollo y la integridad del individuo.¹⁰

En el año 2018, la Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina (SEDRONAR) lanzó una campaña con el lema "Si hay bebé, no bebas", que alertaba que no había cantidades seguras de consumo de alcohol durante el embarazo (véase <https://www.youtube.com/watch?v=mgMc0JrXYfc>). Es importante que existan políticas públicas que encaren este problema de manera integral, enfocadas en la prevención comunitaria, en la investigación local y en la capacitación de los equipos de salud. Se cuenta con una serie de herramientas para detectar estos trastornos, que tienen un alto costo sanitario, económico, educativo, individual y social. Es fundamental el trabajo conjunto intersectorial entre salud, educación e investigación y la motivación del equipo de salud perinatal/pediátrico para trabajar activamente en esta problemática. ■

Mgtr. Luis A. Ahumada^a,
Lic. Florencia Anunziata^b y
Dr. Juan C. Molina^b

- a. Hospital Misericordia Nuevo Siglo, Córdoba, Argentina.
- b. Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra, Córdoba, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.6>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.6>

Cómo citar: Ahumada LA, Anunziata F, Molina JC. Consumo de alcohol durante el embarazo. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):6-7.

REFERENCIAS

1. Evrard SG. Diagnostic Criteria for Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Buenos Aires; 2010. <http://www.fondation-paul-parquet.com/>
2. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2016; 138(2):e20154256.
3. Williams JF, Smith VC, Committee on substance abuse. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2015; 136(5):e1395-406.
4. Tsang TW, Elliott EJ. High global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome indicates need for urgent action. *Lancet Glob Health*. 2017; 5(3):e232-3.
5. López MB, Filiperti VA, Cremonte M. Consumo de alcohol antes y durante la gestación en Argentina: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Panam Salud Pública*. 2015; 37(4/5):211-7.
6. Anunziata F, Macchione AF, Mitrano AS, D'aloisio G, et al. Respiratory and emotional reactivity to ethanol odor in human neonates is dependent upon maternal drinking patterns during pregnancy. *Drug Alcohol Depend*. 2020; 213:108100.
7. Miranda-Morales RS, D'aloisio G, Anunziata F, Abate P, et al. Fetal Alcohol Programming of Subsequent Alcohol Affinity: A Review Based on Preclinical, Clinical and Epidemiological Studies. *Front Behav Neurosci*. 2020; 14:33.
8. Bailey BA, Sokol RJ. Prenatal alcohol exposure and miscarriage, stillbirth, preterm delivery, and sudden infant death syndrome. *Alcohol Res Health*. 2011; 34(1):86-91.
9. Jones TB, Bailey BA, Sokol RJ. Alcohol use in pregnancy: Insights in screening and intervention for the clinician. *Clin Obstet Gynecol*. 2013; 56(1):114-23.
10. Hay WW Jr. American Pediatric Society presidential address 2008: research in early life - benefit and promise. *Pediatr Res*. 2009; 65(1):117-22.

La práctica del porteo y sus peligros inadvertidos

Babywearing practice and unnoticed danger

INTRODUCCIÓN

El porteo es un sistema de transporte que asegura un contacto constante entre el niño (ubicado de manera vertical) y el adulto, que le permite a este circular con sus manos libres. Existe gran variedad de portabebés: fulares, bandoleras, arneses y mochilas.

El porteo se popularizó de modo exponencial a través de las redes sociales. Se conformaron grupos de padres vinculados por el interés en este tema y surgieron programas destinados a la formación de asesores en porteo. Esta práctica, promocionada como parte de un proceso de vinculación de la díada madre-hijo, puede convertirse en un drama mayúsculo como consecuencia de la sofocación posicional o la aspiración de leche si el niño es amamantado durante el porteo.¹

La Comisión de Protección al Consumidor en Estados Unidos de América informó un total de 14 muertes atribuidas a portabebés durante un período de 20 años (1990-2010), 12 de ellas en menores de 4 meses.² Más recientemente, una publicación europea dio cuenta de 19 casos ocurridos a lo largo de 6 años en Francia y Bélgica, la mayoría también en menores de 4 meses.³

Vulnerabilidad en el portabebés

La macrocefalia relativa de los recién nacidos y la hipotonía propia de los prematuros y de los niños de bajo peso los coloca en una situación de peligro. El riesgo del porteo se explica por tres potenciales mecanismos de sofocación posicional: 1) compresión de la nariz y la boca contra el cuerpo del adulto; 2) flexión de la cabeza sobre el tronco, que ubica la mandíbula en una posición posterior y la lengua sobre el paladar blando, que impide la entrada de aire por obstrucción de la faringe posterior;⁴ 3) riesgo de asfixia por aplicación del rostro contra la tela del dispositivo. Estos tres mecanismos se pueden potenciar cuando la vía aérea superior presenta un inadecuado tamaño, como, por ejemplo, en los niños que tienen micrognatia, que es frecuentemente familiar.

Amamantar es la actividad de mayor riesgo asociada al porteo, porque los bebés permanecen bajos en altura y sus vías respiratorias no quedan tan fácilmente visibles, por lo cual pueden sufrir asfixia postural, atragantarse o aspirar leche. Los niños con catarros de las vías aéreas pueden presentar hipoxia intermitente y/o

apneas obstructivas.⁵ Este escenario hipóxico puede contribuir a enlentecer los mecanismos fisiológicos de protección, es decir, los despertares y la autorresucitación.⁶

Además, los niños con cuadros respiratorios presentan dificultad para conciliar el sueño,⁷ que tienden a recuperar mientras son transportados mediante estos sistemas. Este sueño de recuperación es profundo y necesita de mayores umbrales de estímulo para el despertar.

Vulnerabilidad de la verticalización precoz

El recién nacido y/o lactante pequeño no sostiene la cabeza en posición vertical; tiende a hiperextenderla y/o hiperflexionarla. Este bamboleo de la cabeza es percibido como una pérdida de equilibrio y del plano de la visión. Como defensa, el bebé crisper los hombros y aplica los brazos contra el cuerpo para fijar la cabeza; todo esto, a costa de una hipertonia, que se traduce en malestar e irritabilidad. En definitiva, implica una sobreadaptación, dado que la maduración que permite el sostén de la cabeza aún no se ha producido.⁸

La verticalidad es un desafío a la fuerza de gravedad. El hombre ha encontrado su modo de adaptarse hasta convertirse en bípedo elaborando sistemas sinérgicos de coordinación muscular, tónicos, para asegurarse esa verticalidad, sinergias que han evolucionado a lo largo de decenas de milenios. Se trata de un proceso de alejamiento del plano de apoyo, manteniendo la distancia necesaria entre las vértebras y el control del equilibrio tanto en reposo como en movimiento. La construcción de esas sinergias se lleva a cabo a través de la propia experiencia del sujeto, enfrentado a la gravedad.

En posición vertical, la forma de la espalda del lactante es una gran curva cifótica. Se observa claramente en el bebé que aún no se sienta por sí mismo y ha sido sentado. Se debe a que todavía no se han organizado las sinergias entre los músculos que sostienen la columna vertebral: recto del abdomen, isquio-peroneo-tibial, glúteo, lumbar, psoas ilíaco.

Cuando se alcanza la bipedestación, ya han aparecido las curvas anteroposteriores de la columna que compensan el peso de los distintos segmentos corporales: lordosis cervical y lumbar, cifosis dorsal y sacrococcígea. El tono muscular de adaptación a la gravedad, dependiente de la sensibilidad laberíntica a todo lo largo

del desarrollo, se va modificando a través de coordinaciones globales, tomando en cuenta todas las partes del cuerpo al mismo tiempo. Colocar a un bebé en posturas que aún no ha alcanzado por sí mismo es privarlo de ese sistema sinérgico de coordinación otorgado por la naturaleza.⁹

Apego o pegoteo

El contacto permanente con el cuerpo del adulto no constituye una necesidad del bebé. El vínculo de apego da cuenta de la relación profunda y personalísima entre un bebé y su madre o adulto cuidador, que le permite a aquel satisfacer sus necesidades y calmar sus angustias, y que le provee seguridad afectiva. Se construye, en especial, durante los cuidados personales, momentos privilegiados de comunicación en la día.

El contacto permanente impediría al bebé moverse en libertad y desplegar sus iniciativas. Apego y pegoteo implican situaciones diferentes. Además, a lo largo del desarrollo, se da un juego contradictorio entre apego y exploración, con una base afectiva segura que permite el despliegue de la exploración. Mientras el adulto genera las condiciones favorables (espacio seguro, objetos pertinentes, seguridad postural), el niño va descubriendo el mundo y formulándose hipótesis sobre sus leyes. En esos momentos, no se requiere la presencia constante del adulto; basta con su papel de garante a cierta distancia.¹⁰

Con la evidencia disponible al momento actual, se recomienda lo siguiente:

- Los asientos de seguridad para el automóvil, cochecitos y los diferentes tipos de portabebés no se recomiendan para el sueño en el hogar.
- Posición en el portabebés boca arriba con la espalda apoyada y evitando que la cara se apoye contra el cuerpo del adulto.
- La cara debe estar siempre descubierta y al aire.
- No alimentar al niño mientras se lo transporta en el portabebés y respetar un lapso posprandial.

CONCLUSIONES

En el caso de elegir este tipo de dispositivo de traslado, se debe advertir a los padres acerca del peligro de su uso en niños menores de 4 meses y en niños con factores de riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL): prematuridad, bajo peso al nacer, enfermedad respiratoria intercurrente. Tanto desde el punto de vista de la seguridad como desde el objetivo de favorecer un desarrollo saludable, el dispositivo más adecuado debe cumplir los siguientes requisitos:

que la espalda del niño se encuentre apoyada en un plano horizontal y que la cara sea visible para comprobar que la nariz y la boca se hallan libres. La modalidad de porteo que consiste en una tela amplia, doblada en forma triangular y colocada en bandolera pareciera respetar la postura fisiológica y evitar el riesgo de asfixia. ■

Dr. Alejandro Jenik

Médico asociado al Departamento de Pediatría y Neonatología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
jenik@hospitalitaliano.org.ar.

Dra. Estela Grad

Grupo de Trabajo en Trastornos del Sueño y Muerte Súbita Inesperada del Lactante.
Comité de Pediatría Social.
Sociedad Argentina de Pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.8>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.8>

Cómo citar: Jenik A, Grad E. La práctica del porteo y sus peligros inadvertidos. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):8-9.

REFERENCIAS

1. Batra EK, Midgett JD, Moon RY. Hazards Associated with Sitting and Carrying Devices for Children Two Years and Younger. *J Pediatr*. 2015;167(1):183-7.
2. Consumer Product Safety Commission (USA). Infant deaths prompt CPSC warning about sling carriers for babies. [Consulta: 8 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.cpsc.gov/content/infant-deaths-prompt-cpsc-warning-about-sling-carriers-for-babies>.
3. Bergounioux J, Madre C, Crucis-Armengaux A, Briand-Huchet E, et al. Sudden deaths in adult-worn baby carriers: 19 cases. *Eur J Pediatr*. 2015;174(12):1665-70.
4. Tonkin SL, Vogel S, Bennet L, Gunn AJ. Positional upper airways narrowing and an apparent life threatening event. *N Z Med J*. 2002;115(1152):193-4.
5. Serebrovskaya T, Xi L. Intermittent hypoxia in childhood: the harmful consequences versus potential benefits of therapeutic uses. *Front Pediatr*. 2015;3:44.
6. Ramirez JM, Ramirez SC, Anderson TM. Sudden Infant Death Syndrome, Sleep, and the Physiology and Pathophysiology of the Respiratory Network. In Duncan JR, Byard RW (Eds.). *SIDS Sudden Infant and Early Childhood Death: The Past, the Present and the Future*. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2018. [Consulta: 8 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513387/>.
7. Simpson JM. Infant stress and sleep deprivation as an aetiological basis for the sudden infant death syndrome. *Early Hum Dev*. 200;61(1):1-43.
8. Falk J. Mirar al niño. La Escala de Desarrollo del Instituto Pikler (Lóczy). Buenos Aires: Ariana; 1997.
9. Szanto Feder A. Una mirada adulta sobre el niño en acción: el sentido del movimiento en la protoinfancia. Buenos Aires: Ediciones Cinco; 2014.
10. Chokler MH. Los organizadores del desarrollo psicomotor. Buenos Aires: Paidós; 1997.

Alcohol consumption during pregnancy

Looking at the history of humankind, the harmful effects caused by alcohol use among pregnant women is a problem recognized in several instances. Aristotle himself, in the 4th century BC, warned about them: "Drunken women most often bring forth children like unto themselves, morose and languid...". During the epidemic in 1700, with gin consumption in London, fetal, newborn, and infant mortality increased sharply among floppy and hypotonic cases.

However, the early medical descriptions published regarding the effects of prenatal exposure to alcohol (PEA) were the work of two French pediatricians, Jacqueline Rouquette (1957) and Paul Lemoine (1968).¹ In spite of this, most articles about this topic mention Smith and Jones as those who first described and defined, in 1973, "fetal alcohol syndrome" (FAS).²

To date, this definition has not significantly changed and encompasses three typical aspects: characteristic facial features, pre- and post-natal growth deficiencies, and neurodevelopmental and behavioral alterations. Since then and so far, approximately 17 000 scientific articles have been published that have helped to establish a broad range of effects that depend on alcohol doses consumed during pregnancy. Such broad range of physical, neurocognitive, and behavioral effects related to PEA has been referred to as "fetal alcohol spectrum disorder" (FASD). FAS is the most severe presentation of FASD.¹⁻³

FASD is considered a major public health problem worldwide that has been barely included in health policy planning, pre- and postgraduate training, and medical practice in our country. Specifically, in perinatology and pediatrics, it is little recognized and diagnosed although a child's and their family's quality of life depends on its detection and a timely intervention. FASD currently represents the leading preventable congenital cause of intellectual disability in the Western world.⁴

In 2010, Sergio Evrard, M.D., did an excellent review on this subject published in *Archivos Argentinos de Pediatría* by describing the characteristics typical of FAS and FASD.¹ This article provides details about the basic requirements for the diagnosis of both of the above-mentioned conditions. The criteria have been refined in subsequent publications, which

clarify that it is enough to corroborate the triad of specific craniofacial dysmorphisms, delayed growth, and mental disorders that mainly affect executive functions,² to define FAS.³

Different national studies have demonstrated that adolescents start using alcohol at an early age (80 % before 15 years of age) and that consumption patterns between men and women are now the same. Considering that 45 % of pregnancies are not planned and that between 15 % and 25% of women have binge drinking episodes, which means drinking more than 4 standard drinks on the same occasion (standard drink: 14 g of alcohol, equivalent to one glass of beer, one glass of wine or one measure of distilled spirits),^{3,5} it is inferred that a significant percentage of pregnant women will expose their fetuses to significant amounts of ethanol before knowing they are pregnant.

An important study done in the province of Santa Fe with 614 women showed that 75.2 % had consumed at least one alcohol drink and that 15.1 % admitted that they had a binge drinking episode during gestation. In addition, less than half of women discontinued alcohol use during pregnancy, although most stated that they had reduced it.⁵

The Division of Neonatology of Hospital Misericordia, together with a group of investigators from Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra, carried out a clinical study about the different physiological effects of exposure to non-teratogenic doses of alcohol during pregnancy,⁶ as a continuation of a series of preclinical experiments on this topic.⁷ This study established, using comprehensive interviews, three PEA categories: no or uncommon consumption, moderate consumption, or binge consumption. Newborn infants were stimulated with the smell of little amounts of alcohol and of lemon (new smell), while their physiological and behavioral responses were assessed. A finding of interest of this study was that newborns whose mothers had had binge consumption episodes showed respiratory depression and emotional behaviors indicative of alcohol odor recognition and affinity towards the sensory cue of the drug.⁶

In addition, several epidemiological studies have observed that PEA is a risk factor for sudden infant death syndrome (SIDS).⁸ As secondary

information of the study by Anunziata et al. (2020), it was observed that there was no registration of legal or illegal drug use during pregnancy in the mothers' medical records, which evidenced the need to conduct guided interviews to collect such information.⁹ W. Hay, M.D. and former President of the American Academy of Pediatrics, highlighted the need to investigate less common fetal programming concepts, including *in utero* exposure to alcohol and addictive substances, which subsequently affected an individual's development and integrity.¹⁰

In 2018, the Secretariat of Comprehensive Drug Policies of Argentina (Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina, SEDRONAR) launched a campaign with the slogan "If there is a baby, don't drink" to warn that there was no alcohol amount considered safe during pregnancy (see <https://www.youtube.com/watch?v=mgMc0JrXYfc>). It is important to have public policies that address this problem in a comprehensive manner, focused on community prevention, local research, and health care team training. Some instruments are available to detect these disorders, but they have a high health, financial, educational, individual, and social cost. An active approach to this problem calls for an intersectoral joint effort among the health, education, and research fields and the motivation of the perinatal health and pediatric team.

Luis A. Ahumada, M.D., Master,^a
 Florencia Anunziata, B.S.,^b and
 Juan C. Molina, Ph.D.^b

a. Hospital Misericordia Nuevo Siglo, Córdoba, Argentina.

b. Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra, Córdoba, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.6>

To cite: Ahumada LA, Anunziata F, Molina JC. Alcohol consumption during pregnancy. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):6-7.

REFERENCES

1. Evrard SG. Diagnostic Criteria for Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Buenos Aires; 2010. <http://www.fondation-paul-parquet.com/>
2. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2016; 138(2):e20154256.
3. Williams JF, Smith VC, Committee on substance abuse. Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2015; 136(5):e1395-406.
4. Tsang TW, Elliott EJ. High global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome indicates need for urgent action. *Lancet Glob Health*. 2017; 5(3):e232-3.
5. López MB, Filiperti VA, Cremonte M. Consumo de alcohol antes y durante la gestación en Argentina: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Panam Salud Pública*. 2015; 37(4/5):211-7.
6. Anunziata F, Macchione AF, Mitrano AS, D'aloisio G, et al. Respiratory and emotional reactivity to ethanol odor in human neonates is dependent upon maternal drinking patterns during pregnancy. *Drug Alcohol Depend*. 2020; 213:108100.
7. Miranda-Morales RS, D'aloisio G, Anunziata F, Abate P, et al. Fetal Alcohol Programming of Subsequent Alcohol Affinity: A Review Based on Preclinical, Clinical and Epidemiological Studies. *Front Behav Neurosci*. 2020; 14:33.
8. Bailey BA, Sokol RJ. Prenatal alcohol exposure and miscarriage, stillbirth, preterm delivery, and sudden infant death syndrome. *Alcohol Res Health*. 2011; 34(1):86-91.
9. Jones TB, Bailey BA, Sokol RJ. Alcohol use in pregnancy: Insights in screening and intervention for the clinician. *Clin Obstet Gynecol*. 2013; 56(1):114-23.
10. Hay WW Jr. American Pediatric Society presidential address 2008: research in early life - benefit and promise. *Pediatr Res*. 2009; 65(1):117-22.

Babywearing practice and unnoticed danger

INTRODUCTION

Babywearing is the practice of carrying a baby that ensures an ongoing contact between the baby (in a vertical position) and the adult, allowing the wearer to have two free hands. There are many different baby carriers: wraps, ring slings, soft-structured (or buckle) carriers, and backpacks.

Babywearing became exponentially popular thanks to social media. Parents with a common interest in this topic got together, and programs aimed at training babywearing coaches emerged. This practice, promoted as part of a mother-child dyad bonding process, may turn into a major tragedy as a result of positional asphyxia or milk aspiration if the baby is breastfeeding during babywearing.¹

The United States Consumer Product Safety Commission (CPSC) reported a total of 14 deaths attributed to sling carriers in a 20-year period (1990-2010), 12 of them in infants younger than 4 months.² More recently, a European publication reported 19 cases over a 6-year period in France and Belgium, most also in infants younger than 4 months.³

Vulnerabilities of baby carriers

Relative macrocephaly in newborn infants and hypotonia typical of preterm newborn infants and underweight children puts them in danger. The risk of babywearing encompasses three potential positional asphyxia mechanisms: 1) crushing of the baby's nose and mouth against the wearer's body; 2) head flexion against the trunk, leaving the jaw in a posterior position and the tongue touching the soft palate, thus causing air obstruction in the posterior pharynx;⁴ 3) risk for asphyxia due to having the face against the cloth. These three mechanisms may be worse when the size of the upper airways is inadequate, as in the case of children with micrognathia, which is often familial.

Breastfeeding is the riskiest activity associated with babywearing because the baby remains at a lower height and the airways are not so easily visible, so they may suffer positional asphyxia, choking, or milk aspiration. Children with a cold may have intermittent hypoxia and/or obstructive apnea.⁵ Such hypoxic scenario may contribute to slow physiological protective mechanisms, i.e., awakening and autoresuscitation.⁶

In addition, children with respiratory conditions may have trouble falling asleep⁷ and tend to catch up while being carried in these devices. Such catch-up sleep is deep and requires a higher stimulus threshold for arousal.

Vulnerabilities of early verticalization

Newborn babies and/or young infants cannot hold their head in a vertical position and tend to neck hyperextension and/or hyperflexion. Such head swaying is perceived as a loss of balance and visual plane. As a defense, the baby raises the shoulders and presses the arms against the body to fix the head; this is done at the expense of hypertonia, which translates into discomfort and irritability. In the end, it implies over-adaptation because the maturity required to hold the head has not developed yet.⁸

Verticality defies gravity. Humans found a way of adapting until walking on two legs by developing synergistic mechanisms of muscle and tone coordination to ensure such erectness, and such synergy evolved over dozens of thousands of years. This is a process whereby humans distanced from the bearing plane, keeping the necessary distance between the vertebrae and controlling balance both during rest and movement. These synergies develop through the subject's own experience and facing gravity.

In vertical position, the infant's back constitutes a large kyphotic curve. The baby is clearly not ready to sit on their own but has been seated by someone else. This is because the muscle synergies that hold the spine have not yet been formed: rectus abdominis muscle, ischial-fibular-tibial bundle, gluteus muscle, lumbar muscle, iliopsoas muscle.

Once standing on two legs is achieved, the anterior-posterior curves of the spine that make up for the weight of the different body segments have developed: cervical and lumbar lordosis, thoracic and sacrococcygeal kyphosis. Muscle tone adaptation to gravity, which throughout development depends on labyrinthine sensitivity, changes along by means of global dexterity, considering all body parts at the same time. Placing the baby in a position that their body has not yet achieved on its own implies depriving them from such natural synergistic coordination mechanism.⁹

Attachment or clinging

Babies do not need to be constantly in contact with the adult's body. Attachment accounts for a deep and very personal bond between the baby and their mother or adult caregiver, thus allowing the baby to meet their needs, ease their anxiety, and feel emotionally safe. Attachment develops especially during personal care moments, a privileged time of communication between the dyad.

Constant contact would prevent the baby from moving freely and unfolding their initiatives. Attachment and clinging are different situations. In addition, throughout development, there is a contradiction between attachment and exploration, with a safe emotional basis that allows a successful exploration. While the adult creates favorable conditions (safe space, relevant objects, positional safety), the child progressively discovers the world and formulates hypotheses about its rules. During these moments, there is no need for a continuous adult presence; their role as safeguard from a certain distance is enough.¹⁰

Based on currently available evidence, the following is recommended:

- Safety car seats, strollers, and the different types of baby carriers are not recommended for the baby to sleep in at home.
- The baby should be placed in the baby carrier face-up, with their back supported, and trying to prevent the face from crushing against the wearer's body.
- The face should always be uncovered.
- Do not feed the baby while carrying them in the device and consider the post-feeding interval.

CONCLUSIONS

If this type of device is selected to carry a baby, parents should be warned about the potential dangers in infants younger than 4 months and children with risk factors for sudden infant death syndrome (SIDS), such as prematurity, low birth weight, intercurrent respiratory disease. In terms of safety and for the purpose of favoring a healthy development, the most adequate device should meet the following requirements: the baby's back should be supported horizontally and their face should be visible so that the wearer can check that the nose and mouth are uncovered. Carrying the baby using a wide wrap folded in a

triangle and placed as a sling appears to respect the physiological position and prevent the risk for asphyxia. ■

Alejandro Jenik, M.D.

Physician at the Department of Pediatrics and Neonatology of Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires
jenik@hospitalitaliano.org.ar

Estela Grad, M.D.

Task force on Sleep Disorders and Sudden Unexpected Infant Death Committee on Social Pediatrics Sociedad Argentina de Pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.8>

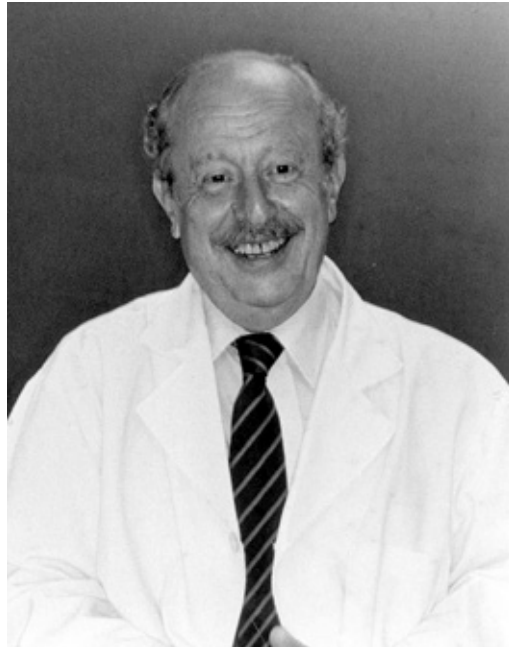
To cite: Jenik A, Grad E. Babywearing practice and unnoticed danger. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):8-9.

REFERENCES

1. Batra EK, Midgett JD, Moon RY. Hazards Associated with Sitting and Carrying Devices for Children Two Years and Younger. *J Pediatr*. 2015;167(1):183-7.
2. Consumer Product Safety Commission (USA). Infant deaths prompt CPSC warning about sling carriers for babies. [Accessed on: October 8th, 2020]. Available at: <https://www.cpsc.gov/content/infant-deaths-prompt-cpsc-warning-about-sling-carriers-for-babies>.
3. Bergounioux J, Madre C, Crucis-Armengaux A, Briand-Huchet E, et al. Sudden deaths in adult-worn baby carriers: 19 cases. *Eur J Pediatr*. 2015;174(12):1665-70.
4. Tonkin SL, Vogel S, Bennet L, Gunn AJ. Positional upper airways narrowing and an apparent life threatening event. *N Z Med J*. 2002;115(1152):193-4.
5. Serebrovskaya T, Xi L. Intermittent hypoxia in childhood: the harmful consequences versus potential benefits of therapeutic uses. *Front Pediatr*. 2015;3:44.
6. Ramirez JM, Ramirez SC, Anderson TM. Sudden Infant Death Syndrome, Sleep, and the Physiology and Pathophysiology of the Respiratory Network. In Duncan JR, Byard RW (Eds.). *SIDS Sudden Infant and Early Childhood Death: The Past, the Present and the Future*. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2018. [Accessed on: October 8th, 2020]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513387/>.
7. Simpson JM. Infant stress and sleep deprivation as an aetiological basis for the sudden infant death syndrome. *Early Hum Dev*. 200;61(1):1-43.
8. Falk J. Mirar al niño. La Escala de Desarrollo del Instituto Pikler (Lóczy). Buenos Aires: Ariana; 1997.
9. Szanto Feder A. Una mirada adulta sobre el niño en acción: el sentido del movimiento en la protoinfancia. Buenos Aires: Ediciones Cinco; 2014.
10. Chokler MH. Los organizadores del desarrollo psicomotor. Buenos Aires: Paidós; 1997.

Un breve homenaje al Dr. Carlos A. Gianantonio a los 25 años de su fallecimiento

A brief tribute to Dr. Carlos A. Gianantonio 25 years after his death



Ha pasado bastante tiempo que nuestro maestro se ha ido por siempre, pero está con nosotros permanentemente, y puedo decir que todos los días nos acompaña.

Entre las muchísimas lecciones que nos dio, se podría destacar cuando nos enseñaba, y solía insistir siempre, cómo teníamos que comportarnos cuando estábamos con los pacientes, tanto con los niños, como los padres, y con alegría.

Él fue una excepcional persona, en todos los puntos que pueden tener los seres humanos. Frecuentemente nos fue enseñando la enorme importancia que tenían los aspectos de la ética en la práctica médica, y nos decía que esos debían

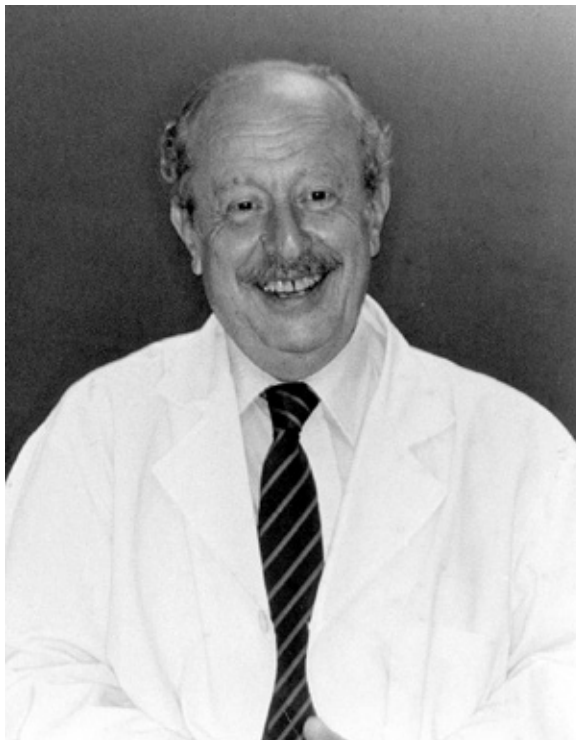
estar presentes en todo momento, y de esa forma podíamos mantener el humanismo, que, con la ciencia, son las dos columnas de la medicina.

Asimismo, fue realmente un sabio, al enseñarnos cómo debíamos aprender la ciencia que abordaba la pediatría, y en estas palabras, nos dijo todo: *“Los pediatras tenemos labores que cumplir cerca de las familias argentinas, repitiendo una y otra vez los gestos esenciales de nuestra profesión; ayudar, acompañar, consolar, curar tal vez...”*

De esta forma, el siempre maestro aún lo seguimos teniendo entre nosotros.

José M. Ceriani Cernadas
Editor en Jefe

A brief tribute to Dr. Carlos A. Gianantonio 25 years after his death



It has been a long time since our teacher was gone forever, but he is with us permanently and I can say that he accompanies us every day.

Among the many lessons he gave us, I could highlight when he taught us, and permanently insisted, on how we had to behave with joy when we were around patients, both with children and parents.

He was an exceptional person in every way human beings can be. He frequently taught us the enormous importance of ethical aspects in medical practice and how they should be present at all times. In that way we could maintain humanism,

which with science are the two basis of medicine.

As well, he was truly a wise man and he taught us how we should learn the science that pediatrics addressed. In these words, he told us everything: "Pediatricians have tasks to perform with Argentine families, repeating over and over the essential gestures of our profession; help, accompany, comfort, perhaps heal..."

In this way, we still have the eternal teacher among us.

José M. Ceriani Cernadas
Editor in Chief

Neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido de la comunidad en un hospital pediátrico. Nuestra experiencia de 10 años

Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia in a children's hospital. Our ten-year experience

Dra. Gabriela Ensínck^a, Dr. Gustavo Lazarte^a, Bioq. Adriana Ernst^a,
Dra. Antonela Romagnoli^a, Dr. Santiago López Pappucci^a, Dra. Alicia Aleotti^a,
Dra. Ana Chiossoni^a, Lic. Fernanda Pigozzi^a y Dra. Yanina Sguassero^b

RESUMEN

Introducción. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido de la comunidad (SARM-AC) se han incrementado en los últimos años. Neumonías necrotizantes y empiemas por SARM-AC son cada vez más frecuentes en niños.

Objetivos. Determinar la prevalencia de neumonías por SARM-AC y sus características clínico-epidemiológicas, en comparación con las neumonías por *Streptococcus pneumoniae* (SP) en la misma población.

Material y métodos. Estudio descriptivo, observacional, transversal, de pacientes internados con neumonía por SARM-AC en el Hospital de Niños Víctor J. Vilela (período: 1/2008-12/2017).

Resultados. De 54 neumonías por *Staphylococcus aureus*, 46 (el 85 %) fueron SARM-AC. El índice de neumonías por SARM-AC varió de 4,9/10 000 (2008) a 10/10 000 egresos (2017). Presentaron sepsis/shock séptico el 41 %; empiema, el 96 %; neumotórax, el 35 %; requirieron drenaje pleural el 90 % y toilette quirúrgica el 55 %. Ingresaron a Terapia Intensiva el 65 %; la mitad necesitó asistencia respiratoria mecánica. Hubo dos muertes. Resistencia de las cepas: el 17 % a gentamicina, el 13 % a eritromicina, el 11 % a clindamicina. En las neumonías por SARM-AC vs. las neumonías por SP, se observó mayor riesgo de sepsis (IC 95 %; RR 7,38; 3,32-16,38) e ingreso a Terapia Intensiva (RR 4,29; 2,70-6,83). No hubo muertes por SP.

Conclusiones. La prevalencia de neumonías por SARM-AC se duplicó durante la última década. Comparadas con las neumonías por SP, las neumonías por SARM-AC se acompañaron, más frecuentemente, de cuadros de sepsis y shock séptico, ingreso a Terapia Intensiva y asistencia respiratoria.

Palabras clave: *neumonía estafilocócica, Staphylococcus aureus resistente a meticilina; estudios transversales; hospitales pediátricos.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.11>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.11>

Cómo citar: Ensínck G, Lazarte G, Ernst A, Romagnoli A, et al. Neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido de la comunidad en un hospital pediátrico. Nuestra experiencia de 10 años. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):11-17.

INTRODUCCIÓN

El incremento de las infecciones por *Staphylococcus aureus* (SA) a nivel mundial ha sido, principalmente, a expensas del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido de la comunidad (SARM-AC).¹⁻³ Estas cepas poseen un casete cromosómico estafilocócico denominado *mec* (*staphylococcal cassette chromosome mec*; SCC *mec*) tipo IV o V. Este es un elemento genético móvil que lleva el determinante central para la resistencia betalactámica codificada por el gen *mecA*, que les confiere resistencia a los antibióticos β-lactámicos y puede acarrear también resistencia acompañante a otros grupos de antibióticos, como macrólidos o aminoglucósidos.⁴⁻⁶ Por lo general, poseen una exotoxina llamada *Panton-Valentine leukocidin* (PVL), que ha sido relacionada con invasividad, necrosis y mal pronóstico.^{7,8}

Las infecciones por SARM-AC se presentan, habitualmente, como infecciones de piel y partes blandas. No obstante, en los últimos años, se ha observado un aumento de las infecciones invasivas, tales como neumonías complicadas, artritis y osteomielitis.^{9,10} Se describe como

- Servicio de Infectología, Hospital de Niños Víctor J. Vilela de Rosario.
- Centro Rosarino de Estudios Perinatales (CREP).

Correspondencia:
Dra. Gabriela Ensínck:
ensinck@intramed.net.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 6-3-2020
Aceptado: 20-7-2020

neumonía complicada (NC) aquella que se acompaña de derrame pleural, empiema, neumonía necrotizante o abscedada.¹¹

La neumonía estafilocócica era una entidad poco frecuente en pediatría; sin embargo, actualmente, se ha convertido en una patología cada vez más común y con una importante morbimortalidad.¹² El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la prevalencia de las neumonías por SARM-AC en la población pediátrica de nuestro Hospital y sus características clínico-epidemiológicas. Como objetivo secundario, se las comparó con la prevalencia y características de las neumonías causadas por *Streptococcus pneumoniae* (SP) registradas en la misma población durante el período del estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de corte transversal en niños y adolescentes con diagnóstico microbiológicamente documentado de neumonías por SARM-AC, evaluados en el Hospital de Niños Víctor J. Vilela durante el período comprendido entre 1/2008 y 12/2017. Los criterios de exclusión fueron pacientes que, en los seis meses previos al ingreso al estudio, hubiesen permanecido internados (al menos, por 24 horas), visitado un centro para cuidados de salud o estado en contacto con personal de la salud, hubiesen recibido antibióticos o tuvieran el antecedente de aislamiento de un SARM. Se excluyeron, además, los pacientes con comorbilidades al momento del ingreso, tales como inmunosupresión, diabetes, corticoterapia, etc. No se excluyeron pacientes por no contar con todos los datos de las variables analizadas, pero fue aclarado en cada una de ellas. La infección se consideró adquirida en la comunidad cuando se obtuvo desarrollo de SA, al menos, en un cultivo de un sitio estéril, tomado de un paciente ambulatorio o dentro de las primeras 48 horas de internación.

En cuanto al diagnóstico microbiológico, la muestra para cultivo se obtuvo de material de punción de sitios estériles (pleural, articular, material quirúrgico, hemocultivos, etc.). El SA se aisló y tipificó mediante pruebas microbiológicas convencionales y automatizadas según los protocolos de trabajo vigentes en el Laboratorio de Microbiología de nuestro Hospital. La sensibilidad a meticilina se determinó por difusión con discos de cefoxitina de 30 microgramos (μg); halos menores de 20 milímetros (mm) se consideraron como resistencia. También

se determinó la resistencia a rifampicina (5 μg), gentamicina (10 μg), trimetoprima-sulfametoxazol (25 μg), eritromicina (15 μg), clindamicina (2 μg) y ceftarolina (5 μg) según las normas internacionales. Los antibiogramas se interpretaron de acuerdo con las normas del *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2016).¹³ La resistencia inducible a clindamicina se identificó colocando el disco de esta droga a una distancia de 25 mm del disco de eritromicina en el antibiograma (*D test*). La concentración inhibitoria mínima (CIM) a vancomicina se realizó por microdilución o el método de dilución en agar utilizando tiras *E-test*.

Se diseñó una ficha para la recolección de los siguientes datos: sexo, edad, forma de presentación clínica, tratamiento médico y/o quirúrgico, y sensibilidad antibiótica del microorganismo aislado, duración de la internación, ingreso a Cuidados Intensivos, ingreso a asistencia respiratoria mecánica (ARM) y número de muertes.

El análisis de los datos se realizó de forma global. Se utilizó el programa SAS 9.2 para realizar los análisis estadísticos. Las variables categóricas se describieron como números y porcentajes. Se calculó, además, el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza (IC) del 95 % para los resultados principales. Las variables continuas se describieron como mediana y rango.

El protocolo de investigación fue avalado por el Comité de Ética de la Secretaría de Salud Pública de la Municipalidad de Rosario y aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital de Niños Víctor J. Vilela. No se solicitó consentimiento informado escrito para el uso de datos. Antes de la inclusión del niño en el estudio, un miembro del equipo de investigación informó a los padres o tutores sobre sus objetivos y el carácter descriptivo, y destacó que la participación no modificaría la conducta clínica ni la indicación de tratamiento del niño. El equipo de investigación garantizó el anonimato y la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

Durante el período del estudio, 54 pacientes con neumonía por SA fueron elegibles. Se excluyeron 8 por presentar alguno de los criterios de exclusión y se incluyeron y analizaron 46 (el 85 %). La tasa anual de neumonías por SARM-AC respecto a los egresos hospitalarios varió de 4,9/10000 (2008) a 10,1/10000 (2017) (Tabla 1, Figura 1). De los 46 pacientes con neumonías por

SARM-AC, se observó que la edad promedio fue de 44 meses (mediana de 27,5 meses). Del total, 24 pacientes (el 52 %) fueron niñas. Los pacientes tuvieron un número de convivientes promedio de 4,5 (rango: 2-8). Se constató el antecedente de infecciones o una infección activa en el momento del diagnóstico en algún miembro de la familia, como impétigo, celulitis, forunculosis o forunculosis recurrente en el 37,5 % de los casos (Tabla 2).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el 41 % presentó un cuadro de sepsis o *shock* séptico. En la radiografía de tórax, 22/46 (el 48 %) de los pacientes tuvieron un patrón compatible con neumonía necrotizante o abscedada, y 21/46 (el 46 %), como neumonía consolidante o lobar. Las complicaciones fueron empiema en el 96 % (41/46) y neumotórax en el 35 % (16/46). Se acompañaron con manifestaciones cutáneas en 12 pacientes (el 26 %), seis con exantema de tipo escarlatiniforme y seis con celulitis.

Requirieron tubo de avenamiento pleural el 89 % de los pacientes; 1 tubo: 19 pacientes;

2 tubos: 14 pacientes; y 3 o más tubos: 8 pacientes. El promedio de días de colocación de tubo fue de 16 (rango: 1-63 días). Se realizó *toilette* quirúrgica en más de la mitad de los pacientes (25/46); en general, se trató de un único procedimiento (en el 75 %).

La duración total de la internación varió de 1 a 77 días; la mediana fue de 24 días. Los hemocultivos fueron positivos en 10/46 pacientes (el 22 %). El cultivo de líquido pleural proveniente de 42 muestras mostró una positividad cercana al 90 %; el cultivo de biopsia pleural fue positivo en 7/11 pacientes (el 63 %). Otros cultivos realizados: piel y partes blandas en 5/6, líquido articular en 2/3 y pericárdico en 2/4 fueron positivos.

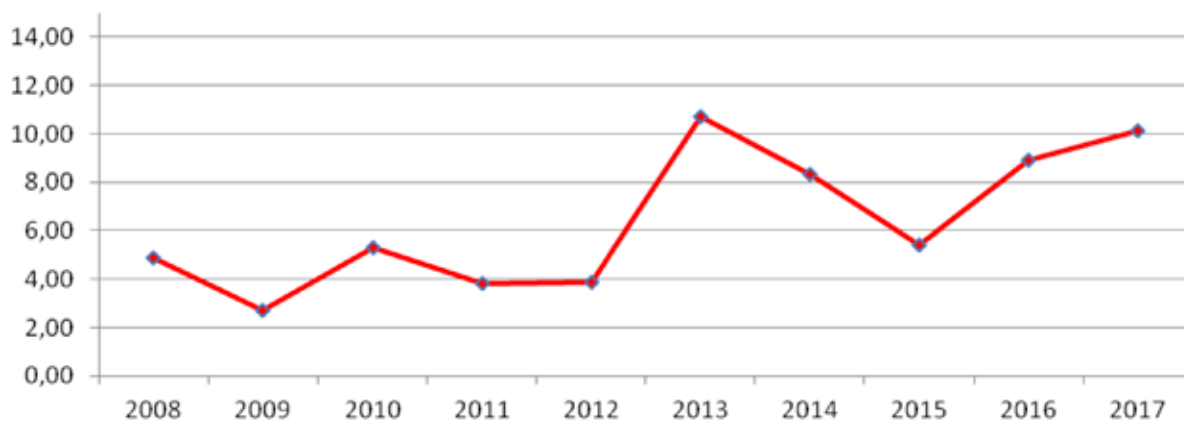
En el antibiograma, el 17 % de las cepas fueron resistentes a gentamicina; el 13 %, a eritromicina; el 11 %, a clindamicina, y el 2 %, a trimetoprima-sulfametoxazol. No hubo resistencia a teicoplanina, vancomicina, minociclina ni linezolid. La sensibilidad a ceftarolina se realizó en 17 cepas, de las cuales 1 (el 5,7 %) fue

Tabla 1. Tasa anual de neumonías por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido de la comunidad de acuerdo con los egresos hospitalarios. Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario. Período 2008-2017

Año	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Egresos	8162	7323	7555	7816	7773	6519	7243	7380	6740	6949
Neumonía por SARM-AC	4	2	4	3	3	7	6	4	6	7
Tasa por 10000	4,9	2,7	5,3	3,8	3,9	10,7	8,3	5,4	8,9	10,1

SARM-AC: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido de la comunidad.

Figura 1. Tasa anual de neumonías estafilocócicas por 10 000 egresos. Hospital de Niños Víctor J. Vilela. Período 2008-2017



intermedia. La CIM a vancomicina se realizó en 45 muestras; aproximadamente, en el 90 % de las cepas, fue $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ (Tabla 3).

En cuanto a la evolución clínica, 30/46 pacientes (el 65 %) ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). En este subgrupo, las edades abarcaron de 1 a 132 meses, con una mediana de 23 meses. En promedio, estos pacientes permanecieron internados por 9 días (máximo: 52 días). La mitad de los ingresados a la UCIP (15/30) requirieron ARM, con un promedio de estadía de 11,4 días. Dos pacientes (el 4,34 %) de este grupo fallecieron por sepsis y shock séptico.

Cuando se comparan las neumonías por SARM-AC con las neumonías por *SP*, se observa un descenso en el número de las neumonías por *SP* y un ascenso en el de las neumonías por SARM-AC (Figura 2) durante los años de estudio. Las neumonías por SARM-AC, respecto a las neumonías por *SP*, tuvieron 7 veces más riesgo de presentarse con cuadros de sepsis o shock séptico, 4 veces más de presentarse como neumonía necrotizante o abscedada y 2 veces más de presentar empiema, 4 veces más de ingresar a la UCIP y 5 veces más de requerir ARM (Tabla 4). Además, a diferencia de la neumonía por SARM-AC, no se registraron muertes en el grupo de las neumonías por *SP*.

TABLA 2. Características clínicas y epidemiológicas de los niños con neumonías por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido de la comunidad ($n = 46$) y neumonías neumocócicas ($n = 118$). Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario. Período 2008-2017

VARIABLES	SARM-AC n = 46		<i>S. pneumoniae</i> n = 125	
		%		%
MUJERES	24	52,2	56	45
EDAD (MESES)				
Promedio	44		30	
Rango	1-152		1-168	
Mediana	27,5		25	
PRESENTACIÓN CLÍNICA*				
Neumonía consolidante	21	45,65	104	83,2
Neumonía necrotizante o abscedada	22	47,8	12	9,6
Sepsis/shock séptico	19	41,30	7	5,6
Neumotórax	16	34,78	1	0,8
Empiema pleural	44	95,6	52	41,6
Manifestaciones cutáneas	12	26	0	0
EVOLUCIÓN				
Ingreso a la UCIP	30	65,2	19	15,2
Edad de los pacientes en la UCIP ¹	37,7 (1-132)		31,2 (1-119)	
Promedio de días de internación en la UCIP ²	9,4 (1-52)		6,2 (1-22)	
ARM	15	32,6	7	5,6
Promedio de días de ARM ²	11,4 (1-43)		7,7 (1-22)	
Tubos de avenamiento pleural	41	89,13	48	38,4
Toilette quirúrgica	25	54,3	14	11,2

* Hubo más de una presentación clínica en el mismo paciente.

¹ Expresado en meses y rango.

² Expresado en días y rango.

SARM-AC: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido de la comunidad;

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos; ARM: asistencia respiratoria mecánica.

TABLA 3. Concentraciones inhibitorias mínimas a vancomicina de las cepas aisladas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido de la comunidad. Hospital de Niños Víctor J. Vilela de Rosario. Período 2008-2017

CIM (ug/ml)	Número	Porcentaje
0,5	19	42
0,75	1	2
1	20	44
1,5	5	11

CIM: concentraciones inhibitorias mínimas.

DISCUSIÓN

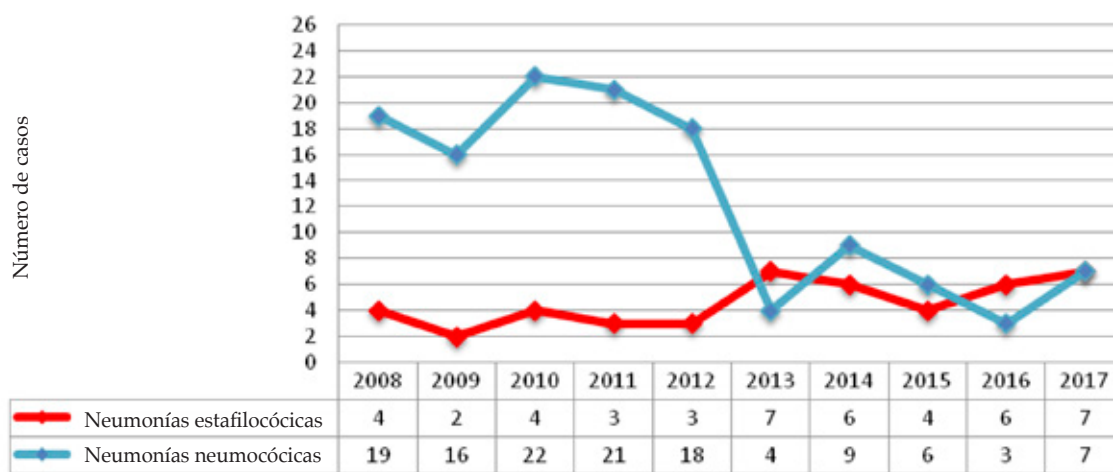
En los últimos años, el incremento de las infecciones por SARM-AC ha llevado a un aumento de la consulta médica por este tipo de infección de tres o cuatro veces, y se han observado desde infecciones leves, como las de piel y partes blandas, a otras más invasivas y graves, como sepsis, *shock* séptico, bacteriemia, infecciones osteoarticulares y neumonías complicadas.^{14,15} En una experiencia previa de 10 años en nuestro Hospital, se observó un incremento de las infecciones producidas por SA adquiridas en la comunidad de, aproximadamente, 3 veces, con un promedio de infecciones por SARM-AC del 73 %.

En este estudio, la neumonía o empiema producido por SARM-AC fue una de las

principales formas de presentación clínica y ocupó el tercer lugar después de las infecciones de piel y partes blandas y las formas osteoarticulares.^{16,17} Otras publicaciones internacionales, a su vez, señalan un incremento en la incidencia de las neumonías por SARM-AC, en especial, como neumonías complicadas^{11,12,18} y, principalmente, durante la estación de gripe o influenza.¹⁹ Este aspecto no fue estudiado en nuestro trabajo.

Durante el período del estudio, la tasa de prevalencia de neumonías producidas por SARM-AC se duplicó respecto a los egresos hospitalarios y este incremento fue a expensas, principalmente, del SARM-AC, responsable del 85 % de las cepas. Estudios realizados en la Argentina en 2012-2014 describieron los clones circulantes en la población pediátrica; el más frecuente fue el

FIGURA 2. Número de casos de neumonías estafilocócicas y neumocócicas por año. Hospital de Niños Víctor J. Vilela. Período 2008-2017



Hospital de Niños Víctor J. Vilela.

TABLA 4. Comparación de la forma de presentación y evolución clínica de las neumonías estafilocócicas y neumocócicas. Hospital de Niños Víctor J. Vilela de Rosario. Período 2008-2017

	SARM (46)	NEUMOCOCO (125)	RR (IC: 95 %)
Shock o sepsis	19	7	7,38 (3,32-16,38)
Supurac. pleuropulmonar	44	52	2,30 (1,85-2,86)
Neumonía necrotizante o abscedada	22	12	4,98 (2,69-9,23)
Neumotórax	16	1	43,48 (5,93-318,65)
Cirugía	25	14	4,85 (2,77-8,50)
Tubos	41	48	2,14 (1,70-2,70)
UCIP	30	19	4,29 (2,70-6,83)
ARM	15	7	5,82 (2,54-13,37)

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos; ARM: asistencia respiratoria mecánica.

ST5-IV-PVL+.^{20,21} El promedio de edad de los pacientes fue cercano a 4 años; sin embargo, la mediana de edad fue 27,5 meses, datos similares a lo publicado por otros autores.^{18,22}

Distintos autores demuestran que el nivel socioeconómico de la población afectada puede influir en la adquisición de estas infecciones, por lo que se relaciona este aspecto con la pobreza y el hacinamiento, como así también con factores biológicos propios del huésped.^{22,23} En este estudio, no se analizó el estado socioeconómico de la población, pero sí el número de convivientes, que fue, en promedio, mayor de 4 personas por domicilio. También se observó que un porcentaje cercano al 40 % de los casos tenía un contacto familiar con el antecedente o una infección presente al momento del diagnóstico. Este fenómeno de transmisión de la infección que, en algún momento, fue descrito en los deportes de roce o en prisioneros³ es probable que, en nuestra población, se relacione con condiciones de pobreza, hacinamiento y con dificultades en la higiene personal.

Aproximadamente, el 40 % de los pacientes se presentaron con clínica de sepsis o *shock* séptico; dos de los pacientes fallecieron con este tipo de cuadros. Esta evolución aguda como neumonías complicadas acompañadas de compromiso sistémico y necesidad de la UCIP y de ARM fue referido con porcentajes similares por otros autores.^{18,24} Diferentes publicaciones postulan que hay correlación entre la presencia de neumonías necrotizantes, abscedadas o empiema y un factor de virulencia del SA conocido como PVL.^{25,26} La PVL es una citotoxina que causa destrucción de leucocitos y necrosis de tejidos, lo que, sin duda, facilita a este microorganismo la capacidad de producir abscesos. Esta citotoxina fue encontrada tanto en el *S. aureus* meticilino sensible (SAMS) como en los SARM, por lo cual no se considera la resistencia a meticilina un predictor de gravedad.²⁷ Un metaanálisis publicado en los últimos años avala la asociación de PVL y lesiones de piel y partes blandas, y aleja la asociación de PVL con infecciones invasivas.²⁸ Cerca de la mitad de los pacientes presentaron características radiológicas de neumonía necrotizante o abscedada. Es probable que la característica necrotizante de las neumonías por SARM-AC, junto con el requerimiento de ARM, sea una combinación necesaria para la aparición de neumotórax durante la evolución de los cuadros.

El rescate microbiológico fue alto, cercano

al 90 % en líquido pleural y mayor del 20 % en hemocultivos. Estas cifras son similares a las publicadas por otros autores.¹⁸ Dicha situación nos lleva a reflexionar sobre la importancia de la toma de cultivos, sobre todo, la punción pleural diagnóstica, antes de la indicación del tratamiento antibiótico. La resistencia a clindamicina fue inferior a la referida en otras publicaciones²⁴ y hubo muy baja resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol. No se constató la resistencia a teicoplanina, vancomicina, minociclina, linezolid ni ceftarolina, por lo cual estas drogas deben tenerse en cuenta para el tratamiento de dichas infecciones.²⁹

Cuando se compararon las neumonías neumocócicas con las estafilocócicas, ambas con aislamiento microbiológico, se observó, en primer lugar, una reducción de las neumonías neumocócicas, con un incremento de las neumonías estafilocócicas. Esta observación, sin duda, está relacionada con la introducción de la vacuna antineumocócica 13-valente a nuestro calendario de vacunación en el año 2011. Un comportamiento similar ha sido reportado por otros autores.^{1,30} Las neumonías estafilocócicas se presentaron en casi la mitad de los casos en forma de sepsis o *shock* séptico y, más habitualmente, como neumonía necrotizante o empiema, lo que requirió, con mayor frecuencia, UCIP, ARM, *toilette* quirúrgica y tubos de avenamiento pleural. Cabe destacar que las neumonías por SARM-AC tuvieron 40 veces más riesgo de complicarse con neumotórax, lo que habla de sus características necrotizantes y de los procedimientos que requirieron como parte de su tratamiento.^{8,18,19,24}

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, se destaca el hecho de que fue realizado en un centro hospitalario de derivación pediátrica y, por lo tanto, los hallazgos deben ser extrapolados con cautela a otros contextos de atención hospitalaria. Además, el diagnóstico de las neumonías bacterianas sin derrame tiene la dificultad de que los hemocultivos son positivos solo en el 10-20 % de los casos, por lo cual el rescate microbiológico sin la presencia de empiema o derrame pleural suele ser muy bajo. El escaso número de fallecidos no permite evaluar el impacto de esta infección en la mortalidad.

Dentro de las fortalezas de este estudio, es su carácter prospectivo para la recolección planificada de los datos lo que permitió, entre otros aportes para el contexto local, constatar el aumento en la prevalencia de las neumonías por SARM-AC en la última década y delinear

las características de presentación que hacen al manejo y tratamiento clínico.

CONCLUSIONES

Del total de neumonías por SA adquiridas en la comunidad, el 85 % fueron SARM-AC. La tasa anual de neumonías por SARM-AC aumentó de 4,9/10 000 a 10,1/10 000 egresos en los últimos 10 años. Comparadas con las neumonías por SP, las neumonías por SARM-AC se acompañaron, más frecuentemente, de cuadros de sepsis o shock séptico, necrosis y empiema, y requirieron cinco veces más drenaje quirúrgico, ingreso a la UCIP y ARM. ■

REFERENCIAS

- Buckingham SC, McDougal LK, Cathey LD, Comeaux K, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Memphis, Tennessee Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(7):619-24.
- Miller LG, Kaplan SL. *Staphylococcus aureus*: A Community Pathogen. *Infect Dis Clin North Am*. 2009; 23(1):35-52.
- Kirkland EB, Adams BB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and athletes. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59(3):494-502.
- International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): Guidelines for reporting novel SCCmec elements. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(12):4961-7.
- Paganini H, Della Latta M, Muller Opet B, Ezcurra G, et al. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(5):397-403.
- Frei CR, Miller ML, Lewis JS 2nd, Lawson KA, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole or clindamycin for community-associated MRSA (CA-MRSA) skin infections. *J Am Board Fam Med*. 2010; 23(6):714-9.
- Morgan MS. Diagnosis and treatment of Pantone-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30(4):289-96.
- Rouzić N, Janvier F, Libert N, Javouhey E, et al. Prompt and successful toxin-targeting treatment of three patients with necrotizing pneumonia due to *Staphylococcus aureus* strains carrying the pantone-valentine leukocidin genes. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(5):1952-5.
- Ensinck G, Casanueva E, Sguassero Y, Moyano M, et al. Infecciones de piel y partes blandas en pediatría: consenso sobre diagnóstico y tratamiento. Parte 2. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(2):183-91.
- Gentile A, Bakir J, Ensinck G, Cancellara A, et al. *Staphylococcus C. meticilino* resistente adquirido en la comunidad : hospitalización y riesgo de letalidad en 10 centros pediátricos de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(1):e47-53.
- Haji T, Byrne A, Kovesi T. Trends in Pediatric Complicated Pneumonia in an Ontario Local Health Integration Network. *Children (Basel)*. 2018; 5(3):36.
- Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(Suppl 5):S378-85.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Pennsylvania: CLSI; 2020. [Acceso: 27 de julio de 2020]. Disponible en: <http://clsi.org/m100>.
- Wallin TR, Hern HG, Frazee BW. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Med Clin North Am*. 2008; 26(2):431-55.
- Iwamoto M, Mu Y, Lynfield R, Bulens S, et al. Trends in invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pediatrics*. 2013; 132(4):e817-24.
- Ensinck G, Ernst A, Lazarte G, Romagnoli A, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad: experiencia de 10 años en un hospital pediátrico de Rosario, Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):119-25.
- Paganini DH, Verdaguer V, Rodríguez AC, Della Latta P, et al. Infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina en niños provenientes de la comunidad en niños de la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104(4):295-300.
- Carrillo-Marquez MA, Hulten KG, Hammerman W, Lamberth L, et al. *Staphylococcus aureus* pneumonia in children in the era of community-acquired methicillin-resistance at Texas Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(7):545-50.
- Li HT, Zhang TT, Huang J, Zhou YQ, et al. Factors associated with the outcome of life-threatening necrotizing pneumonia due to community-acquired *Staphylococcus aureus* in adult and adolescent patients. *Respiration*. 2011; 81(6):448-60.
- Sola C, Paganini H, Egea AL, Moyano A, et al. Spread of epidemic MRSA-ST5-IV clone encoding PVL as a major cause of community onset staphylococcal infections in Argentinean children. *PLoS One*. 2012; 7(1):e30487.
- Egea AL, Gagetti P, Lamberghini R, Faccone D, et al. New patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA genotypes within hospitals, Argentina. *Int J Med Microbiol*. 2014; 304(8):1086-99.
- See I, Wesson P, Gualandi N, Dumyati G, et al. Socioeconomic factors explain racial disparities in invasive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease rates. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(5):597-604.
- Leggiadro RJ (ed.). Trends in Invasive Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections. Current Abstracts. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(3):262.
- Doudoulakakis AG, Bouras D, Drougka E, Kazantzi M, et al. Community-associated *Staphylococcus aureus* pneumonia among Greek children: epidemiology, molecular characteristics, treatment, and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 35(7):1177-85.
- Adler A, Temper V, Block CS, Abramson N, et al. Pantone-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(11):1789-90.
- Tristan A, Bes M, Meugnier H, Lina G, et al. Global distribution of Pantone-Valentine leukocidin - positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(4):594-600.
- Sicot N, Khanafer N, Meyssonier V, Dumitrescu O, et al. Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia- results of a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(3):E142-8.
- Schallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Pantone-Valentine leukocidin toxin in staphylococcal disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(1):43-54.
- Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger E, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(4):203-18.
- Ves Losada J, Graziano AP, De Abreu M, Blanco M, et al. Infecciones graves por *Staphylococcus aureus*: características clínicas, sensibilidad antibiótica y uso de antimicrobianos. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(4):e152-5

Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in a children's hospital. Our ten-year experience

Gabriela Ensínck, M.D.^a, Gustavo Lazarte, M.D.^a, Adriana Ernst, Biochemist,^a
Antonela Romagnoli, M.D.^a, Santiago López Papucci, M.D.^a, Alicia Aletti, M.D.^a,
Ana Chiossone, M.D.^a, Fernanda Pigozzi, B.S.^a and Yanina Sguassero, M.D.^b

ABSTRACT

Introduction. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) infections have increased in recent years. CA-MRSA necrotizing pneumonia and empyema are now more common in children.

Objectives. To determine the prevalence of CA-MRSA pneumonia and its clinical and epidemiological characteristics compared to *Streptococcus pneumoniae* (SP) pneumonia in the same population.

Material and methods. Descriptive, observational, cross-sectional study of patients hospitalized due to CA-MRSA pneumonia at Hospital de Niños Víctor J. Vilela (period: January 2008-December 2017).

Results. Out of 54 *Staphylococcus aureus* pneumonia cases, 46 (85 %) corresponded to CA-MRSA. The rate of CA-MRSA pneumonia ranged from 4.9/10 000 (2008) to 10/10 000 hospital discharges (2017). Sepsis/septic shock was observed in 41 %; empyema, in 96 %; pneumothorax, in 35 %; 90 % of cases required pleural drainage and 55 %, surgical debridement. Also, 65 % of patients were admitted to the intensive care unit (ICU); half of them required assisted mechanical ventilation. Two patients died. Strain resistance: 17 %, gentamicin; 13 %, erythromycin; and 11 %, clindamycin. Compared to SP pneumonia, CA-MRSA pneumonia showed a higher risk for sepsis (95 % confidence interval; relative risk: 7.38; 3.32-16.38) and admission to the ICU (RR: 4.29; 2.70-6.83). No patient died due to SP pneumonia.

Conclusions. The prevalence of CA-MRSA pneumonia doubled in the past decade. Compared to SP pneumonia, CA-MRSA pneumonia was more commonly accompanied by sepsis and septic shock, admission to the ICU, and ventilatory support requirement.

Key words: *Staphylococcal pneumonia*, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*; *cross-sectional studies*; *children's hospitals*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.11>

To cite: Ensínck G, Lazarte G, Ernst A, Romagnoli A, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in a children's hospital. Our ten-year experience. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):11-17.

INTRODUCTION

The worldwide increase in *Staphylococcus aureus* (SA) infections has been mainly related to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA).¹⁻³ These strains have a type IV or V staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*). This is a mobile genetic element that carries the central determinant for beta-lactam resistance encoded by the *mecA* gene, which confers resistance to beta-lactam antibiotics and may also lead to accompanying resistance to other antibiotic groups, such as macrolides and aminoglycosides.⁴⁻⁶ In general, they have an exotoxin called Panton-Valentine leukocidin (PVL), which has been associated with invasiveness, necrosis, and a poor prognosis.^{7,8}

CA-MRSA infections usually present as skin and soft tissue infections. However, in recent years, invasive infections have increased, including complicated pneumonia, arthritis, and osteomyelitis.^{9,10} Complicated pneumonia (CP) is defined as that accompanied by pleural effusion, empyema, necrotizing pneumonia or pneumonia with abscess formation.¹¹

Staphylococcal pneumonia used to be an uncommon condition in pediatrics; however, it has become increasingly frequent and has an important morbidity and mortality.¹² The primary objective of this study was to assess the prevalence of CA-MRSA pneumonia in the pediatric population of our hospital and its clinical and epidemiological characteristics. A secondary objective was to compare it to the prevalence

a. Department of Infectious Diseases, Hospital de Niños Víctor J. Vilela of Rosario.

b. Center for Perinatal Studies of Rosario (Centro Rosarino de Estudios Perinatales, CREP).

Rosario, Santa Fe, Argentina.

E-mail address:

Gabriela Ensínck, M.D.:
ensinck@intramed.net.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 3-6-2020
Accepted: 7-20-2020

and characteristics of *Streptococcus pneumoniae* (SP) pneumonia recorded in the same population during the study period.

MATERIAL AND METHODS

This was a descriptive, prospective, cross-sectional study in children and adolescents with a microbiologically documented diagnosis of CA-MRSA pneumonia assessed at Hospital de Niños Víctor J. Vilela between January 2008 and December 2017. Exclusion criteria were patients who, in the six months prior to study inclusion, had been hospitalized (at least, 24 hours), had visited a health care center or been in contact with health care staff, had received antibiotics or had a history of MRSA isolation. In addition, patients with comorbidities at the time of admission, such as immunosuppression, diabetes, corticosteroid therapy, etc. were excluded. Patients who did not have all data of analyzed outcome measures available were not excluded, but this was clarified in each case. Infection was defined as community-acquired when SA growth was isolated in at least one culture from a sterile site in outpatients or in the first 48 hours of hospitalization.

In relation to microbiological diagnosis, the culture sample was obtained from sterile sites (pleura, joint, surgical material, blood cultures, etc.). SA was isolated and typed using conventional automated microbiological tests based on the working protocols currently in place at the hospital's Microbiology Laboratory. Methicillin sensitivity was determined using the disk-diffusion method with a cefoxitin 30-microgram (μg) disk; a halo smaller than 20 millimeters (mm) was defined as methicillin resistance. Resistance to rifampicin (5 μg), gentamicin (10 μg), trimethoprim-sulfamethoxazole (25 μg), erythromycin (15 μg), clindamycin (2 μg), and ceftaroline (5 μg) was also determined, based on international standards. Antibiograms, were interpreted according to the standards of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2016).¹³ Inducible clindamycin resistance was identified placing the clindamycin disk at 25 mm from the erythromycin disk in the antibiogram (D test). The minimum inhibitory concentration (MIC) of vancomycin was established by microdilution or the agar dilution method with E-test strips.

The following data were collected in a specially-designed form: sex, age, clinical presentation, medical and/or surgical treatment, antibiotic sensitivity of the isolated

microorganism, length of stay, admission to the intensive care unit (ICU), initiation of assisted mechanical ventilation (AMV), and number of deaths.

Data were analyzed in an overall manner. The SAS 9.2 software was used for statistical analyses. Categorical outcome measures were described as number and percentage. The relative risk (RR) and 95 % confidence interval (CI) were also calculated for primary outcomes. Continuous outcome measures were described as median and range.

The study protocol was authorized by the Ethics Committee of the Secretariat of Public Health of the Municipality of Rosario and approved by the Teaching and Research Committee of Hospital de Niños Víctor J. Vilela. No written informed consent was requested for data use. Before including a child in the study, a member of the research team described the study objectives and descriptive nature to the parents or legal guardians and noted that participation would not affect the child's clinical management or treatment indication. The research team warranted data anonymity and confidentiality.

RESULTS

During the study period, 54 patients with SA pneumonia were eligible. Eight patients, were excluded because they met an exclusion criterion, and 46 were included and analyzed (85 %). The annual rate of CA-MRSA pneumonia in relation to hospital discharges ranged from 4.9/10 000 (2008) to 10.1/10 000 (2017) (Table 1, Figure 1). The average age of the 46 patients with CA-MRSA pneumonia was 44 months (median: 27.5 months). Out of all patients, 24 (52 %) were females. The average number of people sharing the household with patients was 4.5 (range: 2-8). A history of infections or an active infection at the time of diagnosis in a family member was confirmed, including impetigo, cellulitis, furunculosis or recurrent furunculosis in 37.5 % of cases (Table 2).

In relation to clinical manifestations, 41 % had sepsis or septic shock. The chest X-ray of 22/46 (48 %) patients showed a pattern compatible with necrotizing pneumonia or pneumonia with abscess formation, and 21/46 (46 %), with consolidated or lobar pneumonia. Complications included empyema in 96 % (41/46) and pneumothorax in 35 % (16/46). Skin manifestations were observed in 12 patients (26 %): 6 had scarlatiniform rash and 6, cellulitis.

A pleural drainage tube was required in

89 % of patients; 1 tube: 19 patients; 2 tubes: 14 patients; and 3 or more tubes: 8 patients. The average length of tube placement was 16 days (range: 1-63 days). Surgical debridement was performed in more than half of patients (25/46); in general, it was a single procedure (75 %).

The total length of stay ranged from 1 to 77 days; the median value was 24 days. Blood cultures were positive in 10/46 patients (22 %). Almost 90 % of pleural fluid cultures from 42 samples were positive; pleural biopsy cultures were positive in 7/11 patients (63 %). Skin and soft tissue cultures were positive in 5/6 patients; joint fluid cultures, in 2/3; and pericardial fluid cultures, in 2/4.

The antibiogram showed that 17 % of strains were resistant to gentamicin; 13 %, to erythromycin; 11 %, to clindamycin; and 2 %, to trimethoprim-sulfamethoxazole. No resistance to teicoplanin, vancomycin, minocycline or

linezolid was observed. Sensitivity to ceftaroline was tested in 17 strains; 1 of these (5.7 %) showed intermediate sensitivity. The MIC of vancomycin was established in 45 samples; in approximately 90 % of strains, it was $\leq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ (Table 3).

In relation to clinical course, 30/46 patients (65 %) were admitted to the pediatric intensive care unit (PICU). In this subgroup, age ranged from 1 to 132 months, with a median of 23 months. In average, these patients stayed at the PICU for 9 days (maximum: 52 days). Half of patients admitted to the PICU (15/30) required AMV, for an average of 11.4 days. Two patients (4.34 %) in this group died from sepsis and septic shock.

DISCUSSION

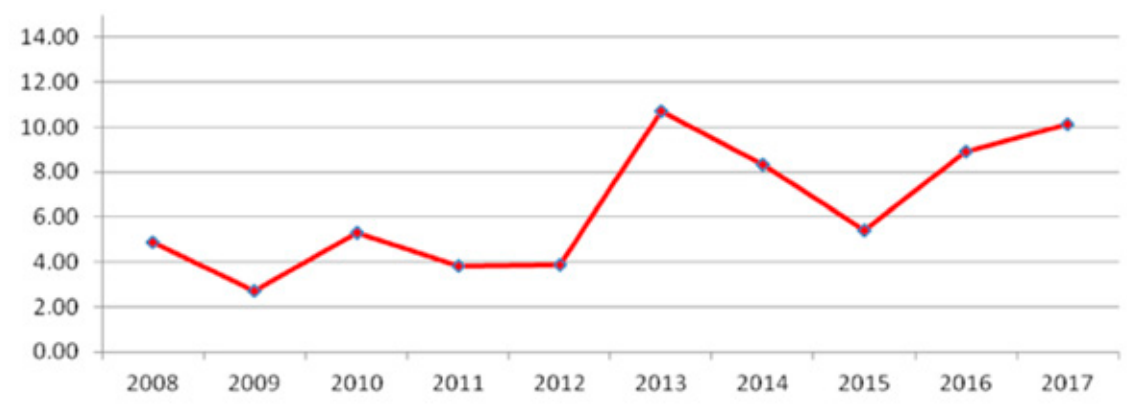
In recent years, the increase in CA-MRSA infections has led to a 3-4-fold increase in medical consultations due to this type of condition;

TABLE 1. Annual rate of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in relation to hospital discharges. Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario. 2008-2017 period

Year	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Discharges	8162	7323	7555	7816	7773	6519	7243	7380	6740	6949
CA-MRSA pneumonia	4	2	4	3	3	7	6	4	6	7
Rate per 10000	4.9	2.7	5.3	3.8	3.9	10.7	8.3	5.4	8.9	10.1

CA-MRSA: community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia.

FIGURE 1. Annual rate of staphylococcal pneumonia per 10 000 discharges. Hospital de Niños Víctor J. Vilela. 2008-2017 period



When CA-MRSA pneumonia was compared to SP pneumonia, the number of the latter decreased and the former increased (Figure 2) during the study period. Compared to SP pneumonia, patients with CA-MRSA pneumonia had a 7-fold higher risk for sepsis or septic shock, had 4 times more chances of developing necrotizing pneumonia or pneumonia with abscess formation, had 2 times more chances of having empyema, were 4 times more likely to be admitted to the PICU, and had a 5-fold higher chance of requiring AMV (Table 4). Also, unlike CA-MRSA pneumonia, no deaths were recorded in the SP pneumonia group.

observed infections have been mild, like skin and soft tissue infections, or invasive and severe, such as sepsis, septic shock, bacteremia, osteoarticular infections, and complicated pneumonia.^{14,15} In a previous 10-year experience at our hospital, community-acquired SA infections were observed to increase approximately threefold, with an average 73 % of CA-MRSA infections.

In this study, CA-MRSA pneumonia or empyema accounted for one of the main clinical presentations and the third leading presentation after skin and soft tissue infections and osteoarticular infections.^{16,17} In turn, other international publications have pointed out an increased incidence of CA-MRSA pneumonia, especially in the form of complicated pneumonia^{11,12,18} and mainly during the flu or influenza season.¹⁹ Such aspect was not analyzed in our study.

During the study period, the prevalence rate of CA-MRSA pneumonia doubled in relation to hospital discharges; and such increase was mainly related to CA-MRSA, which accounts for 85 % of strains. Studies conducted in Argentina in

2012-2014 described the clones circulating in the pediatric population; the most common one was ST5-IV-PVL⁺.^{20,21} The average age of patients was close to 4 years; however, the median age was 27.5 months, similar to what has been reported by other authors.^{18,22}

Different authors demonstrated that the socioeconomic level of the affected population may have an impact on the development of these infections, so this is an aspect related to poverty and overcrowding, as well as the biological

TABLE 3. Minimum inhibitory concentrations of vancomycin in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated strains. Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario. 2008-2017 period

MIC (µg/mL)	Number	Percentage
0.5	19	42
0.75	1	2
1	20	44
1.5	5	11

MIC: minimum inhibitory concentration.

TABLE 2. Clinical and epidemiological characteristics of children with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (n = 46) and pneumococcal pneumonia (n = 118). Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario. 2008-2017 period

OUTCOME MEASURES	CA-MRSA n = 46		<i>S. pneumoniae</i> n = 125	
	n	%	n	%
FEMALE	24	52.2	56	45
AGE (MONTHS OLD)				
Average	44		30	
Range	1-152		1-168	
Median	27.5		25	
CLINICAL PRESENTATION*				
Consolidated pneumonia	21	45.65	104	83.2
Necrotizing pneumonia or pneumonia with abscess formation	22	47.8	12	9.6
Sepsis/septic shock	19	41.30	7	5.6
Pneumothorax	16	34.78	1	0.8
Pleural empyema	44	95.6	52	41.6
Skin manifestations	12	26	0	0
COURSE				
Admission to the PICU	30	65.2	19	15.2
Age of patients at the PICU ¹	37.7 (1-132)		31.2 (1-119)	
Average length of stay at the PICU ²	9.4 (1-52)		6.2 (1-22)	
AMV	15	32.6	7	5.6
Average days of AMV ²	11.4 (1-43)		7.7 (1-22)	
Pleural drainage tubes	41	89.13	48	38.4
Surgical debridement	25	54.3	14	11.2

* The same patient had more than one clinical presentation.

¹ Expressed in months and range.

² Expressed in days and range.

CA-MRSA: community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia; PICU: pediatric intensive care unit; AMV: assisted mechanical ventilation.

factors of the host.^{22,23} In this study, although the population's socioeconomic status was not considered, the number of household members was analyzed, which was, in average, equivalent to more than 4 people per household. It was also observed that almost 40 % of cases had a family member with a history of infection or an active infection at the time of diagnosis. Such infection transmission phenomenon, once described in contact sports and prisoners,³ in our population may be related to poverty, overcrowding conditions, and personal hygiene issues.

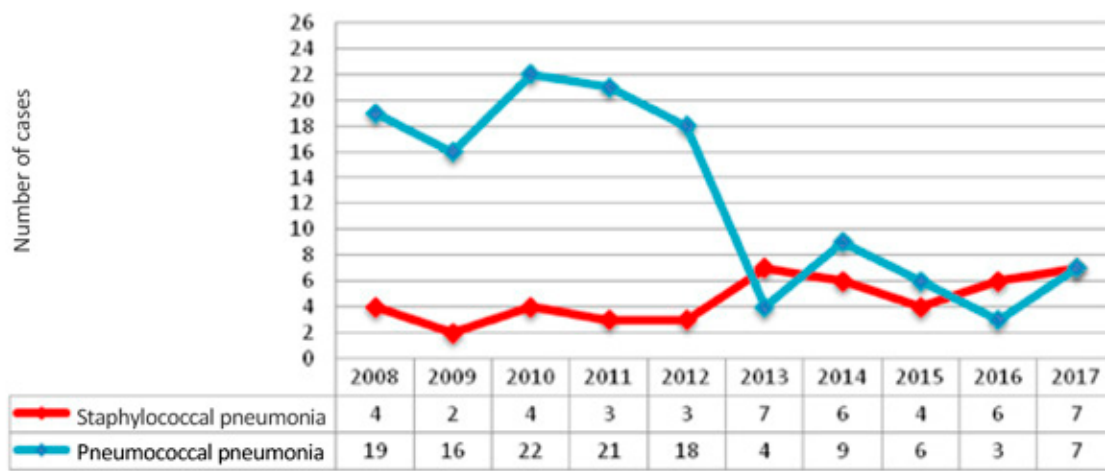
Approximately 40 % of patients had a clinical course with sepsis or septic shock; 2 patients died due to this condition. Such acute course, including complicated pneumonia accompanied by systemic involvement, PICU admission, and AMV requirement, has been reported by other authors at similar rates.^{18,24} Different publications have proposed a correlation between the presence of necrotizing pneumonia, pneumonia with abscess formation or empyema and a SA virulence factor known as PVL.^{25,26} PVL is a cytotoxin that causes white blood cell lysis and tissue necrosis, which undoubtedly enables SA to produce abscesses. PVL was found in both methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) and MRSA, so methicillin resistance is not considered a predictor of severity.²⁷ A meta-analysis published in recent years supported the association between PVL and skin and soft tissue lesions and disregarded the relation between PVL and invasive infections.²⁸

Almost half of patients showed radiological characteristics of necrotizing pneumonia or pneumonia with abscess formation. Most likely, the necrotizing feature of CA-MRSA pneumonia, together with AMV requirement, is a combination that results in the onset of pneumothorax during clinical course.

Microorganism isolation was high, close to 90 % in pleural fluid culture and over 20 % in blood culture. These values are similar to those published by other authors.¹⁸ Such situation leads us to reflect on the importance of obtaining culture samples, especially a diagnostic pleural tap, before indicating an antibiotic therapy. Clindamycin resistance was lower than that mentioned in other publications,²⁴ while trimethoprim-sulfamethoxazole resistance was very low. Resistance to teicoplanin, vancomycin, minocycline, linezolid or ceftaroline was not confirmed, so these antibiotics should be taken into consideration for the treatment of these infections.²⁹

When comparing pneumococcal to staphylococcal pneumonia, both with microorganism isolation, a reduction in pneumococcal pneumonia was observed in the first place, together with an increase in staphylococcal pneumonia. Without a doubt, such observation is related to the introduction of the 13-valent pneumococcal vaccine to our immunization schedule in 2011. A similar behavior was reported by other authors.^{1,30}

FIGURE 2. Number of staphylococcal and pneumococcal pneumonia cases per year. Hospital de Niños Víctor J. Vilela. 2008-2017 period



Staphylococcal pneumonia was observed in almost half of sepsis or septic shock cases and, more commonly, in the form of necrotizing pneumonia or empyema, which more frequently required PICU admission, AMV, surgical debridement, and pleural drainage tube placement. It is worth noting that CA-MRSA pneumonia showed a 40-fold higher risk for complications due to pneumothorax, thus making evident its necrotizing characteristics and the procedures required for its management.^{8,18,19,24}

In relation to the limitations of our study, it is worth noting that it was conducted at a referral children's hospital; therefore, findings should be extrapolated to other hospital care settings with caution. In addition, given the fact that the diagnosis of bacterial pneumonia without effusion is difficult because only 10-20 % of blood cultures are positive, microorganism isolation in the absence of empyema or pleural effusion is usually low. The scarce number of deaths prevented us from assessing the impact of this infection on mortality.

One of the strengths of this study is its prospective nature for a planned data collection, which, among other contributions to the local context, allowed us to confirm the increased prevalence of CA-MRSA pneumonia in the past decade and outline the presentation characteristics that define its clinical treatment and management.

CONCLUSIONS

Out of all community-acquired SA pneumonia cases, 85 % corresponded to CA-MRSA. The annual rate of CA-MRSA pneumonia increased from 4.9/10 000 to 10.1/10 000 discharges in the past 10 years. Compared to SP pneumonia, CA-MRSA

pneumonia was more commonly accompanied by sepsis or septic shock, necrosis, and empyema, and required five times more surgical drainage, admission to the PICU, and AMV. ■

REFERENCES

- Buckingham SC, McDougal LK, Cathey LD, Comeaux K, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a Memphis, Tennessee Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(7):619-24.
- Miller LG, Kaplan SL. *Staphylococcus aureus*: A Community Pathogen. *Infect Dis Clin North Am*. 2009; 23(1):35-52.
- Kirkland EB, Adams BB. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and athletes. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59(3):494-502.
- International Working Group on the Classification of Staphylococcal Cassette Chromosome Elements (IWG-SCC). Classification of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec): Guidelines for reporting novel SCCmec elements. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(12):4961-7.
- Paganini H, Della Latta M, Muller Opet B, Ezcurra G, et al. Estudio multicéntrico sobre las infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente provenientes de la comunidad en la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(5):397-403.
- Frei CR, Miller ML, Lewis JS 2nd, Lawson KA, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole or clindamycin for community-associated MRSA (CA-MRSA) skin infections. *J Am Board Fam Med*. 2010; 23(6):714-9.
- Morgan MS. Diagnosis and treatment of Pantone-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30(4):289-96.
- Rouzić N, Janvier F, Libert N, Javouhey E, et al. Prompt and successful toxin-targeting treatment of three patients with necrotizing pneumonia due to *Staphylococcus aureus* strains carrying the pantone-valentine leukocidin genes. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(5):1952-5.
- Ensinck G, Casanueva E, Sguassero Y, Moyano M, et al. Infecciones de piel y partes blandas en pediatría: consenso sobre diagnóstico y tratamiento. Parte 2. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(2):183-91.
- Gentile A, Bakir J, Ensinck G, Cancellara A, et al. *Staphylococcus C. metilicilino resistente adquirido en la comunidad: hospitalización y riesgo de letalidad en 10 centros pediátricos de Argentina*. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(1):e47-53.
- Haji T, Byrne A, Kovesi T. Trends in Pediatric Complicated Pneumonia in an Ontario Local Health Integration Net-

TABLE 4. Comparison of clinical presentation and course of staphylococcal and pneumococcal pneumonia. Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario. 2008-2017 period

	MRSA (46)	<i>S. pneumoniae</i> (125)	RR (95 % CI)
Septic shock or sepsis	19	7	7.38 (3.32-16.38)
Pleuropulmonary suppuration	44	52	2.30 (1.85-2.86)
Necrotizing pneumonia or pneumonia with abscess formation	22	12	4.98 (2.69-9.23)
Pneumothorax	16	1	43.48 (5.93-318.65)
Surgery	25	14	4.85 (2.77-8.50)
Tubes	41	48	2.14 (1.70-2.70)
PICU	30	19	4.29 (2.70-6.83)
AMV	15	7	5.82 (2.54-13.37)

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; RR: relative risk; CI: confidence interval; PICU: pediatric intensive care unit; AMV: assisted mechanical ventilation.

- work. *Children (Basel)*. 2018; 5(3):36.
12. Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(Suppl 5):S378-85.
 13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Pennsylvania: CLSI; 2020. [Accessed on: July 27th, 2020]. Available at: <http://clsi.org/m100>.
 14. Wallin TR, Hern HG, Frazee BW. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Med Clin North Am*. 2008; 26(2):431-55.
 15. Iwamoto M, Mu Y, Lynfield R, Bulens S, et al. Trends in invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pediatrics*. 2013; 132(4):e817-24.
 16. Ensínck G, Ernst A, Lazarte G, Romagnoli A, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* metilicilino resistente adquirido en la comunidad: experiencia de 10 años en un hospital pediátrico de Rosario, Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):119-25.
 17. Paganini DH, Verdaguer V, Rodríguez AC, Della Latta P, et al. Infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilicina en niños provenientes de la comunidad en niños de la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104(4):295-300.
 18. Carrillo-Marquez MA, Hultén KG, Hammerman W, Lamberth L, et al. *Staphylococcus aureus* pneumonia in children in the era of community-acquired methicillin-resistance at Texas Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(7):545-50.
 19. Li HT, Zhang TT, Huang J, Zhou YQ, et al. Factors associated with the outcome of life-threatening necrotizing pneumonia due to community-acquired *Staphylococcus aureus* in adult and adolescent patients. *Respiration*. 2011; 81(6):448-60.
 20. Sola C, Paganini H, Egea AL, Moyano A, et al. Spread of epidemic MRSA-ST5-IV clone encoding PVL as a major cause of community onset staphylococcal infections in Argentinean children. *PLoS One*. 2012; 7(1):e30487.
 21. Egea AL, Galletti P, Lamberghini R, Faccone D, et al. New patterns of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clones, community-associated MRSA genotypes behave like healthcare-associated MRSA genotypes within hospitals, Argentina. *Int J Med Microbiol*. 2014; 304(8):1086-99.
 22. See I, Wesson P, Gualandi N, Dumyati G, et al. Socioeconomic factors explain racial disparities in invasive community-associated methicillin-resistant *staphylococcus aureus* disease rates. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(5):597-604.
 23. Leggiadro RJ (ed.). Trends in Invasive Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections. Current Abstracts. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(3):262.
 24. Doudoulakakis AG, Bouras D, Drougka E, Kazantzi M, et al. Community-associated *Staphylococcus aureus* pneumonia among Greek children: epidemiology, molecular characteristics, treatment, and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 35(7):1177-85.
 25. Adler A, Temper V, Block CS, Abramson N, et al. Pantone-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(11):1789-90.
 26. Tristan A, Bes M, Meugnier H, Lina G, et al. Global distribution of Pantone-Valentine leukocidin – positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(4):594:600.
 27. Sicot N, Khanafer N, Meyssonnier V, Dumitrescu O, et al. Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia- results of a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(3):E142-8.
 28. Schallcross LJ, Fragaszy E, Johnson AM, Hayward AC. The role of the Pantone-Valentine leucocidin toxin in staphylococcal disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(1):43-54.
 29. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger E, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(4):203-18.
 30. Ves Losada J, Graziano AP, De Abreu M, Blanco M, et al. Infecciones graves por *Staphylococcus aureus*: características clínicas, sensibilidad antibiótica y uso de antimicrobianos. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(4):e152-5.

Edad gestacional, vía de parto y relación con el día y hora de nacimiento en dos instituciones del sector privado de salud

Gestational age, mode of delivery, and relation to the day and time of birth in two private health care facilities

Dr. Ramón Larcade^a, Dra. Norma Rossato^b, Dr. Christian Bellecci^a,
Mag. Ariel Fernández^c, Dra. Cecilia García^b y Dr. Néstor Vain^{a,b,c}

Colaboradores: Ivana Liz Ruano y Lucía Segovia

RESUMEN

Introducción. A nivel mundial, hay una tendencia ascendente en nacimientos prematuros y cesáreas. El objetivo fue describir edad gestacional (EG), vía de parto, distribución en días y horarios, y relación entre la vía de parto y el momento del nacimiento en dos instituciones privadas.

Población y métodos. Estudio prospectivo, transversal, analítico.

Resultados. Se incluyeron los 1500 nacidos vivos entre 9-2017 y 8-2018 (1465 embarazadas). El 99,4 % fueron embarazos controlados; el 66,8 % terminaron por cesárea. La causa fue cesárea previa en el 36,4%, falta de progresión y descenso en el 18,9 % y elección materna en el 9,2 %. El peso promedio al nacer fue de 3232 g \pm 561,1 g y la mediana de EG, 39 semanas (rango 38-40) por fecha de última menstruación. El 88,2 % fueron nacidos de término y, de los prematuros, el 76,1 % fueron pretérminos tardíos. Los nacidos de término temprano tuvieron mayor índice de cesáreas ($p < 0,001$). Los nacimientos por cesárea en días hábiles fueron 849/1201 (el 74,5 %) y, en los días de fin de semana y feriados, 173/299 (el 57,9 %, $p < 0,001$). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el horario de nacimiento y la realización de cesárea.

Conclusiones. La mediana de EG fue 39 semanas. La cesárea fue la vía de nacimiento más frecuente. Los nacimientos se produjeron, predominantemente, de lunes a viernes entre las 8 y las 21 h. El 82,9 % de los nacimientos por cesárea ocurrieron en días de semana laborables.

Palabras clave: edad gestacional, parto, cesárea, recién nacido prematuro, epidemiología.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.18>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.18>

- Servicio de Neonatología, Sanatorio de la Trinidad Ramos Mejía.
- Servicio de Neonatología, Sanatorio de la Trinidad Palermo.
- Fundación para la Salud Materno Infantil (FUNDASAMIN).

Correspondencia:
Dr. Ramón Larcade:
ramonlarcade@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-6-2020
Aceptado: 20-7-2020

INTRODUCCIÓN

Los trastornos relacionados con la duración de la gestación y el crecimiento fetal están entre las causas principales de morbilidad neonatal.^{1,2} A nivel mundial, hay una tendencia ascendente de nacimientos prematuros. Cada año, nacen, aproximadamente, 15 millones de niños pretérmino y un millón muere por trastornos relacionados con la prematuridad, principal causa de mortalidad infantil y segunda causa en los menores de 5 años.^{3,4}

En la Argentina, hubo 685 394 recién nacidos (RN) vivos en 2018; el 8,8 % fueron prematuros. Estos niños presentan mayor riesgo de complicaciones a corto y largo plazo, como los problemas respiratorios, la retinopatía del prematuro, los trastornos del neurodesarrollo y la parálisis cerebral.^{5,6}

Los nacimientos por cesárea están en aumento a nivel mundial. La mayor morbilidad neonatal asociada a la cesárea se reduce en forma significativa cuando esta se realiza luego de las 39 semanas cumplidas de edad gestacional (EG).⁷⁻¹⁰ La elección de la vía de parto podría estar relacionada con causas no médicas e influir en la morbilidad materna y neonatal.¹¹

En la Argentina, en el subsector de instituciones privadas de salud, no se cuenta con datos publicados recientes sobre la vía de nacimiento, aunque se sabe, por comunicaciones personales, que la cesárea es la más frecuente.⁹⁻¹² Conocer la frecuencia actual y las

Cómo citar: Larcade R, Rossato N, Bellecci C, Fernández A, et al. Edad gestacional, vía de parto y relación con el día y hora de nacimiento en dos instituciones del sector privado de salud. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):18-24.

principales causas de cesárea permitiría diseñar protocolos de atención adecuados ante su alto índice.^{13,14} El objetivo fue describir la EG, la vía de parto, la distribución en días y horarios, y la relación entre la vía de parto y el momento del nacimiento en dos instituciones privadas.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, transversal, analítico. Participaron dos instituciones privadas del Área Metropolitana de Buenos Aires, que atendían a una población con cobertura médica prepaga en su mayoría y un promedio de 2000 partos anuales en ese momento. Considerando la representatividad de los nacimientos para cada día de la semana y la factibilidad del estudio, se decidió un tamaño muestral por conveniencia de 1500 RN entre ambas instituciones. Fueron elegibles todos los RN vivos en forma consecutiva con peso ≥ 500 g durante el período de estudio.

La información fue recolectada en forma prospectiva de los registros médicos maternos y neonatales (historias clínicas, ecografía obstétrica). Se utilizó un formulario diseñado para tal fin y cargado en una base de datos electrónica, y se aseguró anonimizarla.

Variables

Del embarazo: edad de la madre, antecedentes obstétricos y patología durante el último embarazo. Se consideraron embarazos controlados aquellos con ≥ 5 controles prenatales, a partir del primer trimestre.

Del RN: peso en gramos, EG en semanas, vía de nacimiento (vaginal o cesárea y la causa según la historia clínica obstétrica). La EG se estableció por tres métodos: fecha de última menstruación (FUM), EG registrada en la historia clínica materna por el equipo obstétrico y ecografía precoz (hasta las 20 semanas de gestación). Para el cálculo de resultados, se eligió, de contarse con el dato, la EG por FUM.¹⁵

Se consideró RN de término a aquellos con EG 37-41⁺⁶ semanas; RN de término temprano a los nacidos con EG 37-38⁺⁶ semanas y RN de término completo a los nacidos con 39-41⁺⁶ semanas. Se consideró RN pretérmino a aquellos con EG 22-36⁺⁶ semanas y RN pretérmino tardío a los nacidos entre las 34 y las 36⁺⁶ semanas.¹⁶

Se registró el momento del nacimiento con fecha, día de la semana, horario de nacimiento y número de días faltantes para el siguiente feriado con la hipótesis de que podría ser un motivo para el aumento de los nacimientos por

decisión obstétrica no relacionada con condiciones maternas o fetales.

Aspectos éticos

Este protocolo y el formulario de recolección de datos fueron aprobados por los Comités de Ética del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC) y la Universidad Austral, y los Comités de Docencia de ambas instituciones.

Análisis estadístico

Se utilizó el *software* de Stata[®] versión 11. Se aplicó estadística descriptiva; las variables continuas se describieron como media y desvío estándar (DE); las variables categóricas, mediante frecuencias y porcentajes.

Se empleó el test *t* de Student para la comparación de las variables continuas y el test de χ^2 para comparar las variables categóricas. Se consideró el valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Se expresó la fuerza de la asociación mediante *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95 %. Se efectuó un análisis multivariado de regresión logística para evaluar los factores asociados a la indicación de cesárea.

RESULTADOS

La recolección de datos se llevó a cabo en el Sanatorio de la Trinidad Palermo entre

TABLA 1. Datos maternos (N: 1465)

Datos maternos	N (%)
Edad materna (años) media \pm DE	32,7 \pm 5,25
Número de gestas	
1	622 (42,5)
≥ 2	843 (57,5)
Embarazo controlado	1457 (99,4)
Ecografía precoz	1414/1465 (96,5)
EG (semanas), media \pm DE	7,7 \pm 2,1
FUM conocida	1347/1465 (91,9)
Vía de nacimiento	
Vaginal	486/1465 (33,2)
• Con feto único	484
• Doble	2
Cesárea	979/1465 (66,8)
• Con feto único	944
• Doble	34 (1 feto muerto)
• Triple	1 (un solo RN incluido)
Cesárea anterior	454/1465 (31,0)
1 cesárea previa	375/1465 (25,6)
≥ 2	79/1465 (5,4)

DE: desvío estándar; FUM: fecha de la última menstruación; EG: edad gestacional; RN: recién nacido.

septiembre de 2017 y enero de 2018, y en el Sanatorio de la Trinidad Ramos Mejía entre mayo y agosto de 2018. El momento en que se hizo la investigación en cada centro dependió de la disponibilidad de un investigador responsable para asegurar la continuidad en el registro.

Durante el período de estudio, ingresaron 1465 mujeres embarazadas; 1428 con feto único, 36 embarazos gemelares (en un caso, con un feto muerto) y 1 embarazo triple, en el que se incluyó solo el primer RN por haber alcanzado el tamaño muestral estimado. Los 1500 RN vivos fueron incluidos en el estudio.

Descripción de los embarazos

Se analizaron 1465 embarazos (Tabla 1). En 144/1465 (el 9,8 %), se efectuó la inducción del trabajo de parto; 86/144 (el 59,7 %) terminaron por cesárea y 58/144 (el 40,3 %), por parto vaginal.

Además de las indicaciones fetomaternas, entre las causas de cesárea, se destacaron la cesárea previa (n: 356/979; el 36,4 %), la falta de progresión y descenso (n: 185/979; el 18,9 %) y la elección materna (n: 90/979; el 9,2 %). En la Tabla 2, se observan los factores asociados en forma independiente a la realización de una cesárea en el análisis multivariado.

Entre las 622 madres primigestas, en 407 (el 65,4 %), se realizó operación cesárea. La causa referida fue la falta de progresión y descenso en 133 (el 32,7 %) y la elección materna en 50 (el 12,3 %).

Descripción de los recién nacidos

El peso promedio de nacimiento fue de 3232 g (DE \pm 561,1 g). La mediana de EG fue de 38 semanas (rango intercuartilo –RIC- 37-39) por ecografía precoz y de 39 semanas (RIC 38-40) por FUM.

Recién nacidos de término y prematuros

De los 1500 RN, 1324 (el 88,3 %) fueron de término y 176 (el 11,7 %) fueron prematuros. Entre los RN de término, 592 (el 44,7 %) fueron RN de término temprano. En este grupo, fue más frecuente el nacimiento por cesárea (el 74,5 % vs. el 59,4 %) y la cesárea por cesárea previa (el 32,4 % vs. el 19,3 %) comparado con los de término completos.

De los RN pretérmino, 134 (el 76,1 %) fueron pretérminos tardíos. En el conjunto de los RN prematuros tardíos más los de término temprano (726), se observó una mayor frecuencia de nacimiento por cesárea (546) comparado con los

TABLA 2. Factores asociados a la realización de cesárea. Análisis multivariado

Variables	Odds ratio	IC 95 %	Valor de p
Cesárea previa	12,7	8,46-19,08	0,000
Aborto previo	1,58	1,1-2,27	0,013
Embarazo múltiple	11,74	4,04-34,12	0,000
Macrosomía	15,09	3,54-64,18	0,000
RCIU	6	1,73-20,79	0,005
Oligoamnios-polihidramnios	5,65	1,96-16,28	0,001
HTA inducida por el embarazo	4,8	2,1-11,08	0,000
Horario diurno	5,11	3,38-7,75	0,000

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza.

TABLA 3. Distribución de los recién nacidos según el día de la semana y su relación con los feriados

Día de la semana	Recién nacidos N (%)	Vía vaginal	Cesárea
De lunes a jueves no víspera de feriados (128 días)	916 (61,1) 7,1/ día	271 (55,53)	645 (63,74)
Viernes y víspera de feriado (37 días)	285 (19,0) 7,7/ día	91 (18,64)	194 (19,17)
Sábado-domingo-feriado (80 días)	299 (19,9) 3,7/ día	126 (25,82)	173 (17,09)
Total	1500 (100,0)	488 (100,00)	1012 (100,00)

RN de ≥ 39 semanas (435) (el 75,2 % vs. el 59,4 %, OR 2,1; 1,64-2,6; $p < 0,001$).

Día y vía de nacimiento

El período de estudio abarcó 245 días. Nacieron 1201 niños en días de semana no feriados (7,3/día) y 299 niños durante sábado-domingo-feriado (3,7/día) (Tabla 3). El índice de cesáreas en días de semana laborables fue del 69,85 % y, sábado-domingo-feriados, el 57,85 % (OR 1,67; 1,27-2,18; $p < 0,001$) (Figura 1).

Horario de nacimiento y vía de parto

Desde las 22:00 hasta las 8:00, predominaron los partos vaginales (174/289; un 60,2 %); a partir de las 08:00, se incrementaron los nacimientos por cesárea, que persistieron elevados hasta las 22:00 (897/1211; un 74,1 % de cesáreas) (Figura 2). Tomando como referencia el horario de 00:00 a 05:00, hubo una relación estadísticamente significativa entre el horario de nacimiento y la realización de cesárea como vía de parto (Tabla 4).

FIGURA 1. Número de recién nacidos según el día de la semana y la vía de parto

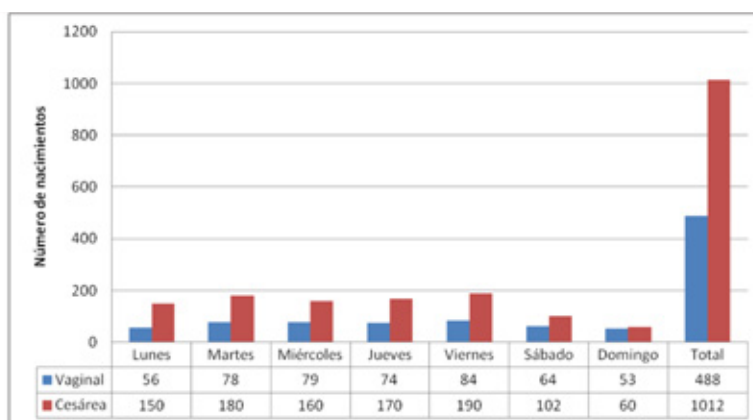


FIGURA 2. Horario de nacimiento y vía de parto de los recién nacidos

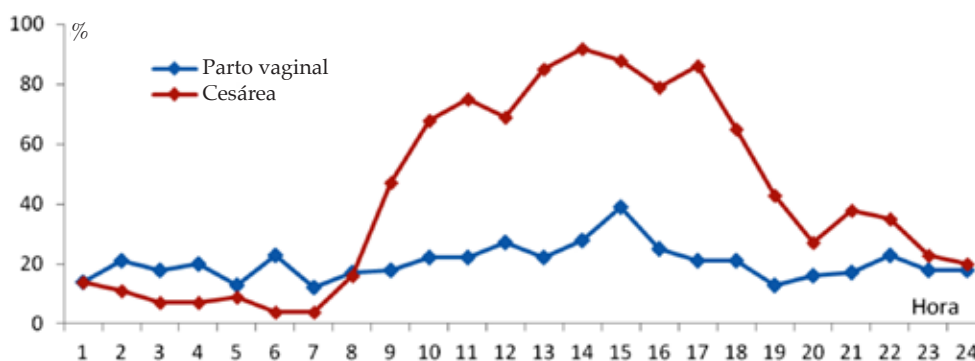


TABLA 4. Relación entre horario y vía de nacimiento

Franja horaria	Nacimientos	Vía vaginal	Cesárea	Nacimiento por cesárea OR (IC 95 %)
00:00-05:59	161	109 (67,7)	52 (32,3)	1
06:00-11:59	397	118 (29,72)	279 (70,28)	4,96 (3,34-7,35)
12:00-17:59	651	156 (23,96)	495 (76,04)	6,6 (4,57-9,71)
18:00-23:59	291	105 (36,08)	186 (63,92)	3,7 (2,47-5,61)

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

Durante el período de estudio, el 66,8 % de los nacimientos ocurrió por cesárea y, entre las principales causas, estuvieron la cesárea previa (el 36,4 %), la falta de progresión y descenso (el 18,9 %) y la elección materna (el 9,2 %). La proporción de nacimientos por cesárea ha ido en aumento en los últimos 35 años, sobre todo, de aquellas que no pueden ser adjudicadas a complicaciones o riesgos maternos ni fetales.¹⁹

En América Latina y el Caribe, el promedio de la tasa de cesáreas ronda el 42 % y llega, en algunos países, al 70 % o superiores.¹⁷ Incluso en algunas instituciones privadas de salud de Brasil, la tasa de cesáreas es cercana al 90 %.¹⁸ En la Argentina, la tasa de cesáreas también ha ido en aumento en los últimos años.¹⁹ Dos instituciones privadas de Buenos Aires comunicaron que, entre 2004 y 2007, la frecuencia de cesáreas en RN de término fue cercana al 50 %.^{9,12} Esa frecuencia y la de nuestra cohorte exceden ampliamente la comunicada para el medio público.¹⁹

No se cuenta, en nuestro país, con información precisa ni reciente acerca de la proporción de nacimientos por cesárea sobre el total de los que ocurren en el medio privado. Las instituciones de salud deberían llevar estadísticas basadas en el Sistema de Información Perinatal (SIP) u otra base de datos y sería deseable una norma de salud pública que obligara a la comunicación de estos datos.²⁰ Muchos factores culturales, sociales y del sistema de atención pueden influir en la diferencia de incidencia de cesáreas entre el medio privado y el público, como la exigencia de atención personalizada por parte de las pacientes, las bajas remuneraciones y la litigiosidad en obstetricia, entre muchas otras.

Los diagnósticos registrados como motivo del nacimiento por cesárea en nuestro estudio coinciden parcialmente con los publicados por Barber y cols., donde las principales causas de cesárea primaria fueron falta de progresión y descenso, alteración de la vitalidad fetal y presentación fetal anómala, entre otras.²¹ Las indicaciones de cesárea comunicadas en nuestra cohorte difieren de las sugeridas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).²²

En la actualidad, es muy poco frecuente el parto vaginal luego de una cesárea.^{14,23} La alta tasa de cesárea en nulíparas, posiblemente, lleve a que, en estas madres, el número de cesáreas aumente. La indicación de cesárea por el antecedente de una cesárea anterior es controvertida. Se debería informar a la embarazada sobre los potenciales

beneficios de un parto vaginal siempre y cuando las condiciones materno-fetales lo permitan.²⁴

En nuestro trabajo, se registró, en la muestra general, un 9,2 % de cesáreas por elección materna (un 12,3 % en el grupo de nulíparas). Respecto a esta forma de terminación del embarazo, en los últimos años, la comunidad médica ha sido testigo de un cambio social y cultural relacionado con el empoderamiento de las mujeres en diferentes áreas y aspectos, desde la elección del momento oportuno para transitar su maternidad a la elección del método reproductivo y el número de hijos que desean tener.

Es muy importante, para que la toma de decisiones sea de manera informada, que la mujer embarazada y su pareja conozcan y comprendan los riesgos y beneficios en la elección de esta vía de nacimiento cuando transitan embarazos de bajo riesgo tanto en términos del impacto potencial en la madre como en el RN y la relación con el momento elegido para la intervención. En este aspecto fundamental, el equipo asistencial debe estar comprometido.¹⁷

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el índice de cesáreas en los nacidos a término temprano comparados con los de término completo. Esto coincide con lo observado en los últimos años, junto con un incremento de los partos inducidos y los nacimientos por cesárea. Diferentes estudios muestran que la población de RN a término temprano presenta mayor morbilidad neonatal comparada con los nacidos entre las 39 y las 41 semanas.²⁵⁻²⁸

Estos resultados coinciden con los de Martínez-Nadal y col., que observaron una tasa de cesáreas significativamente superior en los RN de término temprano y una mayor proporción de ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y morbilidad en general comparados con los RN de 39-41 semanas.²⁸ Hourani y cols., encontraron mayor morbilidad respiratoria, hipotermia y dificultad en la alimentación en RN de término temprano comparados con los nacidos de 39 semanas o más.¹¹

A nivel mundial, hay una tendencia en aumento de los partos prematuros.^{7,8,29,30} En nuestro estudio, el 11,7 % de los RN fueron pretérmino. Estas cifras superan los datos nacionales (el 8,8 % de nacidos pretérmino), derivados, primariamente, de registros de hospitales públicos.⁵ La no obligatoriedad de su comunicación y la falta de formato de registro unificado para el subsector privado generan una

ausencia de datos confiables. Nuestro trabajo no contempló la evaluación de la morbilidad neonatal, dado que era una muestra pequeña para obtener conclusiones válidas. Sin embargo, es bien conocida la mayor morbilidad asociada a la prematuridad.⁸

Los RN pretérminos tardíos, en nuestro estudio, representaron el 76 % de los nacidos pretérmino. Estos datos coincidieron con las publicaciones internacionales.^{6,30} La importancia de conocer su incidencia radica en “visibilizarlos”, ya que, muchas veces, este grupo es subestimado desde el punto de vista del cuidado asistencial por ser erróneamente considerados como RN “casi” a término. Estos niños presentan mayor mortalidad y morbilidades asociadas, como dificultad respiratoria, hipoglucemia, trastornos en la termorregulación, en la succión-deglución, hiperbilirrubinemia, mayor susceptibilidad a infecciones y reinternaciones. A largo plazo, tienen también peor desempeño escolar (lectoescritura y matemáticas).³⁰⁻³⁴

De lunes a viernes, hubo entre dos y tres veces más nacimientos por cesárea que por vía vaginal. Los domingos, en cambio, la frecuencia de nacimientos fue menor y la cantidad de nacimientos por parto vaginal y cesárea fue muy similar. Es probable que esta diferencia esté vinculada con la programación de los nacimientos con cesáreas electivas en días hábiles por conveniencia de la familia o del equipo obstétrico.

Estos resultados coinciden con los de Del Carmen y cols., que evaluaron la relación entre el día de la semana y la vía de nacimiento. Estos autores encontraron que las madres tenían entre el 25 % y el 29 % menos de probabilidad de tener una cesárea en los días de fin de semana o feriado comparados con los días de semana.³⁵ En la misma línea, Young y cols. describieron un fenómeno denominado “efecto del fin de semana”, momento en el que se producían menos nacimientos y menor porcentaje de cesáreas comparados con los días de semana.³⁶

Respecto a la hora de nacimiento, se pudo observar que los nacimientos aumentaron de modo progresivo desde las 7 h hasta las 14 h y persistieron elevados hasta las 21 h. Coincidentemente, las cesáreas, a partir de las 8 h, también se incrementaron y persistieron elevadas hasta las 22 h. Fue muy notable que, entre las 9 y las 18 h, las cesáreas duplicaron y, por momentos, triplicaron el número de partos vaginales.

Nam y cols. y Pasupathy y cols., entre otros, describieron, en estudios observacionales, un

peor pronóstico en las madres y los RN asistidos en horarios semanales nocturnos o de fines de semana y feriados, comparados con los diurnos o en días laborales. Brookfield y cols., en cambio, no encontraron una asociación significativa en la morbilidad neonatal grave entre los grupos evaluados (nacidos en horarios diurno, nocturno o madrugada).³⁷⁻³⁹

En nuestro trabajo, cuando se analizó el momento del nacimiento y su cercanía a los fines de semana o feriados, se observó que el 19 % de los nacimientos se produjeron los viernes o en vísperas de feriado próximo. Esto coincidió con lo comunicado por Mola y cols., respecto a una mayor frecuencia de nacimientos e ingresos de RN pretérminos tardíos a la Unidad de Neonatología los viernes. Estos autores lo denominaron “el efecto de viernes”.⁴⁰

La información obtenida en este estudio sugiere que los nacimientos ocurrieron con una cronología de días y horarios, posiblemente, más relacionada con las decisiones del equipo médico y/o de la familia que con causas vinculadas a la salud materna o fetal. Por múltiples referencias personales, se sabe que esta situación es común a muchas instituciones privadas de nuestro país.

Estos datos podrían ser de utilidad a cada centro que enfrente una problemática similar para organizar la distribución del recurso humano y la optimización del área de nacimientos e internaciones. Asimismo, sería beneficiosa la implementación de la obligatoriedad de proveer oficialmente registros de estas características desde todos los centros privados donde se producen nacimientos con el objetivo de diseñar estrategias de cuidado o políticas de salud que enfrenten el problema del alto índice de cesáreas.

CONCLUSIONES

La mediana de EG fue de 39 semanas. La cesárea fue la vía de nacimiento más frecuente. Los nacimientos se produjeron, predominantemente, de lunes a viernes entre las 8 y las 21 h. El 82,9 % de los nacimientos por cesárea ocurrieron en días de semana laborables.

REFERENCIAS

1. Finkelstein JZ, Duhau M, Fasola ML, Escobar P. Mortalidad neonatal en Argentina. Análisis de situación de 2005 a 2014. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(4):343-9.
2. Lona Reyes JC, Pérez Ramírez RO, Llamas Ramos L, Gómez Ruiz LM, et al. Mortalidad neonatal y factores asociados en recién nacidos internados en una Unidad de Cuidados Neonatales. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(1):42-8.
3. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE (eds.). *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Geneva: March

- of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO; 2012.
4. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010; 88(1):31-8.
 5. Dirección de estadísticas e información en salud. Indicadores básicos. Argentina. 2018. [Acceso: 20 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2019/02/Indicadores-Basicos-2018.pdf>.
 6. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births - An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019; 24(1):3-10.
 7. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, et al. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(2 Pt 1):323-33.
 8. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017; 41(7):387-91.
 9. Ceriani Cernadas JM, Mariani G, Pardo A, Aguirre A, et al. Nacimiento por cesárea al término en embarazos de bajo riesgo: efectos sobre la morbilidad neonatal. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108(1):17-23.
 10. Reddy UM, Ko CW, Raju TNK, Willinger M. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics.* 2009; 124(1):234-40.
 11. Hourani M, Ziade F, Rajab M. Timing of planned caesarean section and the morbidities of the newborn. *N Am J Med Sci.* 2011; 3(10):465-8.
 12. Armadans M, Osorio MF, Pedicone C, Durán P, et al. Morbilidad en recién nacidos de término en relación a su edad gestacional. *Rev Chil Pediatr.* 2010; 81(5):402-8.
 13. Zanardo V, Simbi AK, Franzoi M, Soldà G, et al. Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean delivery. *Acta Paediatr.* 2004; 93(5):643-7.
 14. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine; Caughey AB, Cahill AG, et al. Safe Prevention of the Primary Cesarean Delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210(3):179-93.
 15. Macaulay S, Buchmann EJ, Dunger DB, Norris SA. Reliability and validity of last menstrual period for gestational age estimation in a low-to-middle-income setting. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019; 45(1):217-25.
 16. Gill JV, Boyle EM. Outcomes of infants born near term. *Arch Dis Child.* 2017; 102(2):194-8.
 17. Mariani GL, Vain NE. The rising incidence and impact of non-medically indicated pre-labour caesarean section in Latin America. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019; 24(1):11-7.
 18. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Painel de indicadores de atenção materna e neonatal. [Acceso: 28 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/painel-de-indicadores-da-atencao-materna-e-neonatal>.
 19. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Gráfico 9. Evolución de la Tasa de cesárea, porcentajes e intervalos de confianza del 95%. Total, país. República Argentina. Años 2010-2018. En Sistema Informático Perinatal para la gestión (SIP-G). Indicadores básicos 2018. República Argentina. Buenos Aires: MINSAL; 2019:31. [Acceso: 28 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001616cncnt-anuario-sip-2018.pdf>.
 20. Organización Panamericana de la Salud. Sistema de Información Perinatal. [Acceso: 3 de julio de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/clap/index.php?option=com_content&view=article&id=84:sistema-informatico-perinatal&Itemid=242&lang=en.
 21. Barber EL, Lundsberg L, Belanger K, Pettker CM, et al. Contributing indications to the rising cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(1):29-38.
 22. Organización Mundial de la Salud. Solo se deben practicar las cesáreas que sean necesarias por motivos médicos. Comunicado de prensa. Abril 2015. [Acceso: 3 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/caesarean-sections/es/>.
 23. Ceriani Cernadas JM. La epidemia de cesáreas no justificadas, ¿podremos revertirla? *Arch Argent Pediatr.* 2019; 117(2):66-7.
 24. Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires. Parto vaginal después de una cesárea. 2019. [Acceso: 3 de julio de 2020]. Disponible en: http://sogiba.org.ar/images/Parto_Vaginal_despues_de_una_Cesarea_SOGIBA%202019.pdf.
 25. Fang YMV, Guirguis P, Borgida A, Feldman D, et al. Increased neonatal morbidity despite pulmonary maturity for deliveries occurring before 39 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(1):79-82.
 26. Bates E, Rouse DJ, Mann ML, Chapman V, et al. Neonatal outcomes after demonstrated fetal lung maturity before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(6):1288-95.
 27. Ceriani Cernadas JM. Los cambios en la definición del recién nacido de término y su implicancia en los cuidados perinatales. ¿Se están cumpliendo? *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(5):410-1.
 28. Martínez-Nadal S, Demestre X, Raspall F, Álvarez JA, et al. Morbilidad neonatal en los recién nacidos a término precoz. *An Pediatr (Barc).* 2014; 81(1):39-44.
 29. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371(9606):75-84.
 30. Stewart DL, Barfield WD, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Updates on an At-Risk Population: Late-Preterm and Early-Term Infants. *Pediatrics.* 2019; 144(5):e20192760.
 31. Kugelman A, Colin AA. Late Preterm Infants: Near Term But Still in a Critical Developmental Time Period. *Pediatrics.* 2013; 132(4):741-51.
 32. Machado LC Jr, Passini RJr, Rosa IR, Carvalho HB. Neonatal outcomes of late preterm and early term birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 179:204-8.
 33. Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, Byington CL, et al. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics.* 2009; 123(6):e1072-7.
 34. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics.* 2004; 114(2):372-6.
 35. Del Carmen GA, Stapleton S, Qadan M, Del Carmen MG, et al. Does the Day of the Week Predict a Cesarean Section? A Statewide Analysis. *J Surg Res.* 2020; 245:288-94.
 36. Young D. When was the baby born? Reflecting on the time of day, day of week, mode of delivery, and birth outcomes. *Birth.* 2011; 38(1):1-2.
 37. Nam JY, Lee SG, Nam CM, Park S, et al. The effect of off-hour delivery on severe maternal morbidity: a population-based cohort study. *Eur J Public Health.* 2019; 29(6):1031-6.
 38. Pasupathy D, Wood AM, Pell JP, Fleming M, et al. Time of birth and risk of neonatal death at term: retrospective cohort study. *BMJ.* 2010; 341:c3498.
 39. Brookfield KF, O'Malley K, El-Sayed YY, Blumenfeld YJ, et al. Does Time of Delivery Influence the Risk of Neonatal Morbidity? *Am J Perinatol.* 2016; 33(5):502-9.
 40. Mola S, Graeber JE, Polak MJ, Yossuck P. Is friday the busiest for late preterm delivery? *W V Med J.* 2010; 106(5):10-3.

Gestational age, mode of delivery, and relation to the day and time of birth in two private health care facilities

Ramón Larcade, M.D.^a, Norma Rossato, M.D.^b, Christian Bellecci, M.D.^a, Ariel Fernández, Magister^c, Cecilia García, M.D.^b and Néstor Vain, M.D.^{a,b,c}

Collaborators: Ivana Liz Ruano and Lucía Segovia

ABSTRACT

Introduction. There is a worldwide growing trend of preterm births and C-sections. Our objective was to describe gestational age (GA), mode of delivery, day and time distribution, and the relation between the mode of delivery and the time of birth in two private facilities.

Population and methods. Prospective, cross-sectional, analytical study.

Results. A total of 1500 live newborn infants were included between September 2017 and August 2018 (1465 pregnant women). Of these, 99.4 % had received antenatal care; 66.8 % of pregnancies ended via C-section. The reason was a previous C-section in 36.4 %, lack of progression and descent in 18.9 %, and maternal choice in 9.2 %. The average birth weight was 3232 g ± 561.1 g and the median GA was 39 weeks (range: 38-40) based on the date of the last menstrual period; 88.2 % were term births and, among preterm births, 76.1 % corresponded to late preterm babies. Early term births showed a higher rate of C-sections ($p < 0.001$). There were 849/1201 (74.5 %) C-sections on weekdays and 173/299 (57.9 %, $p < 0.001$) on weekends and holidays. A statistically significant relation was observed between the time of birth and the performance of a C-section.

Conclusions. The median GA was 39 weeks. C-sections were the most common mode of delivery. Births occurred predominantly Mondays through Fridays between 8 a.m. and 9 p.m.; 82.9 % of C-sections took place on weekdays.

Key words: gestational age, delivery, C-section, preterm newborn infant, epidemiology.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.18>

To cite: Larcade R, Rossato N, Bellecci C, Fernández A, et al. Gestational age, mode of delivery, and relation to the day and time of birth in two private health care facilities. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):18-24.

INTRODUCTION

Disorders related to the length of gestation and fetal growth are some of the main causes of neonatal morbidity and mortality.^{1,2} Worldwide, there is a growing trend of preterm births. Each year, approximately 15 million preterm infants are born, and 1 million die due to prematurity-related disorders, which are the main cause of infant mortality and the second leading cause among children younger than 5 years.^{3,4}

In Argentina, there were 685 394 live births (LBs) in 2018; 8.8 % of them were preterm infants. These have a higher risk for short- and long-term complications, including respiratory problems, retinopathy of prematurity, neurodevelopmental disorders, and cerebral palsy.^{5,6}

C-section births are also increasing worldwide. The greater neonatal morbidity associated with C-sections may be significantly reduced if performed after 39 weeks of gestation.⁷⁻¹⁰ The selected mode of delivery may be related to non-medical reasons and have an impact on maternal and neonatal morbidity and mortality.¹¹

In Argentina, in the private health care subsector, there are no recently published data about the mode of delivery, although it is known, through personal communications, that C-sections are more common.⁹⁻¹² Knowing the current frequency and the main reasons for C-sections would allow to design health care protocols in accordance with such high rate.^{13,14} Our objective was to describe gestational age (GA), mode of delivery, day and time distribution, and the relation between the mode

- Division of Neonatology, Sanatorio de la Trinidad Ramos Mejía.
- Division of Neonatology, Sanatorio de la Trinidad Palermo.
- Fundación para la Salud Materno Infantil (FUNDASAMIN).

E-mail address:

Ramón Larcade, M.D.:
ramonlarcade@gmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 6-8-2020

Accepted: 7-20-2020

of delivery and the time of birth in two private facilities.

POPULATION AND METHODS

This was a prospective, cross-sectional, analytical study. Participating sites were two private facilities from the Metropolitan Area of Buenos Aires that catered mostly for a population with private health insurance coverage with an annual average of 2000 deliveries at that moment. Considering the representativity of births for each day of the week and the study feasibility, participants were selected by convenience and the sample size was established at 1500 newborn infants (NBIs) between both facilities. All live NBIs born with a birth weight ≥ 500 g in the study period were selected consecutively.

The information was collected prospectively from maternal and neonatal medical records (patient charts, fetal ultrasounds). An *ad hoc* form included in an electronic database was used, and data were anonymized.

Outcome measures

Pregnancy-related: maternal age, obstetric history, and any pathology occurred in the last pregnancy. Adequate antenatal care was defined as a pregnancy with ≥ 5 antenatal care visits as of the first trimester.

NBI-related: weight in grams, GA in weeks, mode of delivery (vaginal or C-section and reason based on obstetric medical record). GA was established based on three methods: date of last menstrual period (LMP), GA as recorded by the obstetric team in the maternal medical record, and early ultrasound (up to 20 weeks of gestation). Results were estimated using GA based on the date of the LMP, if available.¹⁵

Term NBIs were defined as those born at a GA of 37-41⁺⁶ weeks; early term NBIs, as those born at a GA of 37-38⁺⁶ weeks; and full-term NBIs, as those born at a GA of 39-41⁺⁶ weeks. Preterm NBIs were defined as those born at a GA of 22-36⁺⁶ weeks and late preterm NBIs, as those born between 34 and 36⁺⁶ weeks.¹⁶

The moment of birth was recorded as date, day of the week, time of birth, and number of days until the following holiday based on the hypothesis that it may be a reason for an increased number of births by obstetric decision not related to maternal or fetal conditions.

Ethical aspects

This protocol and the data collection form

were approved by the Ethics Committees and the Teaching Committees of Clinical Research and Medical Education Center "Norberto Quirno" (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, CEMIC) and Universidad Austral.

Statistical analysis

The Stata[®] software, version 11, was used. Descriptive statistics were established; continuous outcome measures were described as mean and standard deviation (SD), whereas categorical outcome measures, as frequency and percentage.

Student's *t* test was used to compare continuous outcome measures, and the χ^2 test, to compare categorical outcome measures. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The strength of the association was described using the odds ratio (OR) and the 95 % confidence interval (CI). A multivariate logistic regression analysis was done to assess the factors associated with the indication for a C-section.

RESULTS

Data were collected at Sanatorio de la Trinidad Palermo between September 2017 and January 2018, and at Sanatorio de la Trinidad Ramos Mejía between May and August 2018. The study period at each site depended on the availability of the leading investigator to ensure recording continuity.

TABLE 1. Maternal data (N: 1465)

Maternal data	N (%)
Maternal age (years), mean \pm SD	32.7 \pm 5.25
Gravidity	
1	622 (42.5)
≥ 2	843 (57.5)
Antenatal care	1457 (99.4)
Early ultrasound	1414/1465 (96.5)
GA (weeks), mean \pm SD	7.7 \pm 2.1
Known date of LMP	1347/1465 (91.9)
Mode of delivery	
Vaginal	486/1465 (33.2)
• Singleton	484
• Twins	2
C-section	979/1465 (66.8)
• Singleton	944
• Twins	34 (1 stillborn)
• Triplets	1 (only 1 NB included)
Previous C-section	454/1465 (31.0)
1 previous C-section	375/1465 (25.6)
≥ 2	79/1465 (5.4)

SD: standard deviation; LMP: last menstrual period;
GA: gestational age; NBI: newborn infant.

During the study period, 1465 pregnant women were admitted; 1428 had a singleton pregnancy; 36, a twin pregnancy (in one case, 1 stillborn); and 1, a triplet pregnancy, for which only the first NBI was included because the estimated sample size had been reached. All 1500 live NBIs were included in the study.

Pregnancy description

A total of 1465 pregnancies were analyzed (Table 1). In 144/1465 (9.8%), labor was induced; 86/144 (59.7%) corresponded to C-sections, and 58/144 (40.3%), to a vaginal delivery.

In addition to fetal-maternal indications, the reasons for a C-section included prior C-section (n: 356/979; 36.4%), lack of progression and descent (n: 185/979; 18.9%), and maternal choice (n: 90/979; 9.2%). Table 2 shows the factors independently associated with the performance of a C-section in the multivariate analysis.

Among the 622 primiparous women, 407 (65.4%) had a C-section. The reason mentioned for this was lack of progression and descent in 133 (32.7%) and maternal choice in 50 (12.3%).

Description of newborn infants

The average birth weight was 3232 g (SD \pm 561.1 g). The median GA was 38 weeks (interquartile range [IQR]: 37-39) based on early ultrasound and 39 weeks (IQR: 38-40) based on the date of the LMP.

Term and preterm newborn infants

Among 1500 NBIs, 1324 (88.3%) were term infants and 176 (11.7%), preterm babies. Among term NBIs, 592 (44.7%) corresponded to early term babies. In this group, C-sections (74.5% versus 59.4%) and C-section due to prior C-section (32.4% versus 19.3%) were more common than in the full-term NBI group.

Among preterm NBIs, 134 (76.1%) were late preterm babies. In the group of late preterm NBIs plus early term NBIs (726), C-section deliveries were more common (546) compared to NBIs born \geq 39 weeks (435) (75.2% versus 59.4%; OR: 2.1; 1.64-2.6; $p < 0.001$).

Day and mode of delivery

The study period lasted 245 days. A total of 1201 babies were born on weekdays (not

TABLE 2. Factors associated with C-section performance. Multivariate analysis

Outcome measures	Odds ratio	95 % CI	p value
Previous C-section	12.7	8.46-19.08	0.000
Previous abortion/miscarriage	1.58	1.1-2.27	0.013
Multiple pregnancy	11.74	4.04-34.12	0.000
Macrosomia	15.09	3.54-64.18	0.000
IUGR	6	1.73-20.79	0.005
Oligohydramnios-polyhydramnios	5.65	1.96-16.28	0.001
Pregnancy-induced HTN	4.8	2.1-11.08	0.000
Daytime	5.11	3.38-7.75	0.000

IUGR: intrauterine growth restriction; HTN: arterial hypertension; CI: confidence interval.

TABLE 3. Distribution of newborn infants by day of the week and relation to holidays

Day of the week	Newborn infants N (%)	Vaginal delivery	C-section
Mondays through Thursdays, not on the eve of a holiday (128 days)	916 (61.1) 7.1/day	271 (55.53)	645 (63.74)
Fridays and on the eve of a holiday (37 days)	285 (19.0) 7.7/day	91 (18.64)	194 (19.17)
Saturdays, Sundays, holidays (80 days)	299 (19.9) 3.7/day	126 (25.82)	173 (17.09)
Total	1500 (100.0)	488 (100.00)	1012 (100.00)

a holiday) (7.3/day) and 299, on Saturdays, Sundays or holidays (3.7/day) (Table 3). The rate of C-sections on business days was 69.85% and on Saturdays, Sundays or holidays, 57.85% (OR: 1.67; 1.27-2.18; $p < 0.001$) (Figure 1).

Time of birth and mode of delivery

Between 10:00 p.m. and 8:00 a.m., vaginal deliveries prevailed (174/289; 60.2%); as of 08:00 a.m., the number of C-sections increased and remained high until 10:00 p.m. (897/1211; 74.1% of C-sections) (Figure 2). Considering the

12:00 a.m. to 05:00 a.m. time slot, a statistically significant relation was observed between the time of birth and the performance of a C-section as a delivery mode (Table 4).

DISCUSSION

During the study period, 66.8% of births corresponded to C-sections, and the main reasons for it included prior C-section (36.4%), lack of progression and descent (18.9%), and maternal choice (9.2%). The proportion of C-sections has increased in the past 35 years, especially those

FIGURE 1. Number of newborn infants by day of the week and mode of delivery

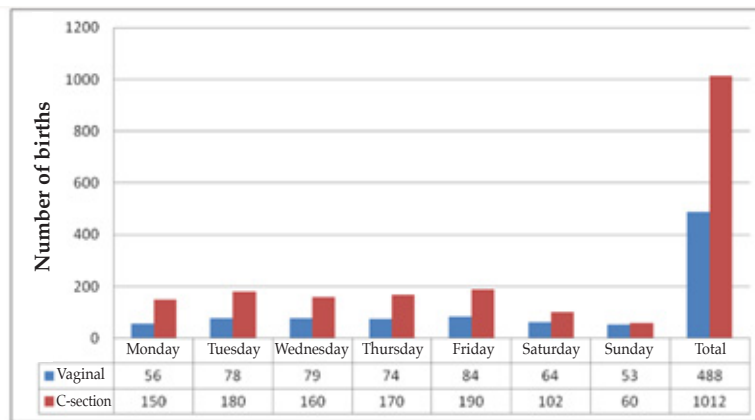


FIGURE 2. Time of birth and mode of delivery of newborn infants

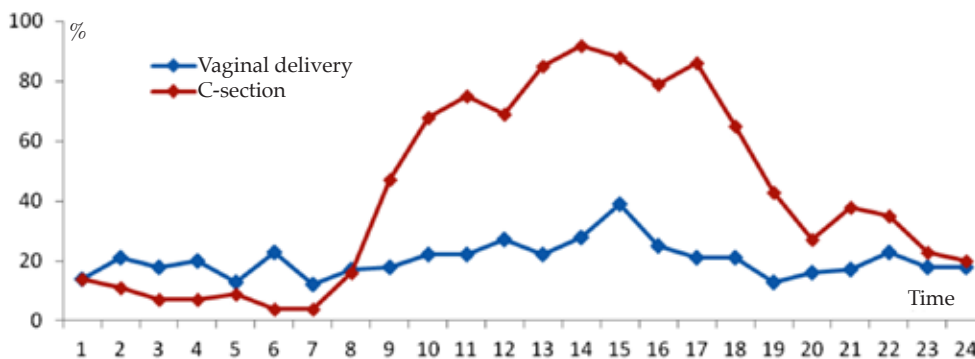


TABLE 4. Relation between time and mode of delivery

Time slot	Births	Vaginal delivery	C-section	OR for C-sections (95% CI)
0:00 a.m.-5:59 a.m.	161	109 (67.7)	52 (32.3)	1
6:00 a.m.-11:59 a.m.	397	118 (29.72)	279 (70.28)	4.96 (3.34-7.35)
12:00 p.m.-5:59 p.m.	651	156 (23.96)	495 (76.04)	6.6 (4.57-9.71)
6:00 p.m.-11:59 p.m.	291	105 (36.08)	186 (63.92)	3.7 (2.47-5.61)

OR: odds ratio; CI: confidence interval.

that cannot be justified by complications or maternal and fetal risks.¹⁹

In Latin America and the Caribbean, the average rate of C-sections is approximately 42 % and, in some countries, it even reaches 70 % or more.¹⁷ In some private health care centers of Brazil, the rate of C-sections is even close to 90 %.¹⁸ In Argentina, the rate of C-sections has also increased in recent years.¹⁹ Two private health care centers from Buenos Aires reported that, between 2004 and 2007, the frequency of C-sections among term NBIs was close to 50 %.^{9,12} Such frequency and that observed in our cohort far exceed that reported in the public sector.¹⁹

In our country, there is no accurate or recent information about the proportion of C-sections out of all births in the private setting. Health care centers should have statistics based on the SIP (for the acronym of *Sistema Informático Perinatal*) or any other database and it would be advisable to have public health regulations in place that made reporting such data mandatory.²⁰ Many cultural, social, and health care system factors may influence the difference in the incidence of C-sections between the public and private sectors, as well as patients' demand for customized care, low compensations, and obstetric litigation, among many others.

The diagnoses recorded as a reason for C-section in our study are partly similar to those published by Barber et al., who reported that the main reasons for a primary C-section were lack of progression and descent, altered fetal vital signs, and malpresentation, among others.²¹ The indications for C-section reported in our cohort differ from those suggested by the World Health Organization (WHO).²²

Currently, a vaginal birth after C-section is highly uncommon.^{14,23} The high rate of C-sections among nulliparous women is what possibly leads these women to have a higher number of C-sections. The indication for a C-section due to a prior C-section is controversial. Pregnant women should be informed about the potential benefits of a vaginal delivery as long as maternal-fetal conditions warrant it.²⁴

In our study, in the general sample, 9.2 % of C-sections were a maternal choice (12.3 % among nulliparous women). Regarding the mode of delivery, in recent years, the medical community has witnessed a social and cultural change in relation to women empowerment in different areas and aspects, from deciding the right time to become a mother to selecting the reproductive method and the number of children they want.

For an informed decision-making, it is very important that pregnant women and their partners know and understand the risks and benefits of selecting this mode of delivery when they have a low risk pregnancy, both in terms of potential impact for the mother and the baby and the relation to the moment selected for the surgery. This is a critical aspect that requires the involvement of the health care team.¹⁷

A statistically significant difference was observed in the rate of C-sections between early term and full-term NBIs. This is consistent with the increase in deliveries after induced labor and C-sections observed in recent years. Different studies have shown that the population of early term NBIs have a higher neonatal morbidity compared to those born between 39 and 41 weeks.²⁵⁻²⁸

These results are consistent with those observed by Martínez-Nadal et al., who found a significantly higher rate of C-sections among early term NBIs and a higher proportion of admission to the neonatal intensive care unit and morbidity in general compared to those born at 39-41 weeks of gestation.²⁸ Hourani et al., observed more respiratory morbidity, hypothermia, and feeding difficulties among early term NBIs than among those born at 39 or more weeks of gestation.¹¹

Worldwide, there is a growing trend of preterm births.^{7,8,29,30} In our study, 11.7 % of NBIs were born preterm. Such rates exceed those reported in national data (8.8 % of preterm births), obtained mostly from public hospital records.⁵ The fact that reporting is not mandatory and that there is no unified recording form for the private subsector leads to not having reliable data available. Our study did not assess neonatal morbidity because the small sample size prevented us from drawing valid conclusions. However, it is known that a higher morbidity is associated with prematurity.⁸

In our study, late preterm NBIs accounted for 76 % of preterm births. This is consistent with international publications.^{6,30} The importance of knowing their incidence is "to make them visible" because many times this group is underestimated by the health care team, who wrongly assume that they are "almost" term NBIs. These infants are associated with higher levels of morbidity and mortality, including respiratory distress, hypoglycemia, temperature regulation disorders, suction-swallowing disorders, hyperbilirubinemia, increased susceptibility to infections, and readmissions.

In the long term, they may also have a poorer academic performance (reading, writing, and math skills).³⁰⁻³⁴

Mondays through Fridays, C-sections were 2-3 times more common than vaginal deliveries. However, on Sundays, the frequency of births was lower and the number of vaginal deliveries and C-sections was very similar. Most likely, such difference is related to the fact that elective C-sections are scheduled on weekdays for the convenience of the family or the obstetric team.

These results are similar to those observed by Del Carmen et al., who assessed the relation between the day of the week and the mode of delivery. Those authors found that women had a 25-29 % lower chance of having a C-section on weekends and holidays compared to weekdays.³⁵

In the same line, Young et al. described a phenomenon called the “weekend effect,” during which the number of births and the percentage of C-sections are lower compared to weekdays.³⁶

In relation to the time of birth, it was observed that births increased progressively between 7:00 a.m. and 2:00 p.m. and remained high until 9:00 p.m. Consistent with this, C-sections also increased as of 8:00 a.m. and remained high until 10:00 p.m. It is very worth noting that, between 9:00 a.m. and 6:00 p.m.; C-sections doubled and, at times, tripled the number of vaginal deliveries.

Nam et al. and Pasupathy et al., among others, described, in observational studies, a worse prognosis among the mothers and NBIs cared for during week nights or weekends and holidays compared to day shifts or weekdays. However, Brookfield et al., did not find a significant association in severe neonatal morbidity between studied groups (NBIs born during the day shift, the night shift or the early morning shift).³⁷⁻³⁹

In our study, the analysis of the time of birth and its proximity to the weekend or a holiday showed that 19 % of births took place on Fridays or on the eve of a holiday. This was consistent with the report by Mola et al., about a higher frequency of births and late preterm NBI admission to the neonatology unit on Fridays. Those authors called it “the Friday effect”.⁴⁰

The information resulting from this study suggests that births took place on a day and at a time more likely related to the decisions of the medical team and/or the family rather than to maternal or fetal health reasons. Based on multiple personal communications, it is known that this is a common situation in many private health care centers of our country.

These data may be useful for facilities facing similar problems organizing human resource distribution and delivery and hospitalization area optimization. It would also be beneficial to implement mandatory, official reporting of similar information by all private facilities where births take place in order to design care strategies or health policies aimed at addressing the problem of such high rate of C-sections. ■

CONCLUSIONS

The median GA was 39 weeks. C-sections were the most common mode of delivery. Births occurred predominantly Mondays through Fridays between 8 a.m. and 9 p.m. Also, 82.9 % of C-sections took place on weekdays.

REFERENCES

1. Finkelstein JZ, Duhau M, Fasola ML, Escobar P. Mortalidad neonatal en Argentina. Análisis de situación de 2005 a 2014. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(4):343-9.
2. Lona Reyes JC, Pérez Ramírez RO, Llamas Ramos L, Gómez Ruiz LM, et al. Mortalidad neonatal y factores asociados en recién nacidos internados en una Unidad de Cuidados Neonatales. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(1):42-8.
3. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE (eds.). *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.* Geneva: March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO; 2012.
4. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010; 88(1):31-8.
5. Dirección de estadísticas e información en salud. Indicadores básicos. Argentina. 2018. [Accessed on: April 20th, 2020]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2019/02/Indicadores-Basicos-2018.pdf>.
6. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births - An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019; 24(1):3-10.
7. Spong CY, Mercer BM, D'alton M, Kilpatrick S, et al. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(2 Pt 1):323-33.
8. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017; 41(7):387-91.
9. Ceriani Cernadas JM, Mariani G, Pardo A, Aguirre A, et al. Nacimiento por cesárea al término en embarazos de bajo riesgo: efectos sobre la morbilidad neonatal. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108(1):17-23.
10. Reddy UM, Ko CW, Raju TNK, Willinger M. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics.* 2009; 124(1):234-40.
11. Hourani M, Ziade F, Rajab M. Timing of planned caesarean section and the morbidities of the newborn. *N Am J Med Sci.* 2011; 3(10):465-8.
12. Armadans M, Osorio MF, Pedicone C, Durán P, et al. Morbilidad en recién nacidos de término en relación a su edad gestacional. *Rev Chil Pediatr.* 2010; 81(5):402-8.
13. Zanardo V, Simbi AK, Franzoi M, Soldà G, et al. Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean delivery. *Acta Paediatr.* 2004; 93(5):643-7.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists;

- Society for Maternal-Fetal Medicine; Caughey AB, Cahill AG, et al. Safe Prevention of the Primary Cesarean Delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 210(3):179-93.
15. Macaulay S, Buchmann EJ, Dunger DB, Norris SA. Reliability and validity of last menstrual period for gestational age estimation in a low-to-middle-income setting. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(1):217-25.
 16. Gill JV, Boyle EM. Outcomes of infants born near term. *Arch Dis Child*. 2017; 102(2):194-8.
 17. Mariani GL, Vain NE. The rising incidence and impact of non-medically indicated pre-labour cesarean section in Latin America. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019; 24(1):11-7.
 18. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Painel de indicadores de atenção materna e neonatal. [Accessed on: June 28th, 2020]. Available at: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/painel-de-indicadores-da-atencao-materna-e-neonatal>.
 19. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Gráfico 9. Evolución de la Tasa de cesárea, porcentajes e intervalos de confianza del 95%. Total, país. República Argentina. Años 2010-2018. En Sistema Informático Perinatal para la gestión (SIP-G). Indicadores básicos 2018. República Argentina. Buenos Aires: MINSAL; 2019:31. [Accessed on: June 28th, 2020]. Available at: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001616cnt-anuario-sip-2018.pdf>.
 20. Organización Panamericana de la Salud. Sistema de Información Perinatal. [Accessed on: July 3rd, 2020]. Available at: https://www.paho.org/clap/index.php?option=com_content&view=article&id=84:sistema-informatico-perinatal&Itemid=242&lang=en.
 21. Barber EL, Lundsberg L, Belanger K, Pettker CM, et al. Contributing indications to the rising cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol*. 2011; 118(1):29-38.
 22. Organización Mundial de la Salud. Solo se deben practicar las cesáreas que sean necesarias por motivos médicos. Comunicado de prensa. Abril 2015. [Accessed on: July 3rd, 2020]. Available at: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/caesarean-sections/es/>.
 23. Ceriani Cernadas JM. La epidemia de cesáreas no justificadas, ¿podremos revertirla? *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(2):66-7.
 24. Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires. Parto vaginal después de una cesárea. 2019. [Accessed on: July 3rd, 2020]. Available at: http://sogiba.org.ar/images/Parto_Vaginal_despues_de_una_Cesarea_SOGIBA%202019.pdf.
 25. Fang YMV, Guirguis P, Borgida A, Feldman D, et al. Increased neonatal morbidity despite pulmonary maturity for deliveries occurring before 39 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(1):79-82.
 26. Bates E, Rouse DJ, Mann ML, Chapman V, et al. Neonatal outcomes after demonstrated fetal lung maturity before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(6):1288-95.
 27. Ceriani Cernadas JM. Los cambios en la definición del recién nacido de término y su implicancia en los cuidados perinatales. ¿Se están cumpliendo? *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(5):410-1.
 28. Martínez-Nadal S, Demestre X, Raspall F, Álvarez JA, et al. Morbilidad neonatal en los recién nacidos a término precoz. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(1):39-44.
 29. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371(9606):75-84.
 30. Stewart DL, Barfield WD, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Updates on an At-Risk Population: Late-Preterm and Early-Term Infants. *Pediatrics*. 2019; 144(5):e20192760.
 31. Kugelman A, Colin AA. Late Preterm Infants: Near Term But Still in a Critical Developmental Time Period. *Pediatrics*. 2013; 132(4):741-51.
 32. Machado LC Jr, Passini R Jr, Rosa IR, Carvalho HB. Neonatal outcomes of late preterm and early term birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 179:204-8.
 33. Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, Byington CL, et al. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics*. 2009; 123(6):e1072-7.
 34. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004; 114(2):372-6.
 35. Del Carmen GA, Stapleton S, Qadan M, Del Carmen MG, et al. Does the Day of the Week Predict a Cesarean Section? A Statewide Analysis. *J Surg Res*. 2020; 245:288-94.
 36. Young D. When was the baby born? Reflecting on the time of day, day of week, mode of delivery, and birth outcomes. *Birth*. 2011; 38(1):1-2.
 37. Nam JY, Lee SG, Nam CM, Park S, et al. The effect of off-hour delivery on severe maternal morbidity: a population-based cohort study. *Eur J Public Health*. 2019; 29(6):1031-6.
 38. Pasupathy D, Wood AM, Pell JP, Fleming M, et al. Time of birth and risk of neonatal death at term: retrospective cohort study. *BMJ*. 2010; 341:c3498.
 39. Brookfield KF, O'Malley K, El-Sayed YY, Blumenfeld YJ, et al. Does Time of Delivery Influence the Risk of Neonatal Morbidity? *Am J Perinatol*. 2016; 33(5):502-9.
 40. Mola S, Graeber JE, Polak MJ, Yossuck P. Is Friday the busiest for late preterm delivery? *W V Med J*. 2010; 106(5):10-3.

Experiencia de una Unidad de Ventilación Mecánica Pediátrica Prolongada en un hospital público de Chile

Experience in a Pediatric Prolonged Mechanical Ventilation Unit from a public hospital in Chile

Dr. Daniel Zenteno^{a,b}, Klg. MSc. Gerardo Torres-Puebla^{a,c}, Klg. Ximena Navarro^a, Enf. Univ. Carla Rivas^a, Dr. Jaime Tapia^a, Klg. Dr. Iván Rodríguez-Núñez^c y Dr. Javier Cepeda^a

RESUMEN

Introducción: Los pacientes hospitalizados con altas dependencias tecnológicas respiratorias son cada vez más frecuentes y generan largas estadías en unidades de cuidados intensivos. Las estrategias que mitiguen su impacto han sido escasamente descritas.

Objetivo: Describir 6 años de experiencia de una Unidad de Ventilación Mecánica Prolongada Pediátrica.

Métodos: Estudio retrospectivo. Se incluyeron todos los niños ingresados a la Unidad entre 10-2012 y 12-2018. Se realizó estadística descriptiva e inferencial, analizando tiempos de hospitalización y reingresos. Se compararon distintas variables según tipo de patología y ventilación mecánica.

Resultados: 113 pacientes registraron 310 ingresos a la Unidad. Edad de ingreso: 2,2 años (0,6-8,8); varones: el 60,2 %. Patologías: enfermedad neuromuscular (el 22,1 %), enfermedad pulmonar crónica (el 20,4 %), daño neurológico (el 34,5 %), obstrucción de vía aérea superior (el 9,7 %), cardiopatía (el 3,5 %), síndrome de Down (el 9,7 %). Se utilizaron 10507 días/cama; con índice ocupacional del 92,6 %, el 54,8 % de traslados a la Unidad de Cuidados Intensivos y el 66,1 % de reingresos. Hospitalización media: 16 días (6,5-49,0); diferencias en edad de ingreso según patologías ($p=0,032$). Hubo más reingresos en niños con daño neurológico y síndrome de Down ($p=0,004$). Los niños con asistencia ventilatoria invasiva presentaron más días de hospitalización ($p<0,001$) y reingresos ($p<0,001$).

Conclusión: El índice ocupacional fue superior al 90 %; permitió mayor disponibilidad de camas intensivas y egresar a todos los pacientes. Los niños con asistencia ventilatoria invasiva se hospitalizaron más tiempo y reingresaron más.

Palabras clave: ventilación mecánica, atención domiciliar de salud, enfermedades respiratorias crónicas, traqueostomía, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.25>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.25>

- Unidad de Ventilación Mecánica Prolongada, Servicio de Pediatría, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.
- Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
- Departamento de Kinesiólogía, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

Correspondencia:
Dr. Daniel Zenteno
Araos:
danielzenteno@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 18-5-2020
Aceptado: 30-7-2020

GLOSARIO

AVI: asistencia ventilatoria invasiva.

AVNI: asistencia ventilatoria no invasiva.

DN: daño neurológico.

ENM: enfermedad neuromuscular.

EPC: enfermedad pulmonar crónica.

ERC: enfermedad respiratoria crónica.

OVAS: obstrucción de la vía aérea superior.

SD: síndrome de Down.

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

UVMP: Unidad de Ventilación Mecánica Prolongada.

INTRODUCCIÓN

Los avances en unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales, la utilización de esquemas terapéuticos más efectivos y el desarrollo de programas focalizados de intervención en salud infantil han permitido incrementar la supervivencia de niños con enfermedades respiratorias crónicas (ERC). Ellos requieren de recursos tecnológicos y un alto nivel de especialización profesional para un adecuado diagnóstico, tratamiento y seguimiento de su enfermedad.^{1,2}

Esta realidad propicia la hospitalización de dichos pacientes en unidades de alta complejidad, como las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), con estadías prolongadas, lo que reduce la rotación de pacientes agudos complejos en estado crítico, en la red asistencial, y eleva el costo directo y de oportunidad de la atención.³

Cómo citar: Zenteno D, Torres-Puebla G, Navarro X, Rivas C, et al. Experiencia de una Unidad de Ventilación Mecánica Pediátrica Prolongada en un hospital público de Chile. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):25-31.

Constituye un desafío para los modelos de atención en salud implementar alternativas innovadoras y eficaces para el manejo hospitalario de estos pacientes con ERC.^{4,5} Un alto porcentaje de estos niños son subsidiarios de ventilación mecánica prolongada, la que se define como la necesidad de soporte ventilatorio invasivo o no invasivo por un período mayor de 21 días, por más de 6 horas al día y con interrupciones inferiores a 48 horas.⁶

La experiencia reportada, tanto a nivel local como internacional, sugiere que la terapia ventilatoria puede iniciarse en el hospital y continuarse en el domicilio del niño. Esto obliga a reducir la probabilidad de eventos adversos, así como a asegurar la inclusión social del niño y su familia, lo cual supone la necesidad de equipamiento tecnológico, personal capacitado, instrucción y seguimiento a los padres y cuidadores de los pacientes subsidiarios.^{3,7}

En Chile, la prevalencia de niños con ERC se ha incrementado significativamente en los últimos 20 años, lo que ha motivado la creación de programas ministeriales destinados al tratamiento, rehabilitación y apoyo de las necesidades tecnológicas especiales.⁸⁻¹⁰ En este contexto, se creó, el año 2012, la Unidad de Ventilación Mecánica Prolongada (UVMP), con 5 camas en el Servicio de Pediatría del Hospital Guillermo Grant Benavente de la ciudad de Concepción. Desde su desarrollo, se orientó a dar atención multidisciplinaria a niños con ERC complejas por un equipo multidisciplinario integrado por enfermeras y kinesiólogos del *staff*; apoyados por fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionales, trabajadores sociales, psicóloga y coordinado por un pediatra broncopulmonar. Este solicita evaluaciones periódicas de múltiples especialidades médicas (otorrinolaringólogo, neurólogo, cardiólogo, nutriólogo, endocrinólogo, oftalmólogo y cirujanos), lo que permite la transición entre la UCIP y el hogar, donde se entregan herramientas de rehabilitación clínica y educativas que persiguen lograr un egreso hospitalario seguro y efectivo.^{3,11} Las reagudizaciones más complejas que generan inestabilidad clínica son derivadas a la UCIP.

El objetivo de este estudio fue describir la experiencia de la UVMP del Servicio de Pediatría del Hospital Guillermo Grant Benavente, las características de los pacientes ingresados y sus reingresos, luego de 6 años de funcionamiento.

MÉTODOS

El estudio es una serie de casos retrospectiva, redactado de acuerdo con la declaración *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*.¹² Se incluyeron todos los niños ingresados a la UVMP desde su apertura (octubre de 2012) hasta diciembre de 2018. En la *Figura 1*, se observa el diagrama de ingresos, egresos y reingresos a la UVMP. No se consideraron criterios de exclusión.

El motivo de ingreso a la UVMP fue categorizado de la siguiente manera: (a) inicio de ventilación mecánica: pacientes que ingresaron para evaluar la necesidad de asistencia ventilatoria invasiva (AVI) o asistencia ventilatoria no invasiva (AVNI) domiciliaria y recibir educación en oxigenoterapia, aerosolterapia, cuidados de ventilación mecánica y vía aérea artificial, ejercicios respiratorios y reanimación cardiopulmonar básica, por un equipo multidisciplinario a través de folletos, manuales y actividades teórico-prácticas por personal capacitado; (b) reevaluación multidisciplinaria programada: pacientes que ingresaron para evaluación por múltiples especialidades; (c) posreagudización: pacientes clínicamente estables que ingresaron después de un cuadro de reagudización de origen respiratorio o no respiratorio desde unidades críticas o urgencias; (d) proceso de decanulación: pacientes traqueostomizados que ingresaron para comenzar o adecuar su planificación de decanulación; (e) procedimiento médico-quirúrgico: pacientes crónicos respiratorios que ingresaron para procedimientos médico-quirúrgicos sin cumplir los motivos anteriores.

Al ingresar a la UVMP, se registraron las variables demográficas de los niños, como edad, sexo, diagnóstico, unidad de procedencia, tipo de ventilación mecánica (AVI, AVNI), causa de ingreso y días de estadía hospitalaria. El diagnóstico de ingreso se clasificó en enfermedad neuromuscular (ENM), enfermedad pulmonar crónica (EPC), daño neurológico central (DN), obstrucción de la vía aérea superior (OVAS), cardiopatía y síndrome de Down (SD).

Análisis estadístico

Se realizó el análisis de los datos con el test de normalidad Kolmogorov-Smirnov. Se descartó la distribución normal, por lo que se reportó mediana y rango intercuartílico para variables cuantitativas, porcentaje para variables cualitativas, y se usó el test de Kruskal-Wallis para

comparar los días de hospitalización, el número de ingresos y los reingresos según el diagnóstico y el tipo de ventilación mecánica. Adicionalmente, se determinó el índice ocupacional o porcentaje de ocupación, según la relación entre el número total de días/camas ocupadas durante un período y el total de camas disponibles en el período, expresado en porcentaje.⁸

El análisis se realizó con el *software* IBM SPSS Statistics® para Windows, v.23.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, Estados Unidos) y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad de Concepción. Los datos fueron ingresados a una planilla sin antecedentes

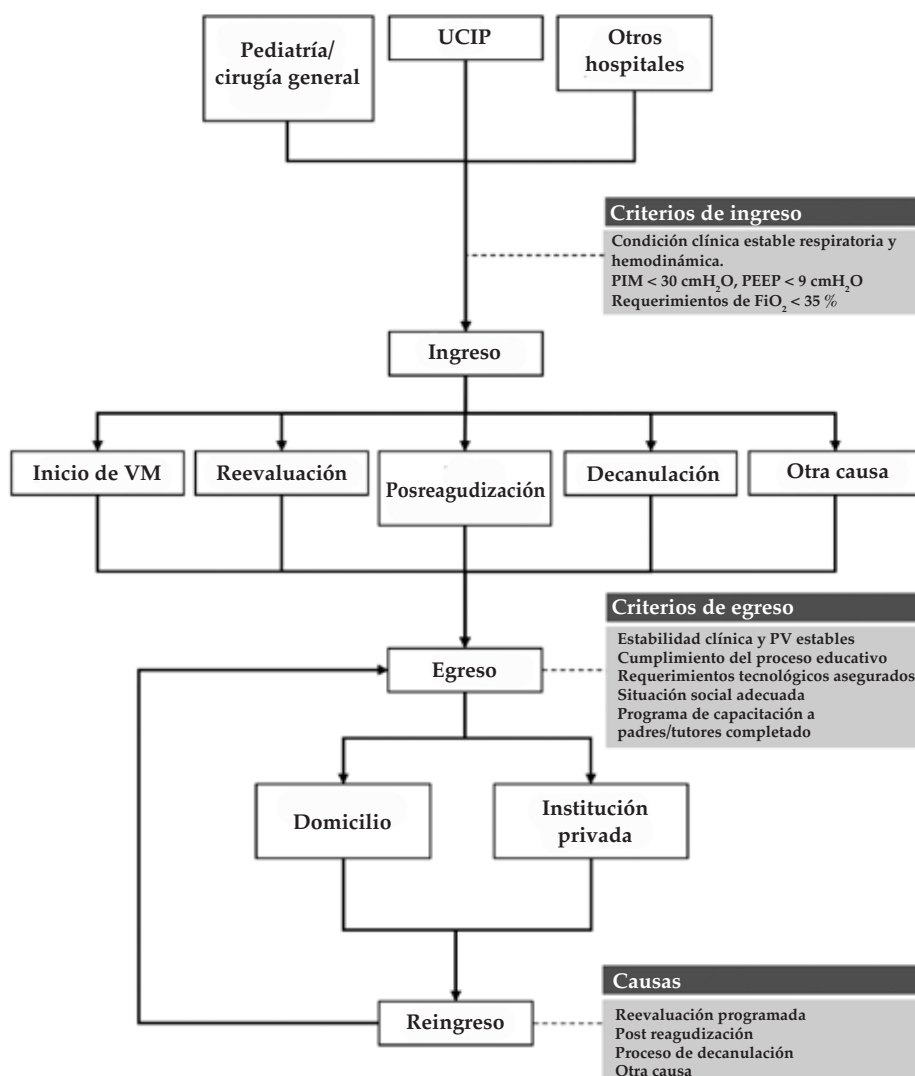
personales de identificación, codificados, y el archivo fue protegido por contraseña.

RESULTADOS

Durante los 6 años considerados, ingresaron 113 niños a la UVMP con una edad de ingreso de 2,2 años (0,6-8,8); el 60,2 % eran varones (Tabla 1). El 22,1 % de la muestra correspondió a individuos con ENM; el 20,4 %, con EPC; el 34,5 %, con DN; el 9,7 %, con OVAS; el 3,5 %, con cardiopatía, y el 9,7 %, con SD (Tabla 1).

De los 113 niños ingresados, el 87,6 % fue evaluado para el inicio de ventilación mecánica y, finalmente, el 61,9 % del total requirió manejo con soporte ventilatorio prolongado,

FIGURA 1. Diagrama de flujo de ingresos, egresos y reingresos a la Unidad de Ventilación Mecánica Prolongada



en modalidad invasiva y no invasiva. Del total, 38 niños solo ingresaron para la evaluación inicial, sin reingresos posteriores. Los 75 niños restantes reingresaron por diversas causas: 36 por reevaluación, 56 por reagudización, 6 para planificar la decanulación y 9 por procedimientos médico-quirúrgicos (Tabla 2).

Las 5 camas de la UVMP permitieron 310 ingresos en el período, que ocuparon 10 507 días/cama, con un índice ocupacional global del 92,6 %. De ellos, el 46,1 % provenían directamente de camas críticas (intermedio o intensivo), quienes ocuparon 8577 días/camas, con estadía de 17 días (7-44). Del total de ingresos, el 63,9 % correspondió a reingresos, de los cuales el 73,2 % fue posreagudización y, de estos, el 84,8 % por causa respiratoria y el 15,2 % por otra causa. El 38,9 % de los pacientes reingresaron durante el primer año de egreso.

La totalidad de la muestra presentó diferencias en la edad de ingreso a la UVMP; los menores fueron aquellos con OVAS, y los mayores, con ENM ($p = 0,032$). Los niños con DN y SD presentaron más días de hospitalización respecto

a las otras categorías; mientras que aquellos con ENM permanecieron menos días hospitalizados ($p = 0,169$) (Tabla 1).

Los sujetos con DN y SD presentaron una mediana de 2 reingresos durante el período analizado ($p = 0,004$); mientras que los mayores reingresos posreagudización fueron en niños con EPC, DN y OVAS, con una mediana de 1 ($p = 0,046$). En la Tabla 2, se observan los niños ingresados y reingresados según el subgrupo de patologías.

Dependiendo del tipo de ventilación mecánica utilizada, existieron diferencias entre los grupos en días de hospitalización ($p < 0,001$), el número de reingresos ($p < 0,001$), el número de reevaluaciones ($p = 0,001$), los reingresos posreagudización ($p < 0,001$) y por procedimiento médico-quirúrgico ($p = 0,018$), y los niños con AVI fueron quienes presentaron mayor cantidad de días de hospitalización y reingresos que los otros grupos (Tabla 3). El 18 % de este grupo tuvo un proceso de decanulación exitoso.

En los niños con AVNI, las hospitalizaciones posreagudización fueron menos frecuentes

TABLA 1. Características generales de la muestra total y por subgrupos de patologías durante el primer ingreso, expresadas en mediana y rango intercuartílico

VARIABLES	Total (n = 113)	ENM (n = 25)	EPC (n = 23)	DN (n = 39)	OVAS (n = 11)	Cardiopatía (n = 4)	SD (n = 11)
Edad al momento del ingreso (años)	2,2 (0,6-8,8)	5,5 (1,4-12,6)	0,8 (0,5-12,4)	4,6 (1,2-9,5)	0,7 (0,3-1,0)	0,9 (0,3-3,0)	1,5 (0,6-2,2)
Sexo (M/F)	68/45	14/11	18/5	19/20	8/3	2/2	7/4
Ventilación mecánica (AVI/AVNI)	33/37	7/13	4/5	13/14	4/3	0/1	5/1
Estancia hospitalaria (días)	16,0 (6,5-49,0)	7,0 (3,0-63,5)	14,0 (6,0-35,0)	30,0 (10,0-63,0)	13,0 (6,0-61,0)	9,5 (5,3-14,5)	20,0 (13,0-79,0)

ENM: enfermedad neuromuscular; EPC: enfermedad pulmonar crónica; DN: daño neurológico; OVAS: obstrucción de la vía aérea superior; SD: síndrome de Down; M: masculino; F: femenino; AVI: asistencia ventilatoria invasiva; AVNI: asistencia ventilatoria no invasiva.

TABLA 2. Número de pacientes ingresados según la causa por grupo total y subgrupos de patologías

Diagnóstico	Inicio de VM	Reevaluación	Posreagudización
SD (n = 11)	11	6	5
Cardiopatía (n = 4)	4	0	1
OVAS (n = 11)	11	4	6
DN (n = 39)	36	15	23
EPC (n = 23)	17	4	13
ENM (n = 25)	20	7	8
Total (n = 113)	99	36	56

VM: ventilación mecánica; SD: síndrome de Down; OVAS: obstrucción de la vía aérea superior; DN: daño neurológico; EPC: enfermedad pulmonar crónica; ENM: enfermedad neuromuscular.

y obedecieron, principalmente, a causas respiratorias en el 79,7 % de los ingresos. Las hospitalizaciones electivas se relacionaban con procedimientos más invasivos, como necesidad de gastrostomía (el 1,6 %) o necesidades de reevaluaciones multidisciplinarias, frente a casos complejos y difíciles de evaluar ambulatoriamente (el 16,4 %).

El 99 % de los niños fue egresado del Hospital a su domicilio o institución privada en los casos con condicionantes sociales y, de los pacientes que requirieron soporte ventilatorio domiciliario al egresar, el 47,1 % correspondió a AVI, y el 52,9 %, a AVNI. El tiempo de hospitalización fue de 16,0 días (6,5-49,0). Solo 1 niño con AVI falleció en la UVMP, que fue manejado con cuidados paliativos a causa del avanzado estado de su patología de base.

DISCUSIÓN

El presente artículo reporta 6 años de experiencia de una UVMP en un hospital público de Chile, que incluyó estrategias respiratorias de estudio y tratamiento, rehabilitación individualizada y educación dirigida a padres y cuidadores. Durante el período estudiado, se registraron 310 ingresos en 113 usuarios, que utilizaron un total de 10507 días de hospitalización, con un índice ocupacional > 90 % en la UVMP. Esto permitió, consecuentemente, una mayor disponibilidad de cupos en la UCIP para pacientes agudos críticos y evitó estadías prolongadas de pacientes con altas dependencias tecnológicas respiratorias crónicas en dicha Unidad.

Nuestros resultados concordaron con los de Paulides y cols., quienes documentaron también hospitalizaciones prolongadas en este grupo de pacientes, que limitaron la disponibilidad de cupos de camas críticas pediátricas. En este reporte, comunicaron su experiencia de 30 años, con casi 300 niños dependientes de soporte

ventilatorio, quienes fueron hospitalizados durante 12 440 días antes de su egreso domiciliario y requirieron 9335 días de hospitalización, por reingresos graves a la UCIP.³

En un reporte anterior de nuestro grupo, se constató que la implementación de esta Unidad permitió aumentar los índices de rotación y reducir los tiempos de la estadía en la UCIP significativamente.¹¹ Esto concordó con Amirnovin y cols., quienes reportaron una disminución del promedio de días de estadía en la UCIP de 70 a 36 con la implementación de una estrategia hospitalaria similar.⁵

Los diagnósticos más frecuentes fueron ENM, EPC, DN y OVAS; con una edad de ingreso significativamente menor en los pacientes con OVAS y mayor en aquellos con ENM. En el caso de los OVAS, esto tuvo relación con la gravedad de los niños a inicios tempranos de la vida, ya que, en nuestra cohorte de niños ingresados con OVAS menores de un año, un 78 % requirió traqueostomía y/o soporte ventilatorio a su alta domiciliaria, tal como fue descrito previamente en casos graves. Sin embargo, muchas veces, su resolución final se establece mediante cirugía de avance maxilar o mandibular.¹³ La distracción mandibular se realizó en el 33 % de nuestros pacientes con OVAS menores de un año, con el fin de evitar la traqueostomía, situación que fue reportada previamente en menores con hipoplasia mandibular grave, y demostró su eficacia, seguridad y evitó dependencias respiratorias.^{14,15} Para optimizar el manejo ventilatorio en aquellos con OVAS menores de un año, el 22 % utilizó AVNI, lo que evitó la intubación y la traqueostomía, tal como mostraron Leboulanger y cols., en una cohorte de recién nacidos con secuencia de Pierre Robin, en la que propusieron considerar este tipo de soporte como una línea inicial de tratamiento.¹⁶

TABLA 3. Días de hospitalización, número de reingresos y causas de reingreso según el tipo de ventilación mecánica

Tipo de ventilación mecánica	Estancia hospitalaria Días	Reingreso		Reevaluación		Posreagudización	
		n	Nº de ingresos	n	Nº de ingresos	n	Nº de ingresos
AVI (n = 33)	61,0 (14,0-179,5) ^{ab}	21	73	11	15	18	54
AVNI (n = 37)	14,0 (5,0-35,8) ^a	17	66	12	16	16	51
Sin VM (n = 43)	13,0 (7,3-30,8) ^b	3	5	0	0	4	6

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico. AVI: asistencia ventilatoria invasiva; AVNI: asistencia ventilatoria no invasiva; VM: ventilación mecánica. a, b: p < 0,05 entre variables evaluadas según el tipo de ventilación mecánica.

Las ENM incluidas recibieron la indicación de AVNI domiciliaria en un 63 %, que correspondió, sobre todo, al grupo de ENM lentamente progresivas, que requerían cuidados respiratorios y soporte ventilatorio en una etapa posterior de la vida.^{17,18} Hoy existe consenso en cuanto a la necesidad de iniciar precozmente la ventilación no invasiva en pacientes con enfermedades neuromusculares progresivas, debido al impacto positivo en el curso clínico de estas enfermedades.^{17,18} Si bien la necesidad de soporte ventilatorio debe ser observando un trastorno respiratorio del sueño, frecuentemente, esta terapia se inicia luego de una hospitalización por causa respiratoria.^{18,19} Esta situación ha sido reportada en la literatura y dependerá del tipo de enfermedad neuromuscular, de los tratamientos disponibles y otros factores pronósticos relacionados.^{18,20}

La implementación de estrategias que permiten otorgar un soporte ventilatorio domiciliario invasivo y no invasivo ha sido utilizada en varios países con un categórico aumento durante los 30 últimos años y ha demostrado sus resultados favorables para los pacientes y los sistemas sanitarios.^{3,4,11,21,22} En nuestro grupo de niños, quienes cumplieron con el respaldo socioeconómico domiciliario ingresaron a programas ministeriales implementados en Chile desde 2006 para AVNI y desde 2008 para AVI, los cuales contaban con 658 pacientes pediátricos activos y 1212 ingresados, hasta inicios del 2019.^{8-10,23} Para el grupo de pacientes sin condiciones socioeconómicas requeridas por estos programas para regresar con asistencia ventilatoria a domicilio, se implementó un equipo técnico y profesional en una institución externa al recinto hospitalario.^{8-10,24}

El 54 % del universo de nuestros niños requirió el reintegro no programado a la UVMP, la mayor parte con AVI, lo cual puede explicarse por la mayor complejidad de sus patologías de base, sus complicaciones asociadas y la necesidad de evaluaciones periódicas para determinar conductas que puedan implicar un avance o regresión de su patología de base.²⁵⁻²⁷ Kun y cols., describieron los reintegros no programados en pacientes con AVI en domicilio y reportaron un 40 % de reintegros a los 12 meses del egreso hospitalario, de los cuales el 64 % se relacionaban con causas respiratorias.²⁵ En nuestro grupo de niños con AVI en domicilio, los resultados fueron similares: el 30 % fueron reintegrados de forma no programada dentro del primer año, y el 67 %

de estos, por causa respiratoria.

Los reintegros programados también fueron más frecuentes en niños con AVI, que, generalmente, poseían limitación para realizar múltiples controles y exámenes. Se realizaron planes individualizados, conforme a la clínica y problemas específicos. Se incluyeron, principalmente, evaluación con especialistas, evaluaciones de la vía aérea, estudios de sueño y exámenes generales. Henningfeld y cols., describieron el proceso de destete ventilatorio y la decanulación de 46 niños con AVI, que implicaron hospitalizaciones y exámenes para su planificación y mayor índice de éxito.^{27,28} Esto se logró en 6 de nuestros niños que utilizaron AVI en un período inferior a 3 años desde la instalación de la traqueostomía, y fue más frecuente la liberación del ventilador antes de los 5 años del inicio de esta.²⁸

Existen ciertas limitaciones en nuestro estudio, tales como la diversidad de las patologías categorizadas y su tamaño muestral, lo que limita las comparaciones entre estas. El estudio se realizó solo en nuestra Institución, lo cual nos permitió mostrar únicamente la realidad local con una cantidad limitada de participantes, que pudo influir en los resultados de nuestros análisis. Sin embargo, no existen reportes hasta la fecha de la realidad nacional y son escasos a nivel internacional los de este tipo de dependencias asistenciales. Además, no se incluyeron como posible factor de confusión la gravedad de las comorbilidades y las características socioeconómicas de nuestra población.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio permiten concluir que los reintegros no programados son frecuentes en nuestra UVMP; estos últimos, sobre todo, de causa respiratoria y relacionados, principalmente, con AVI. Al mismo tiempo, la UVMP logró el alta hospitalaria de todos los pacientes, independiente de su grado de complejidad. A nivel local, el desarrollo de una unidad especializada en cuidados respiratorios de pacientes con altas dependencias tecnológicas respiratorias permitió una mayor disponibilidad de cupos en la UCIP para pacientes agudos críticos. ■

Agradecimientos

A todo el personal de salud dedicado a los cuidados de estos pacientes con altas dependencias respiratorias en esta unidad,

en cuidados intensivos y en su domicilio. A sus padres y familiares, que con una luz de esperanza viven el día a día, esperando mejorar las expectativas de vida de estos niños.

REFERENCIAS

- Elias ER, Murphy NA, Liptak GS, Adams RC, et al. Home care of children and youth with complex health care needs and technology dependencies. *Pediatrics*. 2012; 129(5):996-1005.
- Torres-Castro R, Zenteno D, Rodríguez-Nuñez I, Villarroel G, et al. Guías de rehabilitación respiratoria en niños con enfermedades respiratorias crónicas: actualización 2016. *Neumol Pediatr*. 2016; 11(3):114-31.
- Paulides F, Plötz RB, Verweij-van den Oudenrijn LP, Van Gestel JP, et al. Thirty years of home mechanical ventilation in children: Escalating need for pediatric intensive care beds. *Intensive Care Med*. 2012; 38(5):847-52.
- Amin R, Sayal A, Syed F, Daniels C, et al. How long does it take to initiate a child on long-term invasive ventilation? Results from a Canadian pediatric home ventilation program. *Can Respir J*. 2015; 22(2):103-8.
- Amirnovin R, Aghamohammadi S, Riley C, Woo MS, et al. Analysis of a pediatric home mechanical ventilator population. *Respir Care*. 2018; 63(5):558-64.
- Sauthier M, Rose L, Jouvet P. Pediatric prolonged mechanical ventilation: Considerations for definitional criteria. *Respir Care*. 2017; 62(1):49-53.
- Moore PE, Boyer D, O'Connor MG, Baker CD, et al. Pediatric chronic home invasive ventilation. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(7):1170-2.
- Chile. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Redes Asistenciales, División de Atención Primaria, Unidad de Salud Respiratoria. Programa de Asistencia Ventilatoria No Invasiva en Atención Primaria de Salud: Normas Técnicas. *Neumonol Pediatr*. 2007; 2:38-48.
- Chile. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Redes Asistenciales, División de Atención Primaria, Unidad de Salud Respiratoria. Protocolo de Ventilación Mecánica Invasiva en APS. 2013. [Acceso: 31 de julio de 2020]. Disponible en: https://respiratorio.minsal.cl/PDF/AVNI/Progama_AVI_2013.pdf.
- Maquilón OC, Antolini TM. Jornadas de otoño 2019 "De la UCI al domicilio". *Rev Chil Enferm Respir*. 2019; 35(2):93-5.
- Galaz SN, Zenteno AD, Barraza EC, Tapia ZJ, et al. Impact of a prolonged ventilation unit in pediatric service. XI SOLANEP International Congress/XV Cystic Fibrosis Latinamerican Congress/XV Brazilian Congress of Pediatric Pulmonology. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51(S42):180.
- Von Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61(4):344-9.
- Tan HL, Kheirandish-Gozal L, Abel F, Gozal D. Craniofacial syndromes and sleep-related breathing disorders. *Sleep Med Rev*. 2016; 27:74-88.
- Denny A, Amm C. New technique for airway correction in neonates with severe Pierre Robin sequence. *J Pediatr*. 2005; 147(1):97-101.
- Hong P. A clinical narrative review of mandibular distraction osteogenesis in neonates with Pierre Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011; 75(8):985-91.
- Leboulanger N, Picard A, Soupre V, Aubertin G, et al. Physiologic and Clinical Benefits of Noninvasive Ventilation in Infants with Pierre Robin Sequence. *Pediatrics*. 2010; 126(5):e1056-63.
- Birnkranz DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018; 17(4):347-61.
- Hull J, Anniapuran R, Chan E, Chatwin M, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax*. 2012; 67(Suppl 1):i1-40.
- Amaddeo A, Moreau J, Frapin A, Khirani S, et al. Long term continuous positive airway pressure (CPAP) and noninvasive ventilation (NIV) in children: Initiation criteria in real life. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51(9):968-74.
- Zenteno AD, Verbal CD, Barraza EC, Elso TMJ. Estudios de sueño en pacientes con enfermedades neuromusculares. *Neumol Pediatr*. 2017; 12(2):76-80.
- Chau SK, Yung AW, Lee SL. Long-Term Management for Ventilator-Assisted Children in Hong Kong: 2 Decades' Experience. *Respir Care*. 2017; 62(1):54-64.
- Amin R, Sayal P, Syed F, Chaves A, et al. Pediatric long-term home mechanical ventilation: Twenty years of follow-up from one Canadian center. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49(8):816-24.
- Prado AF, Salinas FP. Asistencia ventilatoria no invasiva domiciliar en niños: Impacto inicial de un programa nacional en Chile. *Rev Chil Pediatr*. 2011; 82(4):289-99.
- Carrasco D, Navarro X, Herrera C, Tapia J, et al. Ventilación mecánica prolongada en la corporación nacional de nutrición infantil (CONIN)... La Luz no se apaga. *Neumol Pediatr*. 2017; 12(4):A196.
- Kun SS, Edwards JD, Davidson Ward SL, Keens TG. Hospital readmissions for newly discharged pediatric home mechanical ventilation patients. *Pediatr Pulmonol*. 2012; 47(4):409-14.
- Edwards JD, Kun SS, Keens TG. Outcomes and Causes of Death in Children on Home Mechanical Ventilation via Tracheostomy: An Institutional and Literature Review. *J Pediatr*. 2010; 157(6):955-9.e2.
- Henningfeld JK, Maletta K, Ren B, Richards KL, et al. Liberation from home mechanical ventilation and decannulation in children. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51(8):838-49.
- Gurbani N, Promyothin U, Rutter M, Fenchel MC, et al. Using Polysomnography and Airway Evaluation to Predict Successful Decannulation in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 153(4):649-55.

Experience in a Pediatric Prolonged Mechanical Ventilation Unit from a public hospital in Chile

Daniel Zenteno, M.D.^{a,b}, Gerardo Torres-Puebla, Kinesiologist and MSc^{a,c},
Ximena Navarro, Kinesiologist^a, Carla Rivas, Registered Nurse^a, Jaime Tapia, M.D.^a,
Iván Rodríguez-Núñez, Kinesiologist PhD^c and Javier Cepeda, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction: Hospitalized patients with high respiratory technology dependency are increasingly common and result in lengthy stays in intensive care units. Strategies mitigating its impact have been scarcely described.

Objective: To describe a 6-year experience in a Pediatric Prolonged Mechanical Ventilation Unit.

Methods: Retrospective study. All children admitted to the unit between October 2012 and December 2018 were included. Descriptive and inferential statistical methods were used, analyzing lengths of stay and readmissions. Different outcome measures were compared according to the type of pathology and mechanical ventilation.

Results: A total of 113 patients had 310 admissions to the unit. Age at admission: 2.2 years (0.6-8.8); males: 60.2 %. Pathologies: neuromuscular disease (22.1 %), chronic lung disease (20.4 %), neurological damage (34.5 %), upper airway obstruction (9.7 %), heart disease (3.5 %), Down syndrome (9.7 %). A total of 10507 bed-days were used; with a 92.6 % occupancy rate, 54.8 % of transfers to the intensive care unit, and 66.1 % of readmissions. Mean length of stay: 16 days (6.5-49.0); differences in age at admission observed by pathology ($p = 0.032$). More readmissions were observed in children with neurological damage and Down syndrome ($p = 0.004$). Children with invasive ventilation were observed to have a longer length of stay ($p < 0.001$) and more readmissions ($p < 0.001$).

Conclusion: The occupancy rate at the PMVU was over 90 %, which allowed more available intensive care beds and discharging all patients. Children with invasive ventilation had a longer length of stay and more readmissions.

Keywords: mechanical ventilation, home health care, chronic respiratory diseases, tracheostomy, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.25>

To cite: Zenteno D, Torres-Puebla G, Navarro X, Rivas C, et al. Experience in a Pediatric Prolonged Mechanical Ventilation Unit from a public hospital in Chile. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):25-31.

- a. Prolonged Mechanical Ventilation Unit, Division of Pediatrics, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.
- b. Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
- c. Department of Kinesiology, School of Medicine, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

E-mail address:

Daniel Zenteno Araos, M.D.: danielzenteno@gmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 5-18-2020.

Accepted: 7-30-2020.

GLOSSARY

CLD: chronic lung disease.

CRD: chronic respiratory disease.

DS: Down syndrome.

IV: invasive ventilation.

NIV: non-invasive ventilation.

ND: neurological damage.

NMD: neuromuscular disease.

PICU: pediatric intensive care unit.

PMVU: prolonged mechanical ventilation unit.

UAO: upper airway obstruction.

INTRODUCTION

The advances made in pediatric and neonatal intensive care units, the use of more effective treatment regimens, and the development of programs focused on child health interventions have helped to increase survival among children with chronic respiratory diseases (CRDs). These patients require technological resources and a high level of professional specialization for an adequate diagnosis, treatment, and follow-up of their condition.^{1,2}

This reality favors the hospitalization of these patients in tertiary care units, such as pediatric intensive care units (PICUs), with lengthy stays, which reduces the rotation of acute complex patients in critical condition in the health care network and increases direct costs and the health care opportunity cost.³ Implementing innovative and effective alternatives for the in-hospital management of these patients with CRDs is a challenge for health care models.^{4,5} A high percentage of these children require prolonged mechanical ventilation, defined as needing invasive or non-invasive ventilation during more than 21 days for more than 6 hours per day with interruptions of up to 48 hours.⁶

Reported experiences, both locally and internationally, suggest that ventilation can be initiated at the hospital and continued at the patient's home. This requires reducing the probability of adverse events, as well as ensuring the social inclusion of the child and their family, which entails the need for technological equipment, trained staff, training patients' parents and caregivers, and doing a follow-up.^{3,7}

In Chile, the prevalence of children with CRDs has increased significantly in the last 20 years, and this has propelled the creation of governmental programs for the treatment, rehabilitation, and support of specific technological needs.⁸⁻¹⁰ In this context, the Prolonged Mechanical Ventilation Unit (PMVU) was created in 2012, with 5 beds in the Division of Pediatrics of Hospital Guillermo Grant Benavente, in the city of Concepción. Since its creation, the PMVU was targeted at providing multidisciplinary care for children with complex CRDs by a multidisciplinary team made up of staff nurses and kinesiologists; with the support of speech therapists, occupational therapists, social workers, and a psychologist, and coordinated by a pediatrician specialized in bronchopulmonary conditions. The team requests regular assessments conducted by multiple medical specialists (ear, nose, and throat specialist, neurologist, endocrinologist, ophthalmologist, and surgeons), which allows the transition between the PICU and the patient's home, with the delivery of educational and clinical rehabilitation tools in order to ensure a safe and effective hospital discharge.^{3,11} More complex exacerbations with poor clinical course are referred to the PICU.

The objective of this study was to describe the experience at the PMVU of the Division of Pediatrics of Hospital Guillermo Grant Benavente, the characteristics of admitted patients and their readmissions, after 6 years of operation.

METHODS

This study is a retrospective case series, written according to the *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement*.¹² All children admitted to the PMVU from its opening (October 2012) to December 2018 were included. *Figure 1* shows the flow chart of admissions, discharges, and readmissions at the PMVU. No exclusion criteria were defined.

The reason for admission to the PMVU was categorized as follows: (a) initiation of mechanical ventilation: patients admitted in order to assess

the need for home invasive ventilation (IV) or non-invasive ventilation (NIV) and receive training on oxygen therapy, aerosol therapy, mechanical ventilation and artificial airway care, respiratory exercises and basic cardiopulmonary resuscitation, in charge of a multidisciplinary team, with brochures, handbooks, and theoretical-practical activities organized by trained staff; (b) scheduled multidisciplinary re-assessment: patients admitted in order to be assessed by multiple specialists; (c) post-exacerbation: clinically stable patients admitted after a respiratory or non-respiratory exacerbation, coming from critical care units or the emergency department; (d) decannulation process: patients with a tracheostomy admitted to start or adapt their decannulation plan; (e) medical or surgical procedure: patients with chronic respiratory conditions admitted for medical or surgical procedures without fulfilling the above-mentioned reasons.

Upon admission to the PMVU, the demographic outcome measures of patients were recorded, such as age, sex, diagnosis, referring unit, type of mechanical ventilation (IV, NIV), reason for admission, and length of hospital stay in days. The admission diagnosis was classified into neuromuscular disease (NMD), chronic lung disease (CLD), central neurological damage (ND), upper airway obstruction (UAO), heart disease, and Down syndrome (DS).

Statistical analysis

Data were analyzed using the Kolmogorov-Smirnov normality test. Normal distribution was ruled out and quantitative outcome measures were expressed as median and interquartile range, qualitative outcome measures as percentage, and the Kruskal-Wallis test was used to compare length of stay in days, number of admissions, and readmissions by diagnosis and type of mechanical ventilation. In addition, the occupancy rate was expressed as percentage and determined by dividing the total number of occupied bed-days in a certain period by the total number of available beds in the same period.⁸

The analysis was done using the IBM SPSS Statistics® software for Windows, v23.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA), and a value of $p < 0.05$ was considered significant. The study was approved by the Ethics Committee of Universidad de Concepción. Data were entered into a spreadsheet with no identifiable personal history and coded, and the file was password protected.

RESULTS

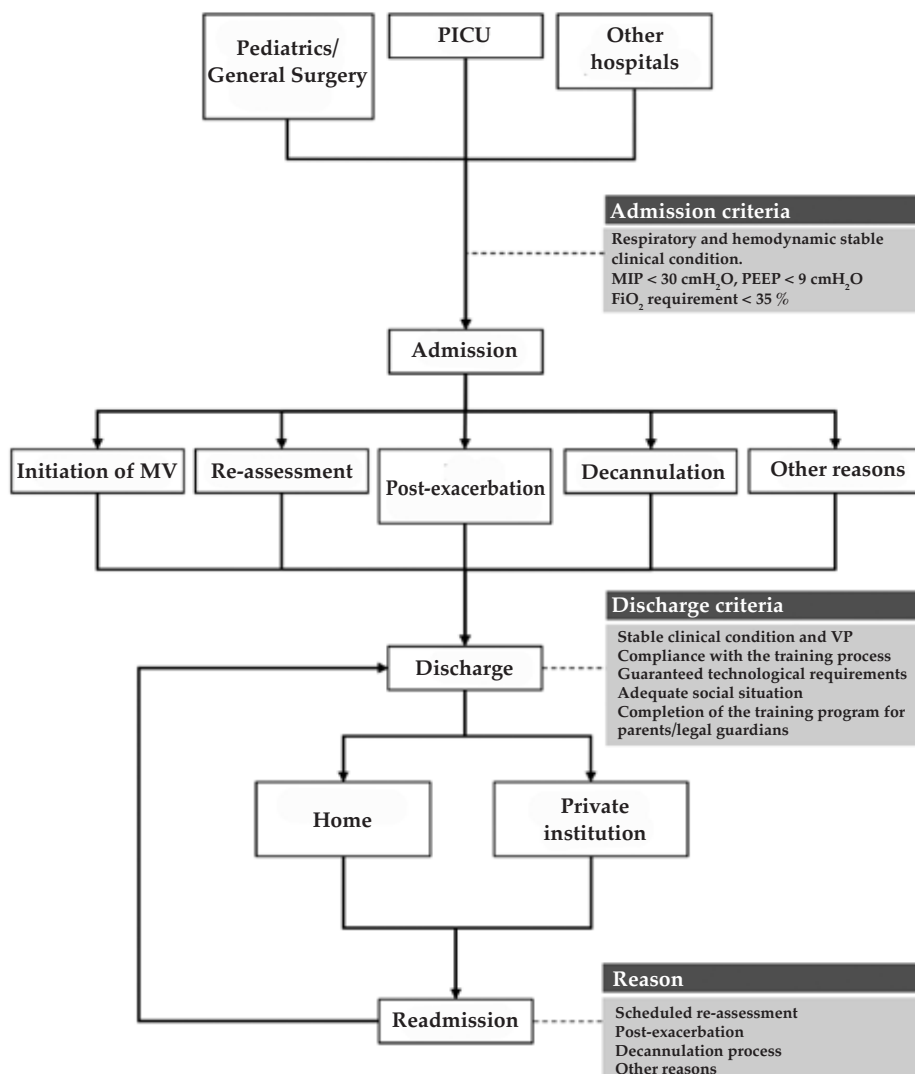
During the 6 years considered, 113 children were admitted to the PMVU, age at admission was 2.2 years (0.6-8.8), and 60.2 % were males (Table 1). NMD was observed in 22.1 % of the sample; CLD, in 20.4 %; ND, in 34.5 %; UAO, in 9.7 %; heart disease, in 3.5 %; and DS, in 9.7 % (Table 1).

Of the 113 admitted children, 87.6 % were assessed for mechanical ventilation initiation and, finally, 61.9 % of all patients required prolonged invasive or non-invasive ventilation. Out of all patients, 38 children were only admitted for the initial assessment, with no readmissions. The remaining 75 children were readmitted for

different reasons: 36 for a re-assessment, 56 for an exacerbation, 6 for decannulation planning, and 9 for medical or surgical procedures (Table 2).

The 5 beds available at the PMVU allowed 310 admissions in the study period, with a total of 10 507 bed-days and a 92.6 % overall occupancy rate. Of these admissions, 46.1 % were directly referred from critical care unit beds (intermediate or intensive care), who accounted for 8577 bed-days, with a 17-day stay (7-44). Of all admissions, 63.9 % corresponded to readmissions; 73.2 % of which were post-exacerbation; of the latter, 84.8 % were due to respiratory conditions; and 15.2 %, for other reasons. In the first year after being discharged, 38.9 % of patients were readmitted.

FIGURE 1. Flow chart of admissions, discharges, and readmissions at the Prolonged Mechanical Ventilation Unit.



In the total sample, differences were observed in the age at admission to the PMVU; UAO was seen in younger patients and NMD, in older ones ($p = 0.032$). Children with ND and DS had a longer length of stay compared to other categories; whereas NMD patients had a shorter length of stay ($p = 0.169$) (Table 1).

In the analyzed period, a median of 2 readmissions was observed in children with ND and DS ($p = 0.004$); whereas the greatest number of post-exacerbation readmissions was seen in children with CLD, ND, and UAO, with a median of 1 ($p = 0.046$). Table 2 shows admitted and readmitted children by pathology subgroup.

According to the type of mechanical ventilation, differences were observed among the groups regarding length of stay ($p < 0.001$), number of readmissions ($p < 0.001$), number of re-assessments ($p = 0.001$), post-exacerbation readmissions ($p < 0.001$), and readmissions due to medical or surgical procedures ($p = 0.018$); children with IV had a longer length of hospital stay and more readmissions than the other groups (Table 3). A successful decannulation process was observed in 18 % of the patients in this group.

Among children with NIV, post-exacerbation hospitalizations were less common and were mainly due to respiratory conditions in 79.7 % of admissions. Elective hospital admissions were related to more invasive procedures, such as the need for gastrostomy (1.6 %) or multidisciplinary re-assessments, when faced with complex cases difficult to assess at the outpatient offices (16.4 %).

A total of 99 % of children were discharged from the hospital and sent home or to a private institution in cases of patients struggling with social determinants; and, out of patients requiring home ventilation upon discharge, 47.1 % corresponded to IV and 52.9 %, to NIV. The length of hospital stay was 16.0 days (6.5-49.0). Only one child with IV died at the PMVU; he received palliative care due to the advanced state of his underlying condition.

DISCUSSION

This article reports a 6-year experience at a PMVU from a public hospital in Chile, which included study and treatment respiratory strategies, individualized rehabilitation, and training for parents and caregivers. During the

TABLE 1. General characteristics of the total sample and by pathology subgroup in the first admission, expressed as median and interquartile range

Outcome measures	Total (n = 113)	NMD (n = 25)	CLD (n = 23)	ND (n = 39)	UAO (n = 11)	Heart disease (n = 4)	DS (n = 11)
Age at the time of admission (years)	2.2 (0.6-8.8)	5.5 (1.4-12.6)	0.8 (0.5-12.4)	4.6 (1.2-9.5)	0.7 (0.3-1.0)	0.9 (0.3-3.0)	1.5 (0.6-2.2)
Sex (M/F)	68/45	14/11	18/5	19/20	8/3	2/2	7/4
Mechanical ventilation (IV/NIV)	33/37	7/13	4/5	13/14	4/3	0/1	5/1
Length of stay (days)	16.0 (6.5-49.0)	7.0 (3.0-63.5)	14.0 (6.0-35.0)	30.0 (10.0-63.0)	13.0 (6.0-61.0)	9.5 (5.3-14.5)	20.0 (13.0-79.0)

NMD: neuromuscular disease; CLD: chronic lung disease; ND: neurological damage; UAO: upper airway obstruction; DS: Down syndrome; M: male; F: female; IV: invasive ventilation; NIV: non-invasive ventilation.

TABLE 2. Number of patients admitted by cause, by total group and pathology subgroups

Diagnosis	Initiation of MV	Re-assessment	Post-exacerbation
DS (n = 11)	11	6	5
Heart disease (n = 4)	4	0	1
UAO (n = 11)	11	4	6
ND (n = 39)	36	15	23
CLD (n = 23)	17	4	13
NMD (n = 25)	20	7	8
Total (n = 113)	99	36	56

MV: mechanical ventilation; DS: Down syndrome; UAO: upper airway obstruction; ND: neurological damage; CLD: chronic lung disease; NMD: neuromuscular disease.

study period, 310 admissions were recorded among 113 patients, who accounted for a total of 10 507 days of hospital stay, with an occupancy rate > 90 % at the PMVU. This resulted in more available beds at the PICU for acute, critical patients and prevented lengthy stays among patients with high chronic respiratory technology dependency in said unit.

Our results were consistent with those reported by Paulides et al., who also documented lengthy hospital stays in this group of patients, which limited bed availability in pediatric critical care units. Their report shared a 30-year experience, with more than 300 ventilator-dependent children, who were hospitalized during 12440 days before being discharged and sent home, and required 9335 hospitalization days due to severe readmissions to the PICU.³

A previous report made by our group confirmed that the implementation of the PMVU helped to increase rotation rates and reduce the length of stay at the PICU significantly.¹¹ This was consistent with the findings of Amirnovin et al., who reported a decreased average length of stay at the PICU, from 70 to 36 days, with the implementation of a similar hospital strategy.⁵

The most common diagnoses were NMD, CLD, ND, and UAO; a significantly lower age at admission was observed among patients with UAO, and a higher age, among those with NMD. In the case of UAOs, this was related to the severity observed in patients during early life, since in our cohort of admitted UAO children younger than 1 year, 78 % required tracheostomy and/or ventilation at home after discharge, as it was previously described in severe cases. However, many times, its final resolution entails maxillary or mandibular advancement surgery.¹³ Mandibular distraction was performed in 33 % of our UAO patients younger than 1 year in

order to avoid tracheostomy, a procedure which was previously reported in neonates with severe micrognathia and was shown to be safe and effective and reduce respiratory dependency.^{14,15}

In order to optimize the ventilatory management of UAO patients younger than 1 year, NIV was used in 22 % of cases, avoiding intubation and tracheostomy, as demonstrated by Leboulanger et al., in a cohort of newborn infants with Pierre Robin sequence, where they proposed considering this type of support as a first-line treatment.¹⁶

Home NIV was indicated in 63 % of included NMD cases, which mainly corresponded to the slowly progressive NMD group, which required respiratory care and ventilatory support later on in life.^{17,18} Nowadays, there is consensus regarding the need to initiate NIV in an early manner in patients with progressive NMD, given the positive impact it has on its clinical course.^{17,18} Although the need for ventilatory support should be determined by observing sleep-disordered breathing, this therapy is frequently initiated after a hospitalization for a respiratory condition.^{18,19} This situation has been reported in the bibliography and will depend on the type of NMD, available treatments, and other related prognostic factors.^{18,20}

Several countries have implemented strategies to provide home invasive and non-invasive ventilatory support, with a marked increase in the last 30 years, and favorable results have been observed both in patients and health care systems.^{3,4,11,21,22} In our group of children, those who met the required socioeconomic conditions at home were admitted to government programs implemented in Chile since 2006 for NIV and since 2008 for IV, which included 658 active pediatric patients and 1212 admitted patients at the beginning of 2019.^{8-10,23} For the group

TABLE 3. Length of hospital stay in days, number of readmissions, and reasons for readmission by type of mechanical ventilation

Type of mechanical ventilation	Length of stay Days	Readmission		Re-assessment		Post-exacerbation	
		n	No. of admissions	n	No. of admissions	n	No. of admissions
IV (n = 33)	61,0 (14,0-179,5) ^{ab}	21	73	11	15	18	54
NIV (n = 37)	14,0 (5,0-35,8) ^a	17	66	12	16	16	51
Without MV (n = 43)	13,0 (7,3-30,8) ^b	3	5	0	0	4	6

Data expressed as median and interquartile range. IV: invasive ventilation; NIV: non-invasive ventilation; MV: mechanical ventilation. a, b: p < 0.05 between assessed outcome measures by type of mechanical ventilation.

of patients who did not meet the required socioeconomic conditions for this programs in order to go back home with ventilatory support, a technical and professional team was introduced in an institution external to the hospital.^{8-10,24}

Of all children included in our study, 54 % required an unscheduled readmission to the PMVU, most of them with IV, which may be explained by their highly complex underlying conditions, associated complications, and the need for regular assessments in order to determine behaviors that may suggest an advancement or regression of their underlying condition.²⁵⁻²⁷ Kun et al., described unscheduled readmissions in patients with home IV and reported 40 % readmissions 12 months after hospital discharge, of which 64 % were related to respiratory reasons.²⁵ Results were similar in our group of children with home IV: 30 % had an unscheduled readmission in the first year, and 67 % of them were due to respiratory reasons.

Scheduled readmissions were also more common among IV children, who generally had limitations to undergo multiple check-ups and tests. Individualized plans were elaborated, according to clinical condition and specific problems. Specialist assessment, upper airway assessment, sleep studies, and general examinations were mainly included. Henningfeld et al., described a ventilation weaning and decannulation process in 46 children with IV, which entailed hospital admission and tests in order to plan it and achieve a higher success rate.^{27,28} This was done in 6 of our children who were on IV for less than three years since tracheostomy was done, and liberation from the ventilator was more common before 5 years since its initiation.²⁸

Our study has certain limitations, such as the variety of categorized pathologies and their sample size, which limits comparisons among them. The study was exclusively conducted in our hospital; therefore, it only allowed to show the local reality with a limited number of participants, which may have affected the results of our analysis. Nevertheless, to date, there are no reports on the national situation in Chile, and international reports on this type of care dependency are scarce. In addition, comorbidity severity and the socioeconomic characteristics of our population were not included as potential confounding factors.

CONCLUSION

Based on the results of this study, it may be concluded that unscheduled readmissions are common at our PMVU; these are mainly for respiratory reasons and IV-related. At the same time, all patients managed at the PMVU were successfully discharged from the hospital, regardless of the complexity of their conditions. At a local level, developing a unit specialized in the respiratory care of patients with high respiratory technology dependency resulted in more available PICU beds for acute, critical patients. ■

Acknowledgments

We would like to thank the entire health care team caring for patients with high respiratory dependency at the PMVU, the intensive care unit, and patients' homes. We would also like to thank patients' parents and family members, who live through their days with a spark of hope, trying to improve the life expectancy of these children.

REFERENCES

- Elias ER, Murphy NA, Liptak GS, Adams RC, et al. Home care of children and youth with complex health care needs and technology dependencies. *Pediatrics*. 2012;129(5):996-1005.
- Torres-Castro R, Zenteno D, Rodríguez-Nuñez I, Villarreal G, et al. Guías de rehabilitación respiratoria en niños con enfermedades respiratorias crónicas: actualización 2016. *Neumol Pediatr*. 2016; 11(3):114-31.
- Paulides F, Plötz RB, Verweij-van den Oudenrijn LP, Van Gestel JJP, et al. Thirty years of home mechanical ventilation in children: Escalating need for pediatric intensive care beds. *Intensive Care Med*. 2012; 38(5):847-52.
- Amin R, Sayal A, Syed F, Daniels C, et al. How long does it take to initiate a child on long-term invasive ventilation? Results from a Canadian pediatric home ventilation program. *Can Respir J*. 2015; 22(2):103-8.
- Amirnovin R, Aghamohammadi S, Riley C, Woo MS, et al. Analysis of a pediatric home mechanical ventilator population. *Respir Care*. 2018; 63(5):558-64.
- Sauthier M, Rose L, Jouvett P. Pediatric prolonged mechanical ventilation: Considerations for definitional criteria. *Respir Care*. 2017; 62(1):49-53.
- Moore PE, Boyer D, O'Connor MG, Baker CD, et al. Pediatric chronic home invasive ventilation. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(7):1170-2.
- Chile. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Redes Asistenciales, División de Atención Primaria, Unidad de Salud Respiratoria. Programa de Asistencia Ventilatoria No Invasiva en Atención Primaria de Salud: Normas Técnicas. *Neumonol Pediatr*. 2007; 2:38-48.
- Chile. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Redes Asistenciales, División de Atención Primaria, Unidad de Salud Respiratoria. Protocolo de Ventilación Mecánica Invasiva en APS. 2013. [Accessed on: July 31st, 2020]. Available at: https://respiratorio.minsal.cl/PDF/AVNI/Progama_AVI_2013.pdf.
- Maquilón OC, Antolini TM. Jornadas de otoño 2019 "De la UCI al domicilio". *Rev Chil Enferm Respir*. 2019; 35(2):93-5.
- Galaz SN, Zenteno AD, Barraza EC, Tapia ZJ, et al. Impact of a prolonged ventilation unit in pediatric service. XI

- SOLANEP International Congress/XV Cystic Fibrosis Latinamerican Congress/XV Brazilian Congress of Pediatric Pulmonology. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(S42):180.
12. Von Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008; 61(4):344-9.
 13. Tan HL, Kheirandish-Gozal L, Abel F, Gozal D. Craniofacial syndromes and sleep-related breathing disorders. *Sleep Med Rev.* 2016; 27:74-88.
 14. Denny A, Amm C. New technique for airway correction in neonates with severe Pierre Robin sequence. *J Pediatr.* 2005; 147(1):97-101.
 15. Hong P. A clinical narrative review of mandibular distraction osteogenesis in neonates with Pierre Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011; 75(8):985-91.
 16. Leboulanger N, Picard A, Soupre V, Aubertin G, et al. Physiologic and Clinical Benefits of Noninvasive Ventilation in Infants with Pierre Robin Sequence. *Pediatrics.* 2010; 126(5):e1056-63.
 17. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018; 17(4):347-61.
 18. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax.* 2012; 67(Suppl 1):i1-40.
 19. Amaddeo A, Moreau J, Frapin A, Khirani S, et al. Long term continuous positive airway pressure (CPAP) and noninvasive ventilation (NIV) in children: Initiation criteria in real life. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51(9):968-74.
 20. Zenteno AD, Verbal CD, Barraza EC, Elso TMJ. Estudios de sueño en pacientes con enfermedades neuromusculares. *Neumol Pediatr.* 2017; 12(2):76-80.
 21. Chau SK, Yung AW, Lee SL. Long-Term Management for Ventilator-Assisted Children in Hong Kong: 2 Decades' Experience. *Respir Care.* 2017; 62(1):54-64.
 22. Amin R, Sayal P, Syed F, Chaves A, et al. Pediatric long-term home mechanical ventilation: Twenty years of follow-up from one Canadian center. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49(8):816-24.
 23. Prado AF, Salinas FP. Asistencia ventilatoria no invasiva domiciliar en niños: Impacto inicial de un programa nacional en Chile. *Rev Chil Pediatr.* 2011; 82(4):289-99.
 24. Carrasco D, Navarro X, Herrera C, Tapia J, et al. Ventilación mecánica prolongada en la corporación nacional de nutrición infantil (CONIN)... La Luz no se apaga. *Neumol Pediatr.* 2017; 12(4):A196.
 25. Kun SS, Edwards JD, Davidson Ward SL, Keens TG. Hospital readmissions for newly discharged pediatric home mechanical ventilation patients. *Pediatr Pulmonol.* 2012; 47(4):409-14.
 26. Edwards JD, Kun SS, Keens TG. Outcomes and Causes of Death in Children on Home Mechanical Ventilation via Tracheostomy: An Institutional and Literature Review. *J Pediatr.* 2010; 157(6):955-9.e2.
 27. Henningfeld JK, Maletta K, Ren B, Richards KL, et al. Liberation from home mechanical ventilation and decannulation in children. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51(8):838-49.
 28. Gurbani N, Promyothin U, Rutter M, Fenchel MC, et al. Using Polysomnography and Airway Evaluation to Predict Successful Decannulation in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 153(4):649-55.

Trombosis venosa profunda asociada al uso de catéteres en recién nacidos

Catheter-related deep vein thrombosis in newborn infants

Dra. María C. Rubio Longo^a, Dr. Patricio M. De Lucca^a, Dr. Gustavo Goldsmit^a,
Dra. Diana Fariña^a, Dr. José Lipsich^b y Dra. Susana Rodríguez^c

RESUMEN

Introducción. En neonatología, más del 90 % de las trombosis venosas profundas están asociadas al uso de catéteres. El objetivo del estudio fue determinar la incidencia y los factores de riesgo relacionados con trombosis venosa profunda asociada a catéteres venosos centrales.

Población y métodos. Estudio observacional analítico de cohorte prospectivo. Se incluyeron todos los catéteres venosos centrales mediante un muestreo no aleatorio consecutivo. El protocolo de pesquisa incluyó la evaluación clínica diaria y ecografía doppler (7-10 días luego de su colocación y/o a las 72 h de su retiro). Seguimiento: desde la colocación al retiro del catéter, fallecimiento o contrarreferencia del paciente. Se estimó densidad de incidencia cada 1000 días/catéter con sus intervalos de confianza (IC) del 95% y factores de riesgo mediante análisis multivariado de Cox.

Resultados. Se identificó trombosis en 22/264 catéteres. La densidad de incidencia de trombosis fue del 5,33 % días/catéter (IC 95 %: 3,34-8,07). La cirugía cardiovascular y el uso de catéteres distintos a los epicutáneos resultaron ser factores de riesgo independientes para trombosis [Hazard Ratio: (3,8 [IC95 %: 1,6-9] y 2,75 [IC95 %: 1,17-6,45]). **Conclusiones.** La incidencia de trombosis venosa profunda asociada a catéteres venosos centrales fue de 5,33 cada 1000 días/catéter. El antecedente de procedimientos quirúrgicos cardiovasculares y el uso de catéteres distintos a los epicutáneos se asociaron con mayor riesgo de la complicación.

Palabras clave: trombosis, recién nacido, dispositivos de acceso vascular, factores de riesgo.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.32>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.32>

- Área de Neonatología, Hospital Garrahan.
- Servicio de Imágenes, Hospital Garrahan.
- Docencia e Investigación, Hospital Garrahan.

Hospital de Pediatría
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan",
Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina.

Correspondencia:
Dra. María C. Rubio Longo:
crubio@garrahan.gov.ar

Financiamiento:
Beca Fundación Hospital Garrahan.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 14-2-2020
Aceptado: 30-7-2020

GLOSARIO

CVC: catéter venoso central.
TVP: trombosis venosa profunda.
UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda (TVP) es una de las complicaciones más frecuentes vinculadas al empleo de catéteres venosos centrales (CVC) en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Se asocia a dificultades de corto plazo, como obstrucción local y producción de émbolos, y otras de mediano-largo plazo, como falta de resolución del trombo y el desarrollo de síndrome posttrombótico en más de un tercio de los pacientes.^{1,2}

El Área de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital Garrahan es una Unidad de nivel III b que recibe alrededor de 600 recién nacidos al año. Un elevado porcentaje de estos pacientes se encuentran críticamente enfermos y requieren procedimientos o tratamientos de alta complejidad. Este nivel de criticidad requiere el uso de accesos venosos seguros y, en ocasiones, por tiempo prolongado, por lo cual la colocación de uno o más CVC durante la hospitalización es frecuente.

Datos previos de una cohorte retrospectiva en nuestra Unidad sobre pacientes que requirieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular mostraron una incidencia de TVP asociada a catéter del 3,4 % y del 2,9 % en los años 2013 y 2014. Como hallazgo, en algunos de estos pacientes, el diagnóstico de TVP se efectuó al realizar una ecografía por otro motivo, sin la evidencia de signos clínicos de oclusión venosa. Estos datos muestran que la incidencia de TVP asociada a catéteres en nuestra población podría depender del

Cómo citar: Rubio Longo MC, De Lucca PM, Goldsmit G, Fariña D, et al. Trombosis venosa profunda asociada al uso de catéteres en recién nacidos. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):32-38.

método diagnóstico empleado y, por lo tanto, la pesquisa ecográfica sistemática en niños con CVC podría modificarla.

El objetivo de este estudio fue establecer, en forma prospectiva, la incidencia y factores de riesgo de TVP asociada a CVC en una cohorte de pacientes internados en una UCIN de nivel III b bajo un protocolo sistemático de diagnóstico clínico y ecográfico.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte prospectivo. Entre agosto de 2015 y julio de 2016, se incluyeron todos los CVC (unidad de estudio) colocados en la UCIN del Hospital Garrahan mediante un muestreo no aleatorio y consecutivo. Fueron elegibles los catéteres epicutáneos (de silicona), los centrales de corta y larga permanencia (ambos de poliuretano) y los venosos umbilicales (de poliuretano). Se excluyeron los catéteres colocados fuera de la Institución y/o en niños bajo tratamiento anticoagulante.

Todos los catéteres incluidos fueron revisados según un protocolo uniforme, que incluyó la evaluación clínica diaria y una ecografía doppler color a los 7-10 días de haberse colocado y/o luego de las 72 h de su retiro. De este modo, en cada catéter, se realizaron entre 1 y 2 ecografías de control según fuera retirado antes/después de los 7-10 días. Adicionalmente, una evaluación ecográfica también podía ser solicitada por el médico de cabecera ante la presencia de signos y/o síntomas compatibles con TVP fuera de los tiempos antes pautados.

La TVP, variable de resultado del presente estudio, fue definida ante la presencia de los siguientes criterios ecográficos: la visualización de material ecogénico en el interior del vaso, la falta de mapeo color en el examen doppler, la falta de compresibilidad de la vena (para el caso de venas compresibles, yugulares y femorales), el aumento del diámetro de la vena y/o la presencia de circulación colateral. En casos de ecografía no concluyente, fue posible realizar una segunda prueba diagnóstica (flebografía frente a un resultado dudoso en los miembros y grandes vasos o ecocardiograma en imágenes intracardíacas o de grandes vasos adyacentes al corazón) según el algoritmo diagnóstico empleado en nuestro Hospital.

Los estudios fueron realizados y grabados por diferentes operadores. Sin embargo, todos fueron revisados por un único especialista en imágenes,

quien desconocía la relación entre los estudios y las características de los pacientes, para confirmar el diagnóstico. La TVP fue considerada como sintomática si alguno de los siguientes signos y/o síntomas estaba presente: edema y/o cambio de coloración del miembro, síndrome de vena cava superior o quilotórax.

El tiempo de seguimiento de cada catéter incluido se realizó desde su colocación hasta su remoción, el fallecimiento del paciente o la contrarreferencia del niño con el catéter colocado a otra institución. Durante este período, se recolectaron las variables relacionadas con las características del CVC: tipo (epicutáneo, corta permanencia, larga permanencia y umbilical), diámetro interno en French, número de lúmenes, sitio de inserción, uso de nutrición parenteral e inotrópicos por este, motivo de retiro y tiempo de uso; y las relacionadas con las características del paciente: edad gestacional, peso al nacer, vía de parto, antecedentes maternos, asfixia perinatal, sexo, patología de base, necesidad de asistencia respiratoria mecánica, cirugía, oxigenación por membrana extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation*; ECMO, por sus siglas en inglés), sepsis, infección asociada a catéter, trombosis previa, tiempo de internación, evolución. En los casos de catéter con trombosis venosa asociada, se registraron los signos clínicos, complicaciones y tratamientos.

Los datos fueron incorporados a una planilla Excel y transferidos al paquete estadístico STATA 12.0 para su análisis. Se describieron mediante tablas de frecuencia y medidas de resumen centrales y de dispersión. La incidencia de trombosis asociada a catéter fue expresada como tasa de incidencia y densidad de incidencia cada 1000 días/catéter, con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95 %. La probabilidad de presentar un accidente trombótico durante el seguimiento se calculó utilizando el método de Kaplan-Meier, y los factores asociados a este riesgo se determinaron mediante el análisis bivariado utilizando el *logrank test* y el análisis multivariado según el método de riesgo proporcional de Cox, con reporte de *hazard ratio* (HR) e IC 95 %. Los resultados se consideraron significativos cuando el valor de p fue < 0,05. El protocolo fue presentado y aprobado por el Comité Revisor de Ética en Investigación del Hospital Garrahan. Se solicitó el consentimiento informado a las familias para la participación en el estudio.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, ingresaron a la Unidad 507 pacientes; el 34 % (n = 171) requirieron CVC. Se incluyeron, en el estudio, 264 catéteres (31 no cumplieron los criterios de elegibilidad) (Figura 1).

Las características de los pacientes cuyos catéteres resultaron incluidos fueron las siguientes: el 54 % (n: 93) eran recién nacidos de término, con una mediana de edad gestacional de 37 semanas (rango: 24-42); los principales motivos de internación fueron patología quirúrgica general (el 63 %), cardiopatía congénita (el 13 %) y otras enfermedades respiratorias e infecciosas (el 24 %). El 59 % requirió cirugía general; el 8,6 %, cirugía cardiovascular, y el 5,7 %, ambas. El 36 % requirió solo un catéter durante su internación; el 64 %, dos o más catéteres.

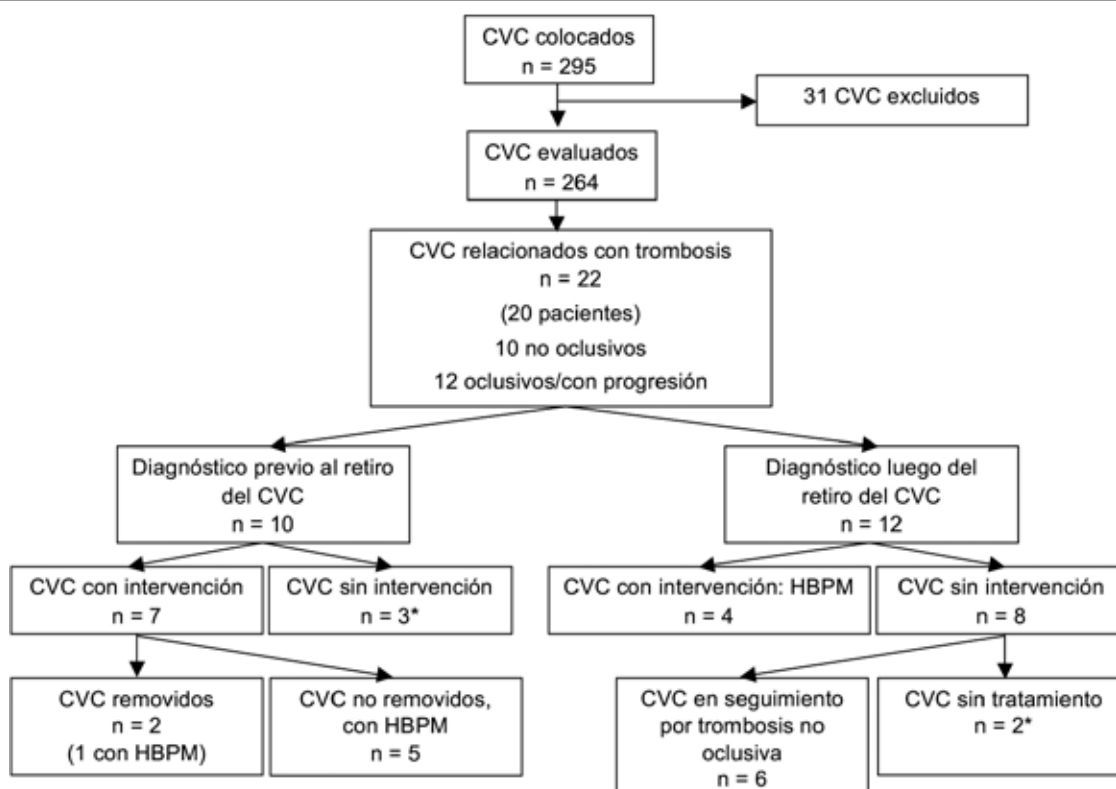
Se identificó trombosis en 22 de 264 catéteres con una tasa de incidencia del 8,33 % (IC 95 %: 5,22-12,61). El tiempo total de riesgo fue de 4127 días, y la densidad de incidencia de trombosis, del 5,33 ‰ días/catéter (IC 95 %: 3,34-8,07). En la Figura 2, se presenta la curva de supervivencia

actuarial según el método de Kaplan-Meier. Se observó que los eventos (TVP) ocurrían desde los primeros días poscolocación; el 73 % de las trombosis (16/22) correspondieron a los primeros 15 días del seguimiento.

De los 22 catéteres con TVP, en solo 3 casos, se detectaron signos clínicos, por lo que la tasa de incidencia de trombosis sintomática fue mucho menor que la estimada con protocolo de pesquisa ecográfico: el 1,13 % (IC 95 %: 0,23-3,32), y la densidad de incidencia, del 0,72 ‰ días/catéter (IC 95 %: 0,13-2,12). En 20 niños, se observaron las 22 complicaciones trombóticas y recibieron tratamiento según criterio consensuado con el Servicio de Hematología.

En relación con las características de los 264 catéteres estudiados, se utilizaron, con mayor frecuencia, los catéteres epicutáneos (el 66 %). El 32 % tenía un tamaño ≥ 4 French, y el 70 % poseía ≥ 2 lúmenes. En cuanto a la localización, el 78 % fueron colocados en la mitad superior del cuerpo (22 en la cabeza o el cuello derecho, 22 en la cabeza o el cuello izquierdo, 72 en el miembro superior derecho y 90 en el miembro

FIGURA 1. Algoritmo de seguimiento de catéteres venosos centrales



* Sin intervención por la condición crítica del paciente.

** CVC: catéter venoso central; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

superior izquierdo), y el 22 % restante, en la mitad inferior del cuerpo (21 en el miembro inferior derecho, 19 en el miembro inferior izquierdo, 18 en la vena umbilical). Del total, 152 catéteres fueron retirados en forma electiva por fin de uso; 69, por complicaciones (22 fueron mecánicas; 28, infecciosas; 19, por mal posición según la

radiografía de control) y, en 19 casos, por salida accidental del catéter. La mediana de tiempo de permanencia de los catéteres con trombosis fue de 14 días (rango intercuartílico -IQ-: 4-23) vs. 12,5 días (IQ: 6-21) de los catéteres sin trombosis, y esta diferencia no resultó significativa ($p = 0,69$).

Durante el período de estudio, se realizaron

FIGURA 2. Riesgo acumulado de incidencia de trombosis asociada a catéter venoso central

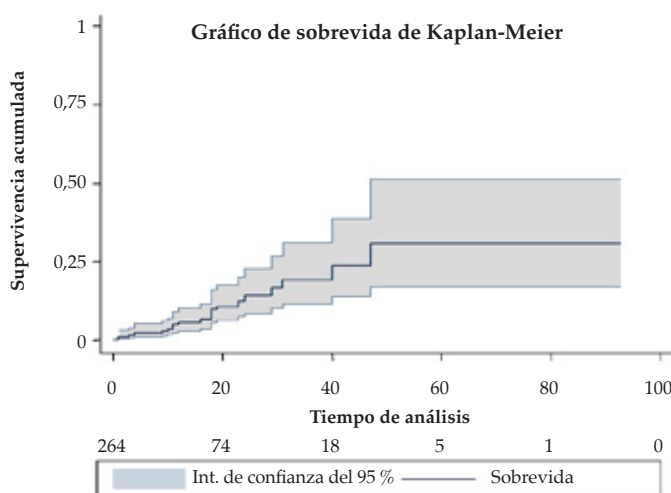


TABLA 1. Eventos de trombosis venosa profunda asociada a catéter venoso central

Evento	Paciente	Síntomas	Diagnóstico previo al retiro del CVC (1ª ecografía)	Diagnóstico posterior al retiro del CVC (2ª ecografía)	Tratamiento con HBPM	Complicaciones asociadas al tratamiento	Evolución
1	1	No		X	Sí	No	Egreso
2	2	No	X		Sí	No	Egreso con HBPM
3	3	No	X		Sí	Hemorragia digestiva	Egreso
4		Edema en esclavina	X		Sí	Hemorragia digestiva	Egreso
5	4	No		X	No		Egreso
6	5	No	X		Sí	Hematoma en el muslo	Egreso
7	6	No	X		No		Egreso
8	7	No		X	Sí	No	Egreso con HBPM
9	8	No		X	No		Egreso
10	9	No		X	Sí	No	Fallece
11	10	No	X		No	No	Egreso
12		No		X			Egreso
13	11	Locales en MM. II.	X		No		Fallece
14	12	No		X	No		Fallece
15	13	No		X	No		Egreso
16	14	No		X	Sí	No	Egreso con HBPM
17	15	No		X	No		Egreso
18	16	No	X		No		Egreso
19	17	No	X		Sí	No	Fallece
20	18	Edema en esclavina	X		Sí	No	Egreso con HBPM
21	19	No		X	No		Egreso
22	20	No		X	No		Egreso

* X: Momento en que se realizó el diagnóstico.

** CVC: catéter venoso central; HBPM: heparina de bajo peso molecular, MM. II.: miembros inferiores.

483 ecografías y, en 22 casos, se identificaron TVP; 12 de ellos fueron oclusivos o mostraron progresión en el control ecográfico. De los 22 diagnósticos, 10 fueron detectados en la primera ecografía, realizada antes del retiro del catéter, y 12 fueron diagnosticados luego de su retiro. Los detalles de cada caso, tratamiento y evolución se exponen en la *Tabla 1*.

Factores de riesgo

El antecedente de hipertensión materna, la presencia de cirugía cardiovascular, el uso de catéteres distintos de los epicutáneos, la colocación en la mitad inferior del cuerpo, la infusión de inotrópicos y el calibre superior a 4 French resultaron factores asociados a una mayor frecuencia de TVP cada 1000 días/catéter.

FIGURA 3. Riesgo acumulado de trombosis asociada a catéter venoso central según el tipo de catéter y el antecedente de cirugía cardiovascular

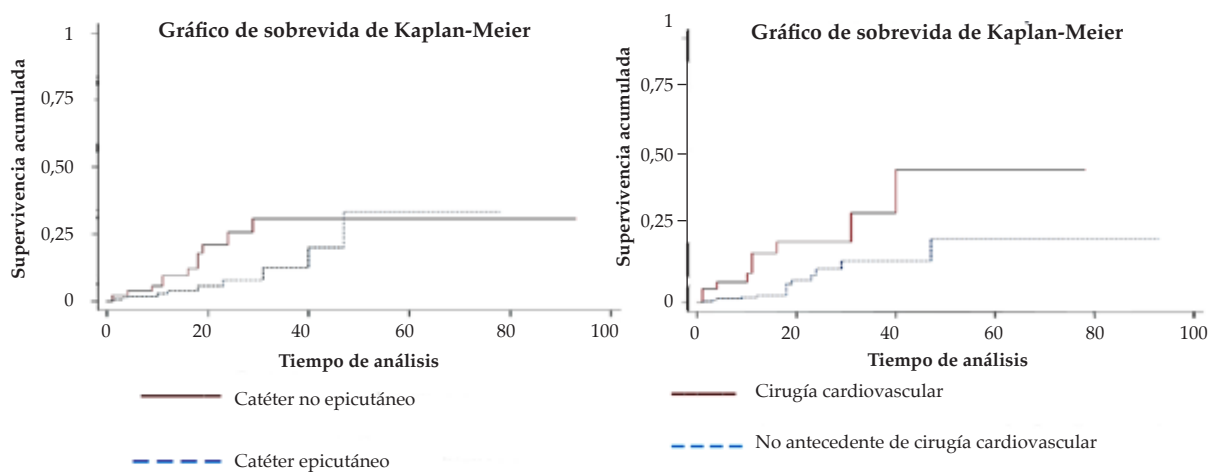


TABLA 2. Factores de riesgo asociados a trombosis venosa central. Análisis bivariado y multivariado

Factor	Densidad de incidencia (TVP/1000 días/catéter) CON el factor de riesgo	Densidad de incidencia (TVP/1000 días/catéter) SIN el factor de riesgo	HR no ajustado (IC 95 %)*	Valor de p	HR ajustado (IC 95 %)**	Valor de p
Hipertensión materna	21,74	4,56	4,64 (1,56-3,84)	0,006*		
Antecedente de cirugía cardiovascular	12,77	3,80	3,32 (1,41-7,80)	0,006*	3,8 (1,6-9,03)	0,002
Infusión de inotrópico	8,50	3,22	2,59 (1,08-6,18)	0,03*		
Ubicación del catéter en el ½ inferior del cuerpo	10,71	4,3	2,53 (1,02-6,26)	0,04*		
Catéter NO epicutáneo	8,75	3,62	2,37 (1,02-5,5)	0,04*	2,75 (1,17-6,45)	0,02
Catéter ≥ 4 French	8,73	3,83	2,28 (0,98-5,27)	0,055		
ECMO	15,70	4,82	2,92 (0,86-9,94)	0,07		
Catéter de más de 1 lumen	6,77	2,27	2,89 (0,86-9,82)	0,07		

* Logrank test.

** Análisis multivariado de Cox.

*** ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; HR: hazard ratio; TVP: trombosis venosa profunda; IC: intervalo de confianza.

En el análisis multivariado, solo el antecedente de cirugía cardiovascular y el uso de un catéter distinto de los epicutáneos resultaron ser factores de riesgo independientes para trombosis con un HR de 3,8 (IC 95 %: 1,6-9) y 2,75 (IC 95 %: 1,17-6,45), respectivamente (Tabla 2, Figura 3).

DISCUSIÓN

En la UCIN, los CVC son esenciales para la administración segura de fluidos y fármacos en pacientes críticamente enfermos.^{3,4} Sin embargo, su uso no se encuentra libre de riesgos: puede resultar en complicaciones mecánicas, infecciosas y trombóticas.⁵ En neonatos, más del 90 % de los trombos están asociados al uso de CVC.^{6,7}

La incidencia de trombosis neonatal asociada a CVC reportada es muy variable y depende de las características del paciente, del catéter insertado y de las pruebas de diagnóstico utilizadas.⁸⁻¹⁰ Se han reportado tasas de incidencia de trombosis que varían del 0,8 % al 14,9 % y de densidad de incidencia entre el 0,4 y el 13,2 ‰ días/catéter.¹¹⁻¹³

Las incidencias halladas en nuestro trabajo utilizando solo la aparición de signos clínicos para el diagnóstico de trombosis se encontraron junto con los valores más bajos reportados por la bibliografía; sin embargo, estos valores aumentaron, al menos, 5 veces utilizando un protocolo de búsqueda sistemática con imágenes.

El desarrollo de trombosis en el neonato es el resultado de una combinación de factores de riesgo.¹⁴⁻¹⁷ El más importante es la presencia de un CVC.^{18,19} Los catéteres pueden favorecer la formación de trombos en el recién nacido por el daño en la pared del vaso, la interrupción del flujo sanguíneo en vasos de diámetro pequeño, el tipo de catéter utilizado y la infusión de sustancias hiperosmolares, entre otros.³

Dubbink-Verheij y col.,¹² reportaron una menor incidencia de trombosis con el uso de catéteres epicutáneos y umbilicales en comparación con catéteres femorales en recién nacidos \geq 34 semanas de edad gestacional. En una revisión sistemática y metaanálisis de trombosis venosa asociada a CVC en niños, Vidal y col.,²⁰ también hallaron una menor frecuencia de trombosis asociada al uso de catéteres epicutáneos y umbilicales. Dhir y col.,²¹ describieron un menor riesgo de trombosis con la utilización de catéteres epicutáneos comparados con CVC de larga permanencia en niños.

De modo similar, en nuestro trabajo, se observó que el uso de catéteres distintos de los epicutáneos se asoció con mayor riesgo de desarrollar esta complicación. Por lo tanto,

cuando un neonato requiere de un CVC, la elección de los epicutáneos parece ser la opción de mayor seguridad para estos pacientes.

El segundo factor de riesgo independiente que se observó en nuestro estudio para trombosis asociada a catéter fue el antecedente de cirugía cardiovascular.

Los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca tienen un mayor riesgo de desarrollar trombosis en comparación con otros niños hospitalizados.^{22,23} Varios factores de riesgo se han asociado al desarrollo de trombosis en estos pacientes: la edad reducida (cirugía en el período neonatal,^{22,25} menor de 1 año),²⁶ saturimetría menor del 85 %, ^{22,25} el uso de paro circulatorio con hipotermia profunda,²² la transfusión de productos sanguíneos intraoperatorios^{27,28} o luego del *bypass* cardiopulmonar,²⁵ el uso posoperatorio de soporte extracorpóreo,²² el uso de CVC²⁶ (tiempo de permanencia,^{22,24} presencia de más de 1 catéter),²⁴ entre otros.

La mayoría de los trombos asociados a CVC son asintomáticos.²⁹ Solo se presentaron 3 eventos en nuestra cohorte que se expresaron clínicamente con edema en esclavina o con síntomas locales en el miembro inferior. Este hallazgo demuestra la necesidad de contar con protocolos de identificación que incluyan estudios con imágenes, dada la baja frecuencia de trombosis diagnosticada utilizando la expresión clínica como único método de pesquisa.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Por un lado, durante el período de estudio, se pudieron confirmar 22 casos de TVP y, por lo tanto, el número de eventos no tuvo el poder suficiente para detectar factores de riesgo menos frecuentes. Por otro lado, nuestra Unidad posee un reducido porcentaje de nacimientos locales: la mayoría de los pacientes proviene de otros hospitales, por lo que hubo pocos catéteres umbilicales incluidos en nuestra cohorte.

Finalmente, conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de trombosis permite elaborar un protocolo clínico y ecográfico de vigilancia activa en la UCIN para pesquisar y tratar las complicaciones trombóticas en forma oportuna. Se necesitan estudios más grandes para corroborar nuestros hallazgos e identificar factores de riesgo adicionales asociados al desarrollo de esta complicación.

CONCLUSIONES

La incidencia de TVP asociada a catéter fue 5,33 cada 1000 días/catéter. La mayoría de

los eventos ocurrieron dentro de los primeros 15 días del seguimiento. El antecedente de procedimientos quirúrgicos cardiovasculares y el uso de catéteres distintos a los epicutáneos se asociaron con mayor riesgo de la complicación. ■

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a la Fundación Hospital Garrahan por el financiamiento de la Beca para la realización del estudio.

REFERENCIAS

1. Kenet G, Nowak-Götti U. Venous thromboembolism in neonates and children. *Best Pract Res Clin Hematol.* 2012; 25(3):333-44.
2. Nowak-Götti U, Janssen V, Manner D, Kenet G. Venous thromboembolism in neonates and children—Update 2013. *Thromb Res.* 2013; 131(Suppl 1):S39-41.
3. Van Ommen CH, Sol JJ. Developmental Hemostasis and Management of Central venous Catheter Thrombosis in Neonates. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42(7):752-9.
4. Haddad H, Lee K, Higgins A, McMillan D, et al. Routine Surveillance Ultrasound for the Management of Central Venous Catheters in Neonates. *J Pediatr.* 2014; 164(1):118-22.
5. Hermansen MC, Hermansen MG. Intravascular catheter complications in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2005; 32(1):141-56.
6. Andrew M, David M, Adams M, Anderson R, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994; 83(5):1251-7.
7. Van Ommen CH, Heijboer H, Van den Dool EJ, Hutten BA, et al. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost.* 2003; 1(12):2516-22.
8. Sol JJ, Van de Loo M, Boerma M, Bergman K, et al. NEONatal Central venous Line Observational study on Thrombosis (NEOCLOT): evaluation of a national guideline on management of neonatal catheter-related thrombosis. *BMC Pediatr.* 2018; 18(1):84.
9. Park CK, Paes BA, Nagel K, Chan A, et al. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014; 25(2):97-106.
10. Van Elteren HA, Veldt HS, Te Pas AB, Roest AA, et al. Management and outcome in 32 neonates with thrombotic event. *Int J Pediatr.* 2011; 2011:217564.
11. Tsai MH, Lien R, Wang JW, Huang HR, et al. Complication Rates With Central Venous Catheters Inserted at Femoral and Non-Femoral Sites in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28(11):966-70.
12. Dubbink-Verheij GH, Pelsma ICM, Van Ommen CH, Smits-Wintjens VE, et al. Femoral Vein Catheterism Important Risk Factor for Catheter-related Thrombosis in (Near-) term Neonates. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018; 40(2):e64-8.
13. Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, Cotton CM, et al. Association between thrombosis and blood stream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res.* 2008; 122(6):782-5.
14. Haley K. Neonatal Venous Thromboembolism. *Front Pediatr.* 2017; 5:136.
15. Makatsariya A, Bitsadze V, Khizroeva J, Khizroeva J, et al. Neonatal Thrombosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 23:1-9.
16. Bhat R, Kumar R, Kwon S, Murthy K, et al. Risk Factors for Neonatal Venous and Arterial Thromboembolism in the Neonatal Intensive Care Unit- A Case Control Study. *J Pediatr.* 2018; 195:28-32.
17. Rühle F, Stoll M. Advances in predicting venous thromboembolism risk in children. *Br J Haematol.* 2018; 180(5):654-65.
18. Amankwah EK, Atchison CM, Arlikar S, Ayala I, et al. Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in the neonatal intensive care unit. *Thromb Res.* 2014; 134(2):305-9.
19. Andrew M, Monagle P, Brooker LA. Thromboembolic Complications During Infancy and Childhood. Hamilton, London: B.C. Decker; 2000.
20. Vidal E, Sharathkumar A, Glover J, Faustino EV. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(7):1096-109.
21. Dhir A, DeMarsh S, Ramgopal A, Worley S, et al. Central Venous Line Associated Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019; 41(7):e432-7.
22. Manlihot C, Menjak IB, Brandão LR, Gruenwald CE, et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation.* 2011; 124(4):1511-9.
23. Guzzetta NA. Thrombosis in Neonates and Infants After Cardiac Surgery—Another Piece of the Puzzle. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(6):1949-51.
24. Steen EH, Lasa JJ, Nguyen TC, Keswani SG, et al. Central Venous Catheter-Related Deep Vein Thrombosis in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *J Surg Res.* 2019; 241:149-59.
25. Ali U, Goldenberg N, Foreman C, Lynn LC, et al. Association Between Cyanosis, Transfusion, and Thrombotic Complications in Neonates and Children Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34(2):349-55.
26. Atchison C, Amankwah E, Wilhelm J, Arlikar S, et al. Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in critically ill children following cardiothoracic surgery or therapeutic cardiac catheterization. *Cardiol Young.* 2018; 28(2):234-42.
27. Faraoni D, Emani S, Halpin E, Bernier R, et al. Relationship Between Transfusion of Blood Products and the Incidence of Thrombotic Complications in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(6):1943-8.
28. Murphy LD, Benneyworth BD, Moser EAS, Hege KM, et al. Analysis of Patient Characteristics and Risk Factors for Thrombosis After Surgery for Congenital Heart Disease. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(12):1146-52.
29. Saxonhouse MA. Management of neonatal thrombosis. *Clin Perinatol.* 2012; 39(1):191-208.

Catheter-related deep vein thrombosis in newborn infants

María C. Rubio Longo, M.D.^a, Patricio M. De Lucca, M.D.^a, Gustavo Goldsmit, M.D.^a, Diana Fariña, M.D.^a, José Lipsich, M.D.^b and Susana Rodríguez, M.D.^c

ABSTRACT

Introduction. In neonatology, more than 90% of deep vein thromboses are related to catheter use. The objective of this study was to determine the incidence and risk factors associated with central venous catheter-related deep vein thrombosis.

Population and methods. Observational and analytical study conducted in a prospective cohort. All central venous catheters were included using consecutive, non-random sampling. The screening protocol included a daily clinical examination and a Doppler ultrasound (7-10 days after insertion and/or 72 h after removal). Follow-up: from catheter insertion to catheter removal, death or patient counter-referral. The incidence density rate per 1000 catheter-days was estimated with its corresponding 95% confidence intervals (CIs), and risk factors, using Cox multivariate analysis.

Results. Thrombosis was identified in 22/264 catheters. The incidence density rate of thrombosis was 5.33‰ catheter-days (95% CI: 3.34-8.07). Cardiovascular surgery and the use of central catheters others than peripherally inserted ones, were independent risk factors for thrombosis (hazard ratio: 3.8 [95% CI: 1.6-9] and 2.75 [95% CI: 1.17-6.45]).

Conclusions. The incidence of central venous catheter-related deep vein thrombosis was 5.33 per 1000 catheter-days. A history of cardiovascular surgical procedures and the use of central catheters others than peripherally inserted ones, were associated with a higher risk of this complication.

Key words: thrombosis, newborn infant, vascular access devices, risk factors.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.32>

To cite: Rubio Longo MC, De Lucca PM, Goldsmit G, Fariña D, et al. Catheter-related deep vein thrombosis in newborn infants. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):32-38.

- a. Division of Neonatology.
- b. Department of Imaging.
- c. Department of Teaching and Research.

Hospital de Pediatría
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan,"
Autonomous City
of Buenos Aires,
Argentina.

E-mail address:
María C. Rubio Longo,
M.D.:
crubio@garrahan.gov.ar

Funding:
Grant awarded by
Fundación Hospital
Garrahan.

Conflict of interest:
None.

Received: 2-14-2020
Accepted: 7-30-2020

GLOSSARY

CVC: central venous catheter.

DVT: deep vein thrombosis.

NICU: neonatal intensive care unit.

INTRODUCTION

Deep vein thrombosis (DVT) is one of the most common complications related to central venous catheter (CVC) use in the neonatal intensive care unit (NICU). It is associated with short-term difficulties, such as local obstruction and the formation of emboli, and medium- to long-term difficulties, such as lack of thrombus resolution and the development of post-thrombotic syndrome in more than one third of patients.^{1,2}

The Neonatal Intensive Care Unit of Hospital Garrahan is a level IIIb unit that receives approximately 600 newborn infants every year. A high percentage of these patients are critically ill and require highly complex procedures or treatments. Such a critical level requires using a safe venous access, sometimes for a long time, which is why it is common to place one or more CVCs during hospitalization.

Previous data from a retrospective cohort with patients requiring low-molecular-weight heparin treatment at our unit showed an incidence of catheter-related DVT of 3.4% and 2.9% in 2013 and 2014, respectively. In some of these patients, DVT was diagnosed while performing an ultrasound for another reason, with no evidence of clinical signs of venous occlusion. These data show that the incidence of catheter-related DVT in our population may depend on the diagnostic method used and, therefore, a systematic ultrasound screening in children with CVC may alter it.

The objective of this study was to establish prospectively the incidence and risk factors of CVC-related DVT in a cohort of patients admitted to a level IIIb NICU under a systematic protocol of clinical and ultrasound diagnosis.

POPULATION AND METHODS

This was an observational and analytical study conducted in a prospective cohort. All CVCs (unit of analysis) inserted between August 2015 and July 2016 at the NICU of Hospital Garrahan were included using consecutive, non-random sampling. Peripherally inserted catheters (made of silicone rubber), short- and long-term central catheters (both made of polyurethane), and umbilical venous catheters (made of polyurethane) were eligible. Catheters inserted outside of our hospital and/or in children undergoing anticoagulant therapy were excluded.

All included catheters were checked following a uniform protocol, which included a daily clinical examination and a Doppler ultrasound 7-10 days after its insertion and/or 72 h after its removal. This allowed to perform between 1 and 2 follow-up ultrasound examinations for each catheter, depending on whether it was removed before/after 7-10 days. In addition, the primary care physician could also ask for an ultrasound in the presence of signs and/or symptoms compatible with DVT outside of the above-mentioned time frames.

DVT, the outcome variable in this study, was defined by the presence of the following ultrasound criteria: echogenic material inside the vessel, lack of color flow in the Doppler ultrasound venous mapping, lack of vein compressibility (jugular and femoral veins), increased vein diameter, and/or presence of collateral circulation. When ultrasound results were not conclusive, a second diagnostic test was conducted (phlebography in the presence of doubtful results for limbs and great vessels, or echocardiogram for intracardiac imaging or great vessels adjacent to the heart) based on the diagnostic algorithm used at our hospital.

Tests were performed and recorded by different operators. Nevertheless, to confirm the diagnosis, all of them were reviewed by only one imaging specialist, who was not aware of the relation between the tests and patients' characteristics. DVT was considered symptomatic if any of the following signs and/or symptoms were present: edema and/or discoloration of the limb, superior vena cava syndrome or chylothorax.

The follow-up duration of included catheters lasted from their insertion to their removal, patient death or counter-referral of the patient with the catheter in place to a different facility. During this period, outcome measures related to CVC characteristics were collected: type (peripherally inserted, short-term, long-term, and umbilical), internal diameter in French, number of lumens, insertion site, parenteral nutrition and inotropic use through the catheter, reason for removal, and duration of use; and those related to patients' characteristics: gestational age, birth weight, mode of delivery, maternal history, perinatal asphyxia, sex, underlying condition, need for assisted mechanical ventilation, surgery, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), sepsis, catheter-related infection, previous thrombosis, length of stay, and clinical course. For those catheters related to venous thrombosis, clinical signs, complications, and treatment were recorded.

Data were entered into an Excel spreadsheet and transferred to the Stata 12.0 statistical package for their analysis. They were described using frequency tables and measures of central tendency and dispersion. The incidence of catheter-related thrombosis was expressed as incidence rate and incidence density rate per 1000 catheter-days, with their corresponding 95 % confidence intervals (CIs). The probability of developing a thrombotic event during follow-up was estimated using the Kaplan-Meier method, and associated risk factors were determined using a bivariate analysis with the log-rank test and a multivariate analysis based on Cox proportional hazards model, reporting hazard ratios (HR) and 95 % CIs. Results were considered significant if the value of p was < 0.05 . The study protocol was submitted to and approved by the Research Ethics Review Committee of Hospital Garrahan. An informed consent for study participation was obtained from patients' families.

RESULTS

During the study period, 507 patients were admitted to the unit; 34 % ($n = 171$) required CVC. A total of 264 catheters were included in the study (31 did not meet eligibility criteria) (*Figure 1*).

The characteristics of patients with included catheters were the following: 54 % ($n: 93$) were term newborn infants, with a median gestational age of 37 weeks (range: 24-42); the main reasons for hospitalization were general surgical conditions (63 %), congenital heart disease (13 %), and

other respiratory and infectious diseases (24 %). General surgery was required in 59 % of cases; cardiovascular surgery, in 8.6 %; and both, in 5.7 %. A total of 36 % required only one catheter during their hospitalization; and 64%, two or more.

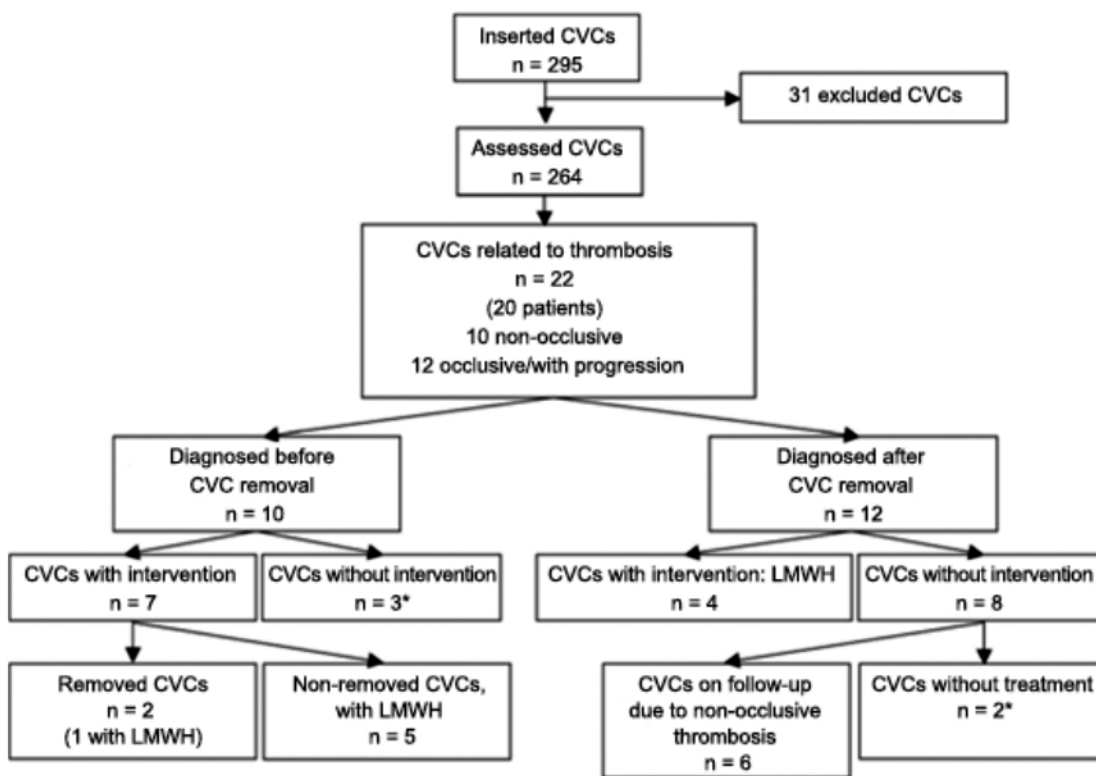
Thrombosis was identified in 22 of 264 catheters, with an incidence rate of 8.33 % (95 % CI: 5.22-12.61). The total risk time was 4127 days, and the incidence density rate of thrombosis, 5.33 ‰ catheter-days (95 % CI: 3.34-8.07). Figure 2 shows the actuarial survival curve using the Kaplan-Meier method. The events (DVT) were observed to occur as of the first days after insertion; 73 % of thromboses (16/22) corresponded to the first 15 days of follow-up.

Of the 22 catheters with DVT, clinical signs were detected in only 3 cases, which is why the incidence rate of symptomatic thrombosis was much lower than that estimated with the ultrasound screening protocol: 1.13 % (95 % CI: 0.23-3.32); and the incidence density rate was 0.72 ‰ catheter-days (95 % CI: 0.13-2.12). The 22 thrombotic complications were observed in

20 patients and were treated based on the criteria agreed with the Department of Hematology.

Regarding the characteristics of the 264 studied catheters, peripherally inserted ones were most commonly used (66 %). A total of 32 % had a French size ≥ 4 , and 70 % had ≥ 2 lumens. As far as the site of insertion, 78 % were placed on the upper half of the body (22 on the right side of the head or neck, 22 on the left side of the head or neck, 72 on the right upper limb, and 90 on the left upper limb), and the remaining 22 %, on the lower half of the body (21 on the right lower limb, 19 on the left lower limb, and 18 in the umbilical vein). Out of all catheters, 152 were electively removed due to end of use; 69, due to complications (22 were mechanical; 28, infectious; and 19, related to misplacement as per follow-up ultrasound); and 19, due to accidental catheter removal. The median indwelling time of catheters with thrombosis was 14 days (interquartile range [IQR]: 4-23) versus 12.5 days (IQR: 6-21) in the case of catheters without thrombosis, and this difference was not significant ($p = 0.69$).

FIGURE 1. Algorithm for the follow-up of central venous catheters



* No intervention due to the patient’s critical condition.

** CVC: central venous catheter; LMWH: low-molecular-weight heparin.

During the study period, 483 ultrasounds were performed, and DVT was identified in 22 cases; 12 of them were occlusive or showed progression

on ultrasound follow-up. Of the 22 diagnoses, 10 were detected in the first ultrasound, which was performed before removing the catheter,

FIGURE 2. Cumulative risk of the incidence of central venous catheter-related thrombosis

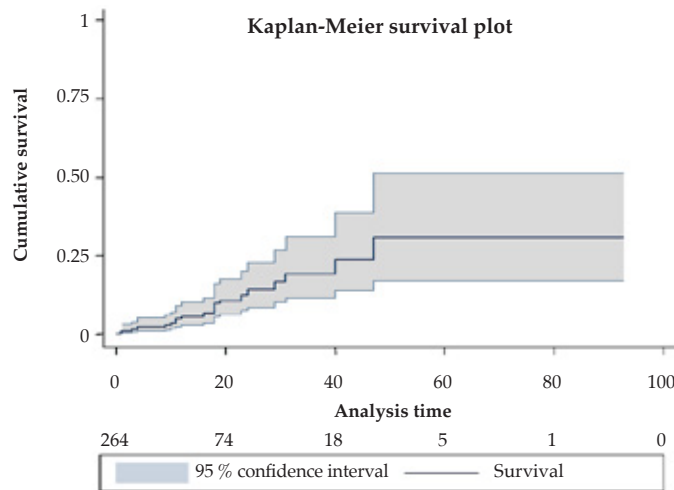


TABLE 1. Central venous catheter-related deep vein thrombosis events

Event n = 22	Patient n = 20	Symptoms	Diagnosed before CVC removal (1 st ultrasound)	Diagnosed after CVC removal (2 nd ultrasound)	LMWH treatment	Treatment- associated complications	Clinical course
1	1	No		X	Yes	No	Discharged
2	2	No	X		Yes	No	Discharged with LMWH
3	3	No	X		Yes	Gastrointestinal bleeding	Discharged
4		Superior vena cava syndrome	X		Yes	Gastrointestinal bleeding	Discharged
5	4	No		X	No		Discharged
6	5	No	X		Yes	Thigh hematoma	Discharged
7	6	No	X		No		Discharged
8	7	No		X	Yes	No	Discharged with LMWH
9	8	No		X	No		Discharged
10	9	No		X	Yes	No	Death
11	10	No	X		No	No	Discharged
12		No		X			Discharged
13	11	Local symptoms in the lower limbs	X		No		Death
14	12	No		X	No		Death
15	13	No		X	No		Discharged
16	14	No		X	Yes	No	Discharged with LMWH
17	15	No		X	No		Discharged
18	16	No	X		No		Discharged
19	17	No	X		Yes	No	Death
20	18	Superior vena cava syndrome	X		Yes	No	Discharged with LMWH
21	19	No		X	No		Discharged
22	20	No		X	No		Discharged

* X: Time of diagnosis.

** CVC: central venous catheter; LMWH: low-molecular-weight heparin.

and 12 were diagnosed after its removal. Table 1 shows the details of each case, treatment, and clinical course.

Risk factors

A history of maternal hypertension, the

presence of cardiovascular surgery, the use of catheters other than peripherally inserted ones, catheter insertion in the lower half of the body, inotropic infusion, and a French size above 4 were factors associated with a higher frequency of DVT per 1000 catheter-days. In the multivariate

FIGURE 3. Cumulative risk of central venous catheter-related thrombosis by type of catheter and history of cardiovascular surgery

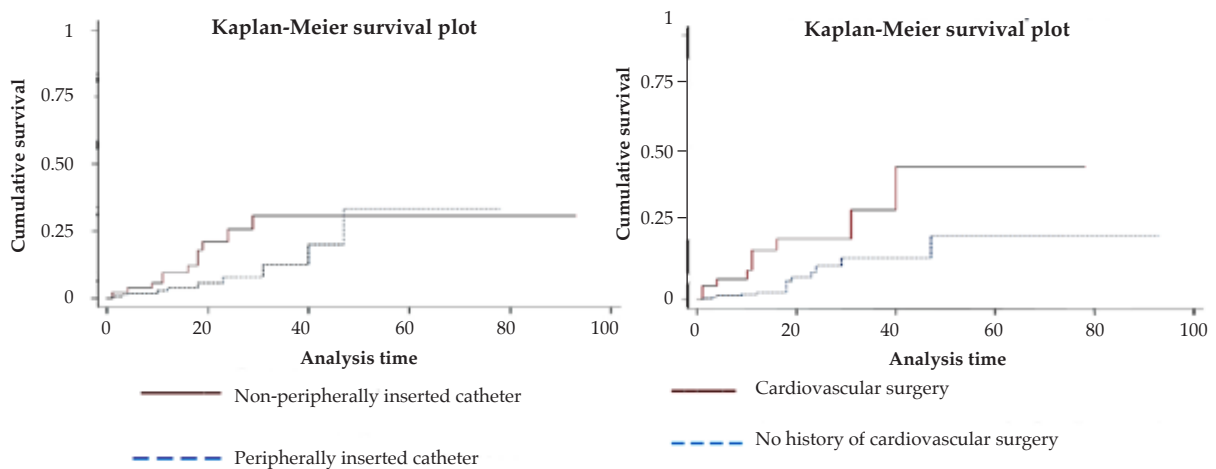


TABLE 2. Risk factors associated with central venous thrombosis. Bivariate and multivariate analysis

Factor	Incidence density rate (DVT/1000 catheter-days) WITH the risk factor	Incidence density rate (DVT/1000 catheter-days) WITHOUT the risk factor	Unadjusted HR (95 % CI)*	p value	Adjusted HR (95 % CI)**	p value
Maternal hypertension	21,74	4.56	4.64 (1.56-3.84)	0.006*		
History of cardiovascular surgery	12.77	3.80	3.32 (1.41-7.80)	0.006*	3.8 (1.6-9.03)	0.002
Inotropic infusion	8.50	3.22	2.59 (1.08-6.18)	0.03*		
Catheter insertion in the lower half of the body	10.71	4.3	2.53 (1.02-6.26)	0.04*		
NON-peripherally inserted catheter	8.75	3.62	2.37 (1.02-5.5)	0.04*	2.75 (1.17-6.45)	0.02
Catheter ≥ 4 French	8.73	3.83	2.28 (0.98-5.27)	0.055		
ECMO	15.70	4.82	2.92 (0.86-9.94)	0.07		
Catheter with > 1 lumen	6.77	2.27	2.89 (0.86-9.82)	0.07		

* Log-rank test.

** Cox multivariate analysis.

*** ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; HR: hazard ratio; DVT: deep vein thrombosis; CI: confidence interval.

analysis, only a history of cardiovascular surgery and the use of catheters other than peripherally inserted ones were independent risk factors for thrombosis, with a HR of 3.8 (95 % CI: 1.6-9) and of 2.75 (95 % CI: 1.17-6.45), respectively (Table 2, Figure 3).

DISCUSSION

At the NICU, CVCs are essential for a safe fluid and drug administration in critically ill patients.^{3,4} Nevertheless, their use entails some risks: it may result in mechanical, infectious, and thrombotic complications.⁵ Among newborn infants, more than 90 % of thrombi are related to CVC use.^{6,7}

The reported incidence of neonatal CVC-related thrombosis varies greatly and depends on patients' characteristics, the inserted catheter, and diagnostic tests used.⁸⁻¹⁰ Thrombosis incidence rates ranging from 0.8 to 14.9 % and incidence density rates from 0.4 to 13.2 ‰ catheter-days have been reported.¹¹⁻¹³ The incidence rates observed in this study when considering only the onset of clinical signs for thrombosis diagnosis were consistent with the lowest values reported in the bibliography; however, this values increased at least 5 times when using a systematic screening protocol based on imaging tests.

Thrombosis development among newborn infants results from a combination of risk factors.¹⁴⁻¹⁷ The most important one is the presence of a CVC.^{18,19} Catheters may favor the formation of thrombi in newborn infants through damage to the vessel wall, disruption of blood flow in small-diameter vessels, type of catheter used, and infusion of hyperosmolar substances, among other mechanisms.³

Dubbink-Verheij et al.,¹² reported a lower incidence of thrombosis when using umbilical and peripherally inserted catheters compared to femoral catheters in newborn infants with a gestational age \geq 34 weeks. In a systematic review and meta-analysis on CVC-related venous thrombosis in children, Vidal et al.,²⁰ also observed a lower frequency of thrombosis associated with the use of umbilical and peripherally inserted catheters. Dhir et al.,²¹ described a lower risk for thrombosis when using peripherally inserted catheters compared to long-term CVCs in children.

Similarly, our study found that the use of catheters other than peripherally inserted ones was associated with a higher risk for developing this complication. Therefore, when a newborn

infant requires a CVC, peripherally inserted catheters seem to be the safest option.

The second independent risk factor observed in our study for catheter-related thrombosis was a history of cardiovascular surgery.

Pediatric patients who undergo heart surgery have a higher risk of developing thrombosis when compared to other hospitalized children.^{22,23} There are several risk factors that have been associated with the development of thrombosis among these patients: young age (surgery in the neonatal period,^{22,25} infants younger than 1 year),²⁶ oxygen saturation $<$ 85 %, ^{22,25} use of deep hypothermic circulatory arrest,²² transfusion of blood products during surgery^{27,28} or after cardiopulmonary bypass,²⁵ postoperative use of extracorporeal support,²² CVC use²⁶ (indwelling time,^{22,24} presence of more than 1 catheter),²⁴ among others.

Most CVC-related thrombi are asymptomatic.²⁹ In our cohort, only 3 events had clinical manifestations: superior vena cava syndrome or local symptoms in the lower limbs. This finding proves the need for detection protocols that include imaging tests, given the low frequency of thrombosis diagnosed using clinical manifestations as the only screening method.

This study has certain limitations. On the one side, during the study period, 22 cases of DVT were confirmed; therefore, the number of events was not powerful enough to allow the detection of less common risk factors. On the other side, our unit has a reduced percentage of local births: most patients are referred from other hospitals, so there was a small number of umbilical catheters in our cohort.

Finally, knowing the risk factors associated with the development of thrombosis allows to create a clinical and ultrasound protocol of active surveillance at the NICU in order to screen for and treat thrombotic complications in a timely manner. Larger studies are required to support our findings and identify additional risk factors associated with the development of this complication.

CONCLUSIONS

The incidence of catheter-related DVT was 5.33 per 1000 catheter-days. Most events occurred in the first 15 days of follow-up. A history of cardiovascular surgical procedures and the use of central catheters others than peripherally inserted ones, were associated with a higher risk of this complication. ■

Acknowledgments

The authors would like to thank Fundación Hospital Garrahan for funding the grant to conduct this study.

REFERENCES

1. Kenet G, Nowak-Götti U. Venous thromboembolism in neonates and children. *Best Pract Res Clin Hematol.* 2012; 25(3):333-44.
2. Nowak-Götti U, Janssen V, Manner D, Kenet G. Venous thromboembolism in neonates and children. Update 2013. *Thromb Res.* 2013; 131(Suppl 1):S39-41.
3. Van Ommen CH, Sol JJ. Developmental Hemostasis and Management of Central Venous Catheter Thrombosis in Neonates. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42(7):752-9.
4. Haddad H, Lee K, Higgins A, McMillan D, et al. Routine Surveillance Ultrasound for the Management of Central Venous Catheters in Neonates. *J Pediatr.* 2014; 164(1):118-22.
5. Hermansen MC, Hermansen MG. Intravascular catheter complications in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2005; 32(1):141-56.
6. Andrew M, David M, Adams M, Anderson R, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994; 83(5):1251-7.
7. Van Ommen CH, Heijboer H, Van den Dool EJ, Hutten BA, et al. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and the clinical outcome. *J Thromb Haemost.* 2003; 1(12):2516-22.
8. Sol JJ, Van de Loo M, Boerma M, Bergman K, et al. NEONatal Central venous Line Observational study on Thrombosis (NEOCLOT): evaluation of a national guideline on management of neonatal catheter-related thrombosis. *BMC Pediatr.* 2018; 18(1):84.
9. Park CK, Paes BA, Nagel K, Chan A, et al. Neonatal central venous catheter thrombosis: diagnosis, management and outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014; 25(2):97-106.
10. Van Elteren HA, Veldt HS, Te Pas AB, Roest AA, et al. Management and outcome in 32 neonates with thrombotic event. *Int J Pediatr.* 2011; 2011:217564.
11. Tsai MH, Lien R, Wang JW, Huang HR, et al. Complication Rates With Central Venous Catheters Inserted at Femoral and Non-Femoral Sites in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28(11):966-70.
12. Dubbink-Verheij GH, Pelsma ICM, Van Ommen CH, Smits-Wintjens VE, et al. Femoral Vein Catheterism Important Risk Factor for Catheter-related Thrombosis in (Near-) term Neonates. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018; 40(2):e64-8.
13. Thornburg CD, Smith PB, Smithwick ML, Cotton CM, et al. Association between thrombosis and blood stream infection in neonates with peripherally inserted catheters. *Thromb Res.* 2008; 122(6):782-5.
14. Haley K. Neonatal Venous Thromboembolism. *Front Pediatr.* 2017; 5:136.
15. Makatsariya A, Bitsadze V, Khizroeva J, Khizroeva J, et al. Neonatal Thrombosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 23:1-9.
16. Bhat R, Kumar R, Kwon S, Murthy K, et al. Risk Factors for Neonatal Venous and Arterial Thromboembolism in the Neonatal Intensive Care Unit- A Case Control Study. *J Pediatr.* 2018; 195:28-32.
17. Rühle F, Stoll M. Advances in predicting venous thromboembolism risk in children. *Br J Haematol.* 2018; 180(5):654-65.
18. Amankwah EK, Atchison CM, Arlikar S, Ayala I, et al. Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in the neonatal intensive care unit. *Thromb Res.* 2014; 134(2):305-9.
19. Andrew M, Monagle P, Brooker LA. Thromboembolic Complications During Infancy and Childhood. Hamilton, London: B.C. Decker; 2000.
20. Vidal E, Sharathkumar A, Glover J, Faustino EV. Central venous catheter-related thrombosis and thromboprophylaxis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(7):1096-109.
21. Dhir A, DeMarsh S, Ramgopal A, Worley S, et al. Central Venous Line Associated Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019; 41(7):e432-7.
22. Manlihot C, Menjak IB, Brandão LR, Gruenwald CE, et al. Risk, clinical features, and outcomes of thrombosis associated with pediatric cardiac surgery. *Circulation.* 2011; 124(4):1511-9.
23. Guzzetta NA. Thrombosis in Neonates and Infants After Cardiac Surgery-Another Piece of the Puzzle. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(6):1949-51.
24. Steen EH, Lasa JJ, Nguyen TC, Keswani SG, et al. Central Venous Catheter-Related Deep Vein Thrombosis in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit. *J Surg Res.* 2019; 241:149-59.
25. Ali U, Goldenberg N, Foreman C, Lynn LC, et al. Association Between Cyanosis, Transfusion, and Thrombotic Complications in Neonates and Children Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020; 34(2):349-55.
26. Atchison C, Amankwah E, Wilhelm J, Arlikar S, et al. Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in critically ill children following cardiothoracic surgery or therapeutic cardiac catheterization. *Cardiol Young.* 2018; 28(2):234-42.
27. Faraoni D, Emani S, Halpin E, Bernier R, et al. Relationship Between Transfusion of Blood Products and the Incidence of Thrombotic Complications in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(6):1943-8.
28. Murphy LD, Benneyworth BD, Moser EAS, Hege KM, et al. Analysis of Patient Characteristics and Risk Factors for Thrombosis After Surgery for Congenital Heart Disease. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(12):1146-52.
29. Saxonhouse MA. Management of neonatal thrombosis. *Clin Perinatol.* 2012; 39(1):191-208.

Tiempo de excreción fecal de *Escherichia coli* productora de toxina Shiga en niños con síndrome urémico hemolítico

Duration of fecal shedding of Shiga toxin-producing Escherichia coli among children with hemolytic uremic syndrome

Dr. Lucas I. Lucarelli^a, Dra. Laura F. Alconcher^a, Bq. Verónica Arias^a y Bq. Jimena Galavotti^a

RESUMEN

Introducción. Conocer el tiempo de excreción fecal de *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (*Shiga toxin-producing Escherichia coli*; *STEC*, por sus siglas en inglés) en pacientes con síndrome urémico hemolítico sería útil para controlar la transmisión de la enfermedad.

Objetivos. 1) Analizar las características del tiempo de excreción de *STEC*. 2) Evaluar la asociación con las variables sexo, edad, necesidad de diálisis, antibióticos y serotipos de *STEC*.

Población y métodos. Estudio prospectivo, observacional, longitudinal y analítico. Período 2013-2019. Se realizaron coprocultivos al ingresar y cada 5-7 días hasta obtener 2 negativos. Se definió tiempo de excreción desde el inicio de la diarrea hasta el primer negativo. Se confirmó *STEC* por detección de los genes *stx1*, *stx2* y *rfbO157* por reacción en cadena de la polimerasa. Se calculó la media (IC 95 %) y percentilos del tiempo de excreción de *STEC*, y se compararon las variables estudiadas mediante el test de t.

Resultados. Se incluyeron 43 pacientes. La media de tiempo de excreción fue 10,2 días (IC 95%: 8,92-11,59), rango: 3-22 días. El 90 % de los pacientes negativizaron el coprocultivo a los 15 días. No hubo diferencias según sexo ($p = 0,419$), edad ($p = 0,937$), necesidad de diálisis ($p = 0,917$), antibióticos ($p = 0,147$) ni serotipos ($p = 0,231$).

Conclusión. El 90 % de los pacientes negativizó el coprocultivo a los 15 días del inicio de la diarrea, y todos, al día 22. No se encontró asociación entre el tiempo de excreción y las variables estudiadas.

Palabras clave: *Escherichia coli* enterohemorrágica, derrame de bacterias, período de transmisión, heces.

a. Hospital Interzonal
Dr. José Penna,
Bahía Blanca,
Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.39>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.39>

Correspondencia:
Dr. Lucas Lucarelli:
l_lucarelli@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 27-7-2020

Aceptado: 7-9-2020

Cómo citar: Lucarelli LI, Alconcher LF, Arias V, Galavotti J. Tiempo de excreción fecal de *Escherichia coli* productora de toxina Shiga en niños con síndrome urémico hemolítico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1): 39-43.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de síndrome urémico hemolítico (SUH) se basa en la tríada diagnóstica anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y distintos grados de compromiso agudo de la función renal. En la Argentina, su forma de presentación es endémica, con una mediana de casos anuales notificados para el período 2014-2018 de 314 y una mediana de casos para menores de 5 años de 245.¹ La mayoría se asocian a diarrea y, en el 65 %, se logra confirmar la infección por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (*Shiga toxin-producing Escherichia coli*; *STEC*, por sus siglas en inglés).² La transmisión de la enfermedad se puede producir por la ingesta de un alimento contaminado con *STEC*, por el contacto con las heces de un animal portador o por el contacto con las heces del enfermo (diarrea y/o SUH) y/o sus contactos cercanos.

Estudios de brotes de diarrea en jardines maternas y de infantes en distintos lugares del mundo han demostrado que la excreción de *E. coli* O157 puede ser prolongada e intermitente.³⁻⁸ Conocer el tiempo de excreción en la materia fecal (MF) de *STEC* en los pacientes con SUH sería útil para reincorporar en forma segura a estos niños a la sociedad y, así, controlar la transmisión secundaria de la enfermedad.

OBJETIVOS

1) Analizar las características del tiempo de excreción de *STEC* en los pacientes con SUH.

2) Evaluar la asociación entre el tiempo de excreción y las variables sexo, edad, necesidad de diálisis, administración de antibióticos y serotipos de STEC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional, longitudinal y analítico. Se analizaron los resultados de los coprocultivos de los niños con SUH atendidos en el período de enero de 2013-diciembre de 2019 en la Unidad Centinela del Hospital Interzonal General (HIG) Dr. José Penna de Bahía Blanca, Argentina. Las muestras de MF se recolectaron al ingresar al Hospital y cada 5-7 días hasta obtener 2 resultados negativos consecutivos con el fin de detectar casos de excreción intermitente. La confirmación de la infección por STEC se realizó por la detección de los genes *stx*₁, *stx*₂ y *rfb*₀₁₅₇ por reacción en cadena

de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés).⁹

Se excluyeron los pacientes a los que no se les realizó coprocultivo y aquellos con resultado negativo. Se eliminaron los que no cumplieron con el número y/o plazo de entrega de las muestras de MF. Ante la posibilidad de excreción intermitente, se consideró como tiempo de excreción fecal de STEC el transcurrido en días desde el inicio de la diarrea hasta el primero de dos coprocultivos negativos consecutivos separados por 48 h.

Para el cálculo del tamaño muestral necesario para la estimación del tiempo de excreción, se seleccionó una muestra piloto de 12 pacientes, que arrojó un tiempo medio de 19,08 días con un desvío de 13 días. Para una confianza del 95 % y un error absoluto de 4 días (error relativo del 20 %), se obtuvo un tamaño de muestra necesario

FIGURA 1. Histograma de frecuencias acumuladas de tiempo de excreción de Escherichia coli productora de toxina Shiga en pacientes con síndrome urémico hemolítico

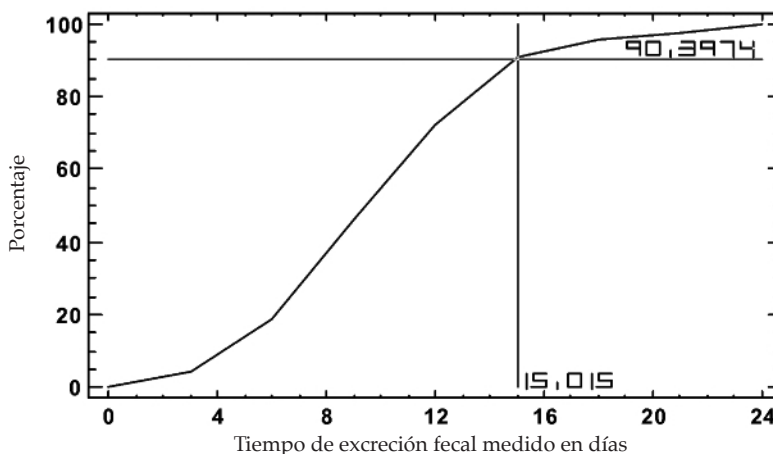
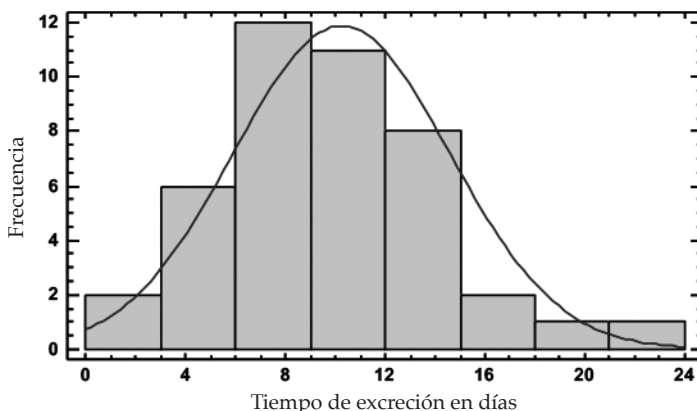


FIGURA 2. Histograma para el tiempo de excreción



El tiempo de excreción proviene de una distribución normal. Se puede observar el comportamiento de tipo gaussiano.

de 41 pacientes. Se utilizó el *software* Epidat 3.1.

Se calcularon la media con su intervalo de confianza (IC) del 95 % y percentilos. Se construyó el histograma de frecuencias acumuladas. Se realizó el test t de diferencias de medias para evaluar la relación del tiempo de excreción con las variables sexo, edad (menor o mayor de 2 años), requerimiento de diálisis (sí/no), administración de antibióticos (sí/no) y serotipos de *STEC* (O157/no O157). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizaron los *softwares* Statgraphic Centurion XVI y PSSS v22. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del HIG Dr. J. Penna. Se obtuvieron los consentimientos informados por escrito.

RESULTADOS

Durante el período 2013-2019, se atendieron 88 pacientes con SUH. Treinta y siete fueron excluidos, 36 por presentar coprocultivo negativo y uno por no estudiarse con coprocultivo. De los 51 pacientes con coprocultivos positivos para *STEC*, 8 se eliminaron por no cumplir con el número y/o plazo de entrega de las muestras de MF consecutivas.

Se incluyeron 43 pacientes, 22 (el 51 %) fueron mujeres, y 24 (el 56 %), menores de 2 años. Veintitrés pacientes (el 53 %) requirieron diálisis. Cuatro pacientes (el 9 %) recibieron tratamiento antibiótico antes del ingreso. *E. coli* O157 fue aislada en 29 (el 67 %).

La media de tiempo de excreción fecal fue de 10,2 días (IC 95 %: 8,25-11,39 días). El 90 % de los pacientes tuvieron coprocultivo negativo al día 15, y la totalidad, al día 22 (Figura 1). La variable tiempo de excreción presentó una distribución normal de la curva (Figura 2 y Tabla 1).

En solo 2 casos, se detectó excreción fecal intermitente, con un tiempo total de 12 y 21 días,

TABLA 1. Percentilos para el tiempo de excreción fecal de *Escherichia coli* productora de toxina Shiga en pacientes con síndrome urémico hemolítico ($n = 43$)

Percentilo	Días de excreción
1 %	3
5 %	4
10 %	5
25 %	7
50 %	10
75 %	13
90 %	15
95 %	17
99 %	22

respectivamente. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el tiempo de excreción fecal de *STEC* y la edad, el sexo, el requerimiento de diálisis, el uso de antibióticos ni el serotipo detectado (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Como ha sido comunicado en diversos estudios epidemiológicos, la transmisión de *STEC* persona-persona juega un papel importante en el comportamiento endémico del SUH en la Argentina. Dicha transmisión está ligada, en especial, a los jardines de infantes, maternas y a los contactos familiares cercanos.^{5,10,11} Recientemente, se observó que un tercio de los pacientes con SUH tenían contactos familiares *STEC* positivos, la mayoría asintomáticos, pero con potencial riesgo de transmisión.¹⁰ La transmisión interpersonal es muy fácil, debido a que la dosis infectiva es muy baja (100-500 organismos).¹¹

Belongia y col. (1993) no evidenciaron transmisión persona-persona de *STEC* en jardines maternas cuando los niños con diarrea eran reincorporados a la institución luego de 2 coprocultivos negativos.⁷ Este mismo criterio es el utilizado en nuestro país para la reincorporación a jardines de infantes y maternas en pacientes con SUH, pero la detección de *STEC* en la MF por PCR es un estudio costoso, complejo y no accesible en todos los hospitales. Por este motivo, conocer el tiempo de excreción fecal de *STEC* podría ser una herramienta útil para la prevención de nuevos

TABLA 2. Relación entre el tiempo de excreción de *Escherichia coli* productora de toxina Shiga en niños con síndrome urémico hemolítico con variables clínicas, demográficas y microbiológicas seleccionadas ($n = 43$)

Factor	Categoría	N (días)	Media	Valor de p
Sexo	Varón	21	10,81	0,419
	Mujer	22	9,73	
Edad (años)	< 2	24	10,21	0,937
	≥ 2	19	10,32	
Serotipos de <i>STEC</i>	No O157	14	10,36	0,917
	O157	29	10,21	
Antibióticos	Sí	4	7,25	0,147
	No	39	10,56	
Requerimiento de diálisis	Sí	23	11,00	0,231
	No	20	9,40	

STEC: *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.

casos. En nuestro trabajo, se demostró que el 90 % de los pacientes con SUH negativizaron el coprocultivo a los 15 días de haberse iniciado la diarrea, y la totalidad, a los 22 días.

La mayor información sobre el tiempo de excreción fecal de *STEC* proviene de pacientes con diarrea con serotipo O157. Shash y col. (1996), al estudiar un brote en un jardín maternal, comunicaron un tiempo medio de excreción de *E. coli* O157 de 29 días (rango: 11-57 días).⁴ Miliwebsky y col. (2007) estudiaron 4 eventos de diarrea ocurridos en jardines maternos de la Argentina que afectaron a niños, personal del jardín y familiares. En tres de ellos, el serotipo aislado fue no O157. La excreción fue prolongada y similar entre los serotipos O157 y no O157 (con un máximo de 37 y 31 días para el serotipo O26:H11 y de 19 días para O145:NM).⁵

Pocos datos han sido comunicados en pacientes con SUH. Karch y col. (1995) estudiaron a 53 pacientes con diarrea por *STEC* y a 25 pacientes con SUH, y encontraron que la media de tiempo de excreción fecal fue significativamente mayor en los pacientes con SUH (13 vs. 21 días, respectivamente, $p < 0,001$).⁸ A la inversa, en el brote de diarrea y SUH causado por *E. coli* enteroagregativa O104:H4 en 2011 en Alemania, el tiempo de excreción fecal de *STEC* tuvo una mediana de 13-14 días en los pacientes con SUH vs. 33-34 días en los pacientes con diarrea.¹² Excreciones más prolongadas podrían deberse a una dosis infectiva mayor de 10^6 unidades formadoras de colonias (UFC)/g.⁸ En 2015, Matussek comunicó un tiempo de excreción fecal promedio de *STEC* de 23 días en 7 pacientes con SUH y de 20 días en pacientes con diarrea.¹³

El tratamiento con antibióticos de un paciente con diarrea por *STEC* puede incrementar el riesgo de desarrollar SUH y, por este motivo, no se recomienda.¹⁴ Sin embargo, en el brote de Alemania, el grupo de pacientes con SUH grave que se trató con eculizumab y recibió azitromicina, como profilaxis para disminuir el riesgo de meningitis, mostró un tiempo de excreción de *STEC* significativamente más corto. Solo un paciente de 22 tratados con azitromicina (el 4,5 %) tuvo una excreción mayor de 28 días vs. 35 de 43 (el 81 %) de los que no recibieron antibióticos.¹⁵ Solo 4 pacientes en nuestra serie habían recibido antibióticos antes del ingreso. Si bien el tiempo de excreción fue más corto en estos pacientes, no alcanzó significancia estadística. No existen, a la fecha, datos concluyentes sobre la utilidad de los antibióticos para acortar el tiempo

de excreción de *STEC* en los pacientes con SUH.

Aunque se ha comunicado una excreción de *STEC* más prolongada en pacientes de menor edad, tanto en brotes de diarrea como en pacientes con SUH, no se encontró, en nuestro estudio, dicha asociación estadística.^{3,12} Si bien existen datos ya publicados sobre el tiempo de excreción de *STEC*, la mayoría son trabajos de pacientes con diarrea y algunos casos aislados de SUH, excepto en el grupo de Alemania, que estudió otra categoría de *E. coli*.

El 90 % de los pacientes negativizó el coprocultivo a los 15 días del inicio de la diarrea. Por disposición del Ministerio de Salud, los pacientes con SUH no deben ser reintegrados a jardines infantiles y/o maternos hasta no tener, al menos, 2 coprocultivos consecutivos negativos. En caso de no contar con esta posibilidad, y considerando la potencial gravedad de una infección por *STEC*, con la probabilidad de desarrollar SUH, parece prudente adoptar 22 días como límite de seguridad para retomar las actividades sociales. Conocer este dato permite determinar cuándo un paciente puede ser reintegrado a la sociedad con bajo riesgo de transmisibilidad. Se cree que esta información puede ser especialmente útil en la Argentina para la prevención de la aparición de nuevos casos, debido al comportamiento endémico de la enfermedad y al importante papel de la transmisión interpersonal.

CONCLUSIÓN

El 90 % de los pacientes negativizó el coprocultivo a los 15 días del inicio de la diarrea, y todos, al día 22. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el tiempo de excreción fecal de *STEC* y la edad, el sexo, el requerimiento de diálisis, el uso de antibióticos ni el serotipo detectado. Estos datos podrían ser útiles para prevenir la aparición de casos secundarios de infección de *STEC* en aquellos sitios donde no puedan realizar la búsqueda de la negativización por PCR. ■

Agradecimientos

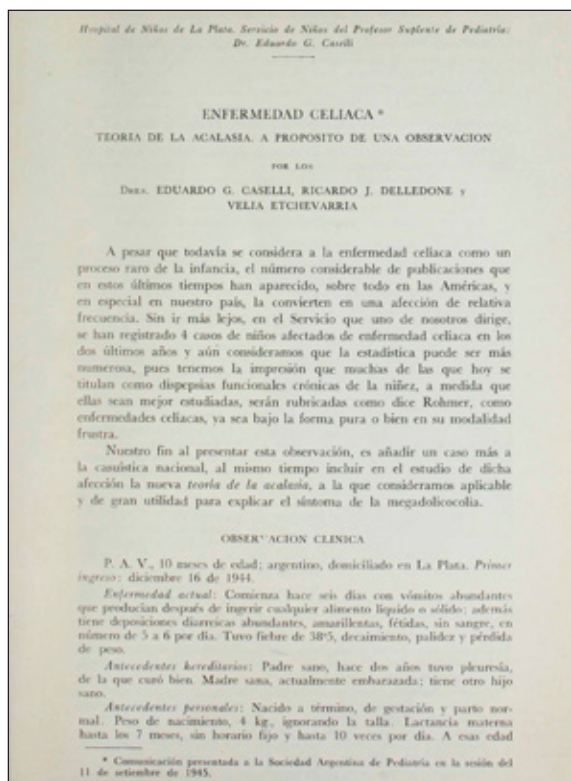
A las Doctoras en Economía María Eugenia Elorza y Fernanda Villarreal por el análisis estadístico realizado, Universidad Nacional del Sur.

REFERENCIAS

1. Argentina. Ministerio de Salud. Vigilancia de Síndrome Urémico Hemolítico. *Boletín Integrado de Vigilancia*. 2019;477(SE50):47. [Acceso: 11 de junio de 2020]. Disponible

- en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/201912-biv_477.pdf.
- Rivas M. Epidemiología del Síndrome Urémico Hemolítico en Argentina. Situación actual e innovaciones diagnósticas. 2016. [Acceso: 11 de junio de 2020]. Disponible en: http://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files_dra-rivas-epidemiologia-del-sindrome-uremico-hemolitico-en-argentina-situacion-actual-e-innovaciones-diagnosticas_1494446234.pdf.
 - Swerdlow DL, Griffin PM. Duration of faecal shedding of *Escherichia coli* O157:H7 among children in day-care centres. *Lancet*. 1997; 349(9054):745-6.
 - Shash S, Hoffman R, Shillam P, Wilson B. Prolonged fecal shedding of *Escherichia coli* O157:H7 during an outbreak at day care center. *Clin Infect Dis*. 1996; 23(4):835-6.
 - Miliwebsky E, Deza N, Chinen I, Martínez Espinosa E, et al. Prolonged fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* among children attending day-care centers in Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2007; 39(2):90-2.
 - Raffaelli RM, Paladini M, Hanson H, Kornstein L, et al. Child care-associated outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 and hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(10):951-3.
 - Belongia EA, Osterholm MT, Soler JT, Ammend DA, et al. Transmission of *Escherichia coli* O157:H7 Infection in Minnesota Child Day-care Facilities. *JAMA*. 1993; 269(7):883-8.
 - Karch H, Rüssman H, Schmidt H, Schwarzkopf A, et al. Long-term shedding and clonal turnover of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in diarrheal diseases. *J Clin Microbiol*. 1995; 33(6):1602-65.
 - Servicio de Fisiopatogenia, Departamento de Bacteriología. Manual de Procedimientos. Diagnóstico y Caracterización de *Escherichia coli* productor de toxina Shiga O157 y no-O157 a partir de especímenes clínicos. Buenos Aires: INEL-ANLIS "Carlos G. Malbrán"; 2011.
 - Alconcher LF, Rivas M, Lucarelli LI, Galavotti J, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in household members of children with hemolytic uremic syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(3):427-32.
 - Zotta CM, Chinen I, Lavayén S, Cepeda M, et al. Portación de *Escherichia coli* en convivientes de casos de síndrome urémico hemolítico. *Salud(i)Ciencia*. 2015; 21(2):136-41.
 - Vonberg R, Höhle M, Aepfelbacher M, Bange FC, et al. Duration of fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 in patients infected during the 2011 outbreak in Germany: a multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(8):1132-40.
 - Matussek A, Einemo I, Jogenfors A, Löfdahl S, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in diarrheal stool of Swedish children: evaluation of polymerase chain reaction screening and duration of shiga toxin shedding. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016; 5(2):147-51.
 - Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med*. 2000; 342(26):1930-6.
 - Nitschke M, Sayk F, Hartel C, Härtel C, et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA*. 2012; 307(10):1046-52.

Archivos hace 75 años



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

Duration of fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* among children with hemolytic uremic syndrome

Lucas I. Lucarelli, M.D.^a, Laura F. Alconcher, M.D.^a, Verónica Arias, Biochemist^a and Jimena Galavotti, Biochemist^a

ABSTRACT

Introduction. Knowing the duration of fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) among patients with hemolytic uremic syndrome would be useful to control disease transmission.

Objectives. 1) To analyze the characteristics of STEC shedding duration. 2) To assess the association with sex, age, need of dialysis, antibiotics, and STEC serotypes.

Population and methods. Prospective, observational, longitudinal, and analytical study in the 2013-2019 period. Stool cultures were done upon admission and every 5-7 days until 2 negative results were obtained. Shedding duration was defined as the period from diarrhea onset to the first negative result. STEC was confirmed with polymerase chain reaction detection of *stx1*, *stx2*, and *rfbO157* genes. The mean (95 % CI) and percentile values of the STEC shedding duration were estimated, and the studied outcome measures were compared using the t test.

Results. A total of 43 patients were included. The mean duration of shedding was 10.2 days (95 % CI: 8.92-11.59), range: 3-22 days. After 15 days, 90 % of patients had a negative stool culture. There were no differences in terms of sex ($p = 0.419$), age ($p = 0.937$), need of dialysis ($p = 0.917$), antibiotics ($p = 0.147$) or serotype ($p = 0.231$).

Conclusion. Fifteen days after the onset of diarrhea, 90 % of patients had a negative stool culture, and all patients had one after 22 days. No association was observed between the duration of shedding and studied outcome measures.

Key words: enterohemorrhagic *Escherichia coli*, bacterial shedding, transmission period, stools.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.39>

To cite: Lucarelli LI, Alconcher LF, Arias V, Galavotti J. Duration of fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* among children with hemolytic uremic syndrome. Arch Argent Pediatr 2021;119(1):39-43.

INTRODUCTION

The diagnosis of hemolytic uremic syndrome (HUS) is based on the diagnostic triad of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and varying degrees of acute kidney involvement. In Argentina, HUS is endemic; the median number of cases reported annually for the 2014-2018 period was 314 and the median number of cases among children younger than 5 years was 245.¹ Most cases are associated with diarrhea and, in 65 %, Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) infection is confirmed.² HUS may be transmitted by eating STEC contaminated food, contact with the feces of carrier animals or contact with the feces of a sick person (diarrhea and/or HUS) and/or their close contacts.

Studies about diarrhea outbreaks in daycare centers and kindergartens in different places around the world have demonstrated that the shedding of *E. coli* O157 may be prolonged and intermittent.³⁻⁸ Knowing the duration of fecal shedding of STEC among patients with HUS would be useful to safely reintroduce these children into society and thus control secondary HUS transmission.

OBJECTIVES

1. To analyze the characteristics of STEC shedding duration among patients with HUS.
2. To assess the association between shedding duration and the following outcome measures: sex, age, need of dialysis, antibiotic use, and STEC serotypes.

a. Hospital Interzonal
Dr. José Penna,
Bahía Blanca,
Argentina.

E-mail address:
Lucas Lucarelli, M.D.:
l_lucarelli@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-27-2020
Accepted: 9-7-2020

MATERIALS AND METHODS

This was a prospective, observational, longitudinal, and analytical study. The results of stool cultures from children with HUS seen in the period between January 2013 and December 2019 at the Sentinel Unit of Hospital Interzonal General (HIG) Dr. José Penna, in Bahía Blanca, Argentina, were analyzed. Stool samples were collected upon hospital admission and every 5-7 days until 2 consecutive negative results were obtained in order to detect intermittent shedding cases. STEC infection was confirmed with polymerase chain reaction (PCR) detection of *stx1*, *stx2*, and *rfbO157* genes.⁹

Patients who did not have a stool culture and those with a negative result were excluded. Patients who did not meet the number and/or deadline for sample collection were left out. To consider the possibility of intermittent shedding,

the duration of fecal shedding of STEC was defined as the period (in days) from the onset of diarrhea to the first of 2 consecutive negative stool cultures obtained 48 hours apart.

To calculate the sample size necessary to estimate the duration of shedding, 12 patients were selected to be part of a pilot sample, with a mean duration of 19.08 days and a 13-day deviation. For a 95 % confidence and an absolute error of 4 days (relative error of 20 %), the necessary sample size was estimated at 41 patients. The Epidat 3.1 software was used.

Mean values and their 95 % confidence intervals (CIs) and percentiles were estimated. A cumulative frequency histogram was developed. The *t* test for mean differences was done to assess the relation between the duration of shedding and the outcome measures of sex, age (younger or older than 2 years), need for dialysis

FIGURE 1. Cumulative frequency histogram of the duration of shedding of Shiga toxin-producing Escherichia coli among patients with hemolytic uremic syndrome

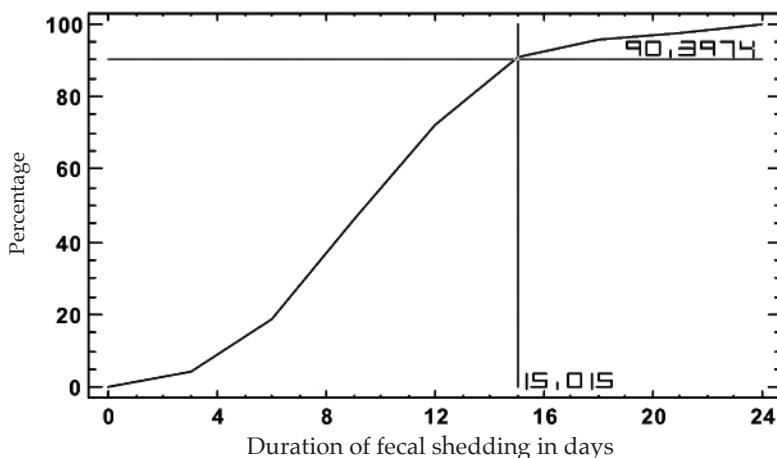
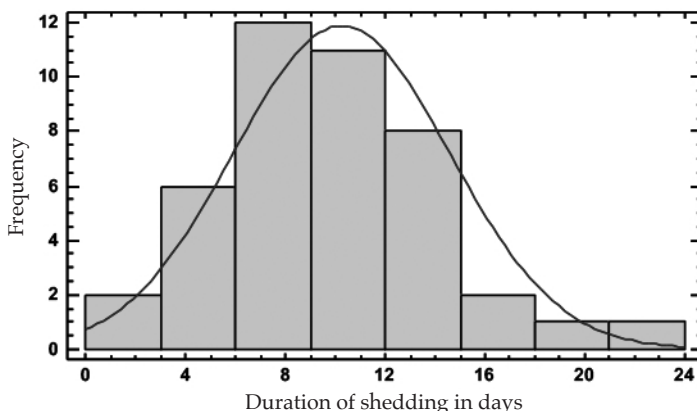


FIGURE 2. Histogram of duration of shedding



The duration of shedding shows a normal distribution. A Gaussian-like behavior is observed.

(yes/no), antibiotic use (yes/no), and STEC serotypes (O157/non-O157). A value of $p < 0.05$ was considered significant. The Statgraphics Centurion XVI and PSSS v22 software programs were used. The study was approved by both the Ethics and Research Committees of HIG Dr. J. Penna. Written informed consents were obtained.

RESULTS

During the 2013-2019 period, 88 patients with HUS were seen. Of them, 37 were excluded: 36 because their stool culture was negative and 1 because no stool culture was done. Out of the 51 patients with a positive stool culture for STEC, 8 were left out because they did not meet the number and/or deadline for consecutive stool sample collection.

A total of 43 patients were included; 22 (51 %) were girls and 24 (56 %) were younger than 2 years. Twenty-three patients (53 %) required dialysis. Four patients (9 %) received antibiotic therapy before admission. *E. coli* O157 was isolated in 29 subjects (67 %).

The mean duration of fecal shedding was 10.2 days (95 % CI: 8.25-11.39 days). In 90 % of patients, the stool culture was negative after 15 days, and in all, after 22 days (Figure 1). The outcome measure duration of shedding showed a normal curve distribution (Figure 2 and Table 1).

In only 2 cases, intermittent fecal shedding was detected, with a total duration of 12 and 21 days, respectively. No statistically significant association was observed between the duration of fecal shedding of STEC and age, sex, need of dialysis, antibiotic use or isolated serotype (Table 2).

TABLE 1. Percentiles for the duration of fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* among patients with hemolytic uremic syndrome ($n = 43$)

Percentile	Days of shedding
1 %	3
5 %	4
10 %	5
25 %	7
50 %	10
75 %	13
90 %	15
95 %	17
99 %	22

DISCUSSION

As reported in different epidemiological studies, person-to-person STEC transmission plays a major role in the endemic behavior of HUS in Argentina. Such transmission is especially related to kindergartens, daycare centers, and close family contacts.^{5,10,11} It has been observed recently that one-third of patients with HUS had positive STEC family contacts who were mostly asymptomatic, but were a potential risk for transmission.¹⁰ Interpersonal transmission occurs very easily because the infective dose is very low (100-500 microorganisms).¹¹

Belongia et al. (1993) did not find evidence of person-to-person STEC transmission in daycare centers when children with diarrhea were reintroduced after 2 negative stool cultures.⁷ The same criterion is used in our country for the reintroduction of HUS patients to daycare centers and kindergartens, but STEC detection in stools by PCR is an expensive, complex test that is not easily available at all hospitals. For this reason, knowing the duration of fecal shedding of STEC may be a useful tool to prevent new cases. In our study, stool culture negativization was observed in 90 % of patients with HUS 15 days after diarrhea onset, and in all patients, after 22 days.

Most information about the duration of fecal shedding of STEC was obtained from patients with diarrhea corresponding to the O157 serotype. Shash et al. (1996) studied an outbreak at a daycare center and reported a mean duration of shedding of *E. coli* O157 of 29 days (range: 11-57 days).⁴ Miliwebsky et al. (2007) studied 4 diarrhea events in daycare centers in Argentina

TABLE 2. Relation between the duration of shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* among children with hemolytic uremic syndrome and selected clinical, demographic, and microbiological outcome measures ($n = 43$)

Factor	Category	N (days)	Mean	p value
Sex	Male	21	10.81	0.419
	Female	22	9.73	
Age (years)	< 2	24	10.21	0.937
	≥ 2	19	10.32	
STEC serotypes	Non-O157	14	10.36	0.917
	O157	29	10.21	
Antibiotics	Yes	4	7.25	0.147
	No	39	10.56	
Need of dialysis	Yes	23	11.00	0.231
	No	20	9.40	

STEC: Shiga toxin-producing *Escherichia coli*.

that affected children, staff, and family members. The isolated serotype was non-O157 in 3 of them. Shedding was prolonged and similar between the O157 and non-O157 serotypes (with a maximum of 37 and 31 days for the O26:H11 serotype and 19 days for the O145:NM serotype).⁵

Few data have been reported in patients with HUS. Karch et al. (1995) studied 53 patients with diarrhea caused by STEC and 25 patients with HUS, and found that the mean duration of fecal shedding was significantly longer among patients with HUS (13 versus 21 days, respectively, $p < 0.001$).⁸ On the contrary, in the diarrhea and HUS outbreak caused by enteroaggregative *E. coli* O104:H4 in 2011 in Germany, the duration of fecal shedding of STEC lasted a median of 13-14 days among patients with HUS versus 33-34 days among patients with diarrhea.¹² A longer shedding duration may be due to an infective dose of more than 10⁶ colony forming units (CFU)/g.⁸ In 2015, Matussek reported an average duration of fecal shedding of STEC of 23 days in 7 patients with HUS and 20 days in patients with diarrhea.¹³

Antibiotic therapy in patients with diarrhea due to STEC may increase the risk for HUS; therefore, it is not recommended.¹⁴ However, in the German outbreak, the group of patients with severe HUS was treated with eculizumab and also prophylactic azithromycin to reduce the risk for meningitis, which resulted in a significantly shorter shedding duration of STEC. Only 1 patient out of 22 treated with azithromycin (4.5 %) had a shedding duration of more than 28 days versus 35 out of 43 (81 %) of those who did not receive antibiotics.¹⁵ Only 4 patients in our series had received antibiotics before admission. Although the duration of shedding was shorter in these patients, it was not statistically significant. To date, there are no conclusive data about the usefulness of antibiotics to shorten STEC shedding duration among patients with HUS.

Although a longer STEC shedding has been reported among younger patients, both in the setting of diarrhea outbreaks and among patients with HUS, such statistical association was not observed in our study.^{3,12} Although data about the duration of shedding of STEC have already been published, most studies are focused on patients with diarrhea and some isolated HUS cases, except for the German group, which studied a different *E. coli* category.

Fifteen days after the onset of diarrhea, 90 % of patients had a negative stool culture. By

resolution of the Ministry of Health, patients with HUS should not be reintroduced to daycare centers and/or kindergartens until they have at least 2 consecutive negative stool cultures. If this is not possible, and considering the potential severity of a STEC infection and the probability of developing HUS, it seems cautious to establish a 22-day period as the safety limit to rejoin social activities. Knowing this information allows to establish when a patient should be reintroduced to society at a low risk for transmission. We believe that this information would be especially useful in Argentina to prevent new cases due to the endemic behavior of the disease and the major role played by interpersonal transmission.

CONCLUSION

Fifteen days after the onset of diarrhea, 90 % of patients had a negative stool culture, and all patients had one after 22 days. No statistically significant association was observed between the duration of fecal shedding of STEC and age, sex, need of dialysis, antibiotic use or isolated serotype. This information may be useful to prevent the onset of secondary STEC infections in settings where culture negativization cannot be established by PCR. ■

Acknowledgments

We would like to thank María Eugenia Elorza, PhD in Economics, and Fernanda Villarreal, PhD in Economics, for the statistical analysis done at Universidad Nacional del Sur.

REFERENCES

1. Argentina. Ministerio de Salud. Vigilancia de Síndrome Urémico Hemolítico. *Boletín Integrado de Vigilancia*. 2019;477(SE 50):47. [Accessed on: June 11th, 2020]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/201912-biv_477.pdf.
2. Rivas M. Epidemiología del Síndrome Urémico Hemolítico en Argentina. Situación actual e innovaciones diagnósticas. 2016. [Accessed on: June 11th, 2020]. Available at: http://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files_dra-rivas-epidemiologia-del-sindrome-uremico-hemolitico-en-argentina-situacion-actual-e-innovaciones-diagnosticas_1494446234.pdf.
3. Swerdlow DL, Griffin PM. Duration of faecal shedding of *Escherichia coli* O157:H7 among children in day-care centres. *Lancet*. 1997; 349(9054):745-6.
4. Shash S, Hoffman R, Shillam P, Wilson B. Prolonged fecal shedding of *Escherichia coli* O157:H7 during an outbreak at day care center. *Clin Infect Dis*. 1996; 23(4):835-6.
5. Miliwebsky E, Deza N, Chinen I, Martínez Espinosa E, et al. Prolonged fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* among children attending day-care centers in Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2007; 39(2):90-2.
6. Raffaelli RM, Paladini M, Hanson H, Kornstein L, et al. Child care-associated outbreak of *Escherichia coli* O157:H7

- and hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(10):951-3.
7. Belongia EA, Osterholm MT, Soler JT, Ammend DA, et al. Transmission of *Escherichia coli* O157:H7 Infection in Minnesota Child Day-care Facilities. *JAMA*. 1993; 269(7):883-8.
 8. Karch H, Rüssman H, Schmidt H, Schwarzkopf A, et al. Long-term shedding and clonal turnover of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in diarrheal diseases. *J Clin Microbiol*. 1995; 33(6):1602-65.
 9. Servicio de Fisiopatogenia, Departamento de Bacteriología. Manual de Procedimientos. Diagnóstico y Caracterización de *Escherichia coli* productor de toxina Shiga O157 y no-O157 a partir de especímenes clínicos. Buenos Aires: INEI-ANLIS "Carlos G. Malbrán"; 2011.
 10. Alconcher LF, Rivas M, Lucarelli LI, Galavotti J, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia Coli* in household members of children with hemolytic uremic syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(3):427-32.
 11. Zotta CM, Chinen I, Lavayén S, Cepeda M, et al. Portación de *Escherichia coli* en convivientes de casos de síndrome urémico hemolítico. *Salud(i)Ciencia*. 2015; 21(2):136-41.
 12. Vonberg R, Höhle M, Aepfelbacher M, Bange FC, et al. Duration of fecal shedding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 in patients infected during the 2011 outbreak in Germany: a multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(8):1132-40.
 13. Matussek A, Einemo I, Jogenfors A, Löfdahl S, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in diarrheal stool of Swedish children: evaluation of polymerase chain reaction screening and duration of Shiga toxin shedding. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016; 5(2):147-51.
 14. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med*. 2000; 342(26):1930-6.
 15. Nitschke M, Sayk F, Hartel C, Härtel C, et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA*. 2012; 307(10):1046-52.

Adherencia a medicación antineoplásica oral en oncología pediátrica. Estudio multicéntrico

Adherence to oral antineoplastic agents in pediatric oncology. A multicenter study

Mgtr. Débora Farberman^a, Lic. Paloma Valente^a, Lic. Luciana Malpiedi^b,
Lic. Mariana Morosi^b y Lic. Lorenzo Luisella^c

Colaboradores:

Lic. Almendra, P.; Lic. Carro, J.; Lic. Couselo, S.; Lic. Estévez, N.; Lic. García Cozzi, P.;
Lic. Ghirardi, S.; Lic. Miranda, C.; Lic. Moser, M.; Lic. Otarola, S.; Lic. Pérez, S.;
Dra. Salvia, L. y Lic. Sibelli, C.

RESUMEN

Objetivo. Determinar la adherencia de pacientes oncológicos pediátricos a la medicación oral del mantenimiento y conocer sus creencias sobre la medicación.

Población y métodos. Durante 2018-19, se recogió información de padres, adolescentes y oncólogos en seis hospitales públicos pediátricos de la Argentina. Se administraron cuestionarios de adherencia (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*) y de creencias sobre la medicación (*Beliefs About Medicines Questionnaire*). Se consideró adherente a quien refirió tomar la medicación sin saltar dosis y respetando el tiempo de ayuno.

Resultados. N = 203 pacientes. La adherencia informada por los padres fue del 75 %; la estimada por los oncólogos, del 82%, y la referida por adolescentes, del 45 %. Las variables que mostraron asociación con la adherencia fueron solvencia económica, diagnóstico, hospital tratante, cantidad de hijos a cargo, tratamientos oncológicos realizados y existencia de obstáculos en el cumplimiento. Esta muestra no percibía los medicamentos como dañinos, pero consideró que se los utilizaba abusivamente. La mayoría percibía la necesidad de tomar la medicación antineoplásica para mantener/recuperar la salud, pero también expresó preocupaciones. La percepción sobre la medicación fue similar entre los padres y los adolescentes, y no se asoció con el nivel de adherencia.

Conclusiones. La adherencia informada por los padres en esta muestra fue del 75 %. Los padres y los pacientes percibían la medicación como necesaria y manifestaron preocupaciones vinculadas al tratamiento.

Palabras clave: cumplimiento y adherencia al tratamiento, leucemia, mantenimiento, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.44>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.44>

Cómo citar: Farberman D, Valente P, Malpiedi L, Morosi M, Luisella L. Adherencia a medicación antineoplásica oral en oncología pediátrica. Estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):44-50.

GLOSARIO

BMQ: *Beliefs About Medicines Questionnaire*.

LL: linfoma linfoblástico.

LLA: leucemia linfoblástica aguda.

LMA: leucemia mieloide aguda.

LP: leucemia promielocítica.

SMAQ: *Simplified Medication Adherence Questionnaire*.

INTRODUCCIÓN

En la Argentina, se diagnostican, aproximadamente, 1300 casos de cáncer pediátrico por año (0-15 años). La tasa de supervivencia a cinco años del diagnóstico en las instituciones internacionales es del 70-80 %. En nuestro país, es del 60-70 %.¹

La prolongación del tratamiento antineoplásico en un mantenimiento con quimioterapia oral contribuyó a disminuir las recaídas y a reducir la mortalidad. Dado que las posibilidades curativas descienden con un cumplimiento del mantenimiento inferior al 95 %, lograr una adherencia óptima es crucial.² La administración de la medicación de mantenimiento está a cargo de los pacientes/cuidadores en el hogar. La bibliografía internacional reporta una adherencia en oncología pediátrica del 8-95 %.^{3,4}

Las características de la enfermedad-tratamiento-institución, del paciente-familia y culturales pueden operar como barreras.^{5,6} Las creencias de las personas sobre los medicamentos pueden influir en la adherencia.⁷ Con un importante componente cultural, alertan sobre la inconveniencia de transpolar las

- Hospital de Pediatría SAMIC
Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
- Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.
- Hospital Pediátrico Dr. Fernando Barreyro, Misiones, Argentina.

Correspondencia:

Mgtr. Débora Farberman:
deborafarberman@gmail.com

Financiamiento:

Beca Salud Investiga
Dr. Abraam Sonis para Estudios Multicéntricos 2018, Ministerio de Salud de la Nación.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 4-3-2020

Aceptado: 31-7-2020

barreras a la adherencia de una población a otra. El objetivo de este estudio fue determinar la adherencia de pacientes oncológicos pediátricos a la medicación oral del mantenimiento y conocer sus creencias sobre la medicación.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Participaron del estudio seis hospitales públicos. El centro coordinador, el Hospital Garrahan, es referente nacional en oncología pediátrica y atiende a un tercio del total de pacientes del país. Otros cinco hospitales, de Buenos Aires, Córdoba, Misiones, Santiago del Estero y Tucumán, participaron del estudio. La recolección de datos se extendió durante 2018 y 2019.

La muestra fue intencional y se invitó a participar a todos los sujetos que cumplieran los criterios de inclusión: de 0 a 17 años, con diagnóstico de leucemia aguda o linfoma linfoblástico y que realizaban mantenimiento con antineoplásicos orales por un lapso de, al menos, 30 días. Se excluyeron quienes realizaban tratamiento paliativo y los adolescentes con dificultades cognitivas que impidieran la comprensión de los cuestionarios.

Se recogió información proveniente de los padres, de los pacientes mayores de 13 años y de los oncólogos tratantes. Se preguntó a 9 de los 18 oncólogos de planta su percepción de la adherencia a la medicación de cada paciente de la muestra. La adherencia se evaluó con el cuestionario *Simplified Medication Adherence Questionnaire* (SMAQ, por sus siglas en inglés) y se operacionalizó como “adherente” vs. “no adherente”. Se consideró adherente a quien refirió tomar la medicación antineoplásica sin salteo de dosis, respetando el tiempo de ayuno o consultando inmediatamente después de hacer una modificación (cambio de horario, suspensión de la toma por la presencia de síntomas, etc.). Se relevó información sociodemográfica y sobre potenciales barreras a la adherencia.

Para conocer las creencias sobre la medicación, se administró el cuestionario *Beliefs About Medicines Questionnaire* (BMQ, por sus siglas en inglés)⁷ a los padres y los pacientes mayores de 13 años. Este instrumento ordenaba la información en cuatro dimensiones. “Daño” y “abuso” evaluaban la percepción sobre los medicamentos en general. “Daño” refería al perjuicio que podían producir los medicamentos sobre la salud, mientras que “abuso” aludía a su utilización excesiva.

Las dimensiones de “necesidad” y “preocupación” evaluaban la percepción sobre la medicación específica del tratamiento actual, por lo que se incluyeron, en la formulación de los ítems, el nombre del paciente y el de las drogas

que tomaba. “Necesidad” se relacionaba con la importancia atribuida a la medicación para recuperar o mantener la salud. “Preocupación” exploraba las dudas y temores asociados a ella.

El estudio fue evaluado por los Comités de Ética en cada centro participante. El Comité Revisor y de Ética en la Investigación del Hospital Garrahan aprobó el proyecto el 4/12/17. Los padres y los adolescentes firmaron un consentimiento/asentimiento informado.

Los análisis se realizaron mediante el uso de frecuencias, medidas centrales y de dispersión según correspondiera. Para las comparaciones, se usaron tablas de contingencia y chi cuadrado, estableciendo un nivel de significación estadística a menos de 0,05. Se utilizó el programa estadístico STATA 12.0.

RESULTADOS

Al inicio del estudio, 237 sujetos reunían criterios de elegibilidad. Debido a recaídas, fallecimientos, nuevos diagnósticos, derivación de pacientes a centros de mayor complejidad y dificultades para contactar algunos casos, se pudieron administrar 215 protocolos. Cinco protocolos fueron eliminados: por encontrarse fuera de tratamiento o recaídos cuando completaron la administración; por haber iniciado el mantenimiento recientemente y por tener varios ítems sin responder. Siete protocolos, provenientes de Misiones y Tucumán, fueron administrados semanas después de haber finalizado la etapa de recolección y no se incluyeron en la base de datos. La muestra resultante estuvo conformada por 203 sujetos. El Hospital Garrahan aportó la mitad de participantes, y los demás centros, la otra mitad.

La adherencia reportada por los padres fue del 75 %. El principal motivo de no adherencia fue el olvido. La reportada por los adolescentes fue del 45 %. Los oncólogos estimaron una adherencia del 82 %.

Las principales características sociodemográficas figuran en la *Tabla 1*. La distribución diagnóstica coincidió con la prevalencia de esas patologías en la población. Las madres eran, mayoritariamente, el cuidador principal. Casi la mitad (el 46 %) de los pacientes tuvo que migrar para realizar el tratamiento. Acceder a la medicación era fácil para la mayoría de los pacientes, pero un 26 % refirió dificultades para conseguirla.

Prácticamente, todos los padres (el 98 %) refirieron que les resultaba fácil comprender las indicaciones de los médicos tratantes. En el caso de los adolescentes, este porcentaje fue algo menor, pero aún alto: del 86 %.

Un 5 % de los pacientes presentaba comorbilidad previa al diagnóstico oncológico, y un 16 % adquirió comorbilidad definitiva

o prolongada producto del tratamiento antineoplásico. El 30 % de los padres refirió efectos adversos de la medicación oral; el 37 % de ellos, de moderados a graves.

Un 14 % de los padres respondió que las dificultades para conseguir la medicación constituían un obstáculo para cumplir con el tratamiento. Las variables que mostraron asociación con la adherencia fueron solvencia económica (contar con dinero suficiente para solventar gastos de la enfermedad), cantidad de hijos a cargo, diagnóstico, centro de tratamiento, cantidad de tratamientos oncológicos realizados y encontrar obstáculos para cumplir con el tratamiento. Las creencias y preocupaciones respecto a la enfermedad y el tratamiento no se asociaron con diferencias de adherencia en esta muestra (Tabla 2).

La satisfacción de necesidades básicas

(Instituto Nacional de Estadística y Censos, INDEC), la escolaridad del cuidador principal, contar con apoyo social y espiritual, la frecuencia de controles hospitalarios, tratarse en un centro único o compartido, migrar y las comorbilidades previas y adquiridas no se asociaron con diferencias en la adherencia en esta muestra de pacientes (Figura 1). Experimentar efectos adversos de la medicación oral no se asoció con la adherencia reportada por los padres, pero sí con la informada por los adolescentes, que fue el 11 % menor entre los jóvenes que informaron síntomas. El tamaño reducido de los subgrupos no permitió generalizar esta diferencia.

Creencias sobre la medicación

Los pacientes de esta muestra no atribuyeron, mayormente, carácter dañino a las medicaciones alopatícas. "Los remedios hacen más mal que bien"

Tabla 1. Descripción de la muestra. N = 203

Variable	Categoría	N (%)
Edad	De 0 a 2 años	5 (2,46)
	De 2 a 5 años	70 (34,48)
	De 6 a 11 años	73 (35,96)
	De 11 a 13 años	18 (8,87)
	De 13 a 15 años	21 (10,34)
	De 15 a 18 años	16 (7,88)
Centro de tratamiento	Garrahan	112 (55,2)
	Sma. Trinidad	25 (12,3)
	Niño Jesús	19 (9,4)
	C. Gianantonio	7 (3,4)
	Eva Perón	18 (8,9)
	F. Barreyro	22 (10,8)
Diagnóstico	LLA	163 (80,3)
	LF	8 (3,9)
	LP	13 (6,4)
	LMA	19 (9,4)
Residencia	CABA	10 (4,9)
	Gran Buenos Aires	66 (32,5)
	Buenos Aires > 150 km	9 (4,4)
	Interior del país	113 (55,7)
	Extranjeros	5 (2,5)
Necesidades básicas	Satisfechas	153 (75,4)
	Insatisfechas	50 (24,6)
Dinero suficiente para costear el tratamiento	Suficiente	85 (41,9)
	Insuficiente	111 (54,7)
	No contesta	7 (3,4)
Escolaridad del cuidador	Primario	52 (25,7)
	Secundario	107 (52,7)
	Terciario/universitario	44 (21,7)
Cantidad de hijos a cargo	Uno (paciente)	64 (31,5)
	Hasta tres	104 (51,2)
	Más de tres	35 (17,2)

Centro de tratamiento: a. Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. b. Hospital Santísima Trinidad, Córdoba. c. Hospital del Niño Jesús, Tucumán. d. Hospital Materno-infantil Dr. C. Gianantonio, San Isidro, Buenos Aires.

e. Hospital CePSI Eva Perón, Santiago del Estero. f. Hospital Pediátrico Dr. F. Barreyro, Posadas, Misiones.

Diagnóstico: LLA (leucemia linfoblástica aguda), LF (linfoma linfoblástico), LP (leucemia promielocítica), LMA (leucemia mieloide aguda).

Necesidades básicas: según criterios del INDEC (año de vigencia: 2018).

Dinero suficiente para costear el tratamiento: según el criterio del paciente.

Cantidad de hijos a cargo: toma en cuenta a los hijos menores de edad convivientes con dependencia del cuidador principal.

y "Los remedios naturales son más seguros que los medicamentos" tuvieron porcentajes de aceptación menores del 10 %, y solo un 2 % de los pacientes utilizaba tratamientos complementarios. Mayor fue la percepción de utilización abusiva de los medicamentos por parte de los médicos, con alto nivel de acuerdo (el 70 %) con la frase "Los médicos confían demasiado en los medicamentos" (Tabla 3).

En esta muestra, el 90 % de los padres acordó con los ítems "Actualmente, la salud de (paciente) depende de (nombre de medicación/es antineoplásica/s)" y "La (medicación) impide que la (leucemia o linfoma) de (nombre del paciente) empeore". Todos los ítems de esta dimensión evidenciaron la percepción de necesidad de la medicación antineoplásica.

Señaladas por la mitad de la muestra, las preocupaciones con mayor nivel de acuerdo fueron "A veces, me preocupo por los efectos a largo plazo de (nombre de la medicación antineoplásica)" y "(Nombre de la medicación antineoplásica) es un misterio para mí". Considerando todos los ítems, el puntaje de preocupación, no obstante, fue bajo (Tabla 3). La percepción de los padres y los adolescentes, especialmente, la concerniente a la medicación antineoplásica, fue similar (Figura 2).

DISCUSIÓN

La adherencia del 75 % informada por los padres fue intermedia entre la de la población hispana en Memphis, EE. UU. (del 80-85 %),² y mayor que la reportada en Tampa, EE. UU. (del 60-65 %),⁸ Boston, EE. UU. (del 59 %),⁹ y países en vías de desarrollo.^{3,4,10} En consonancia con la bibliografía, los adolescentes informaron un nivel bajo de adherencia.^{3,11-13}

Las diferencias en diagnóstico, hospital tratante, situación económica, hijos a cargo, tratamientos realizados y encontrar obstáculos para cumplir se asociaron con discrepancias en la adherencia. En algunos casos, las diferencias no alcanzaron significación estadística, probablemente, debido al reducido tamaño del subgrupo de no adherentes.

El obstáculo para adherir más frecuente fue lidiar con la negativa de los hijos (a despertarse, ingerir la medicación y respetar ayunos de 1-2 h antes y después de la toma). Otros estudios señalaron la falta de cooperación de los pacientes en el tratamiento cotidiano como una variable que era preciso explorar en la consulta y mejorar.^{3,13}

Si bien los subgrupos diagnósticos eran numéricamente dispares y algunos muy reducidos, la adherencia por diagnóstico tendió

TABLA 2. Adherencia y barreras I. N = 196

Variable	Categoría	Adherente, N (%)	No adherente, N (%)	Valor de p
Centro de tratamiento	Garrahan	91 (81,3)	21 (18,8)	0,151
	Sma. Trinidad	14 (58,3)	10 (41,7)	
	Niño Jesús	11 (73,3)	4 (26,7)	
	Gianantonio	6 (85,7)	1 (14,3)	
	CePSI Eva Perón	14 (77,8)	4 (22,2)	
	Fernando Barreyro	12 (60)	8 (40)	
Cantidad de hijos	1 (paciente)	51 (83,6)	10 (16,4)	0,051
	Hasta 3	75 (73,5)	27 (26,5)	
	Más de 3	22 (66,7)	11 (33,3)	
Cantidad de tratamientos oncológicos	1	141 (76,2)	44 (23,8)	0,346
	2	7 (63,6)	4 (36,4)	
Dinero suficiente para costear el tratamiento	Sí	69 (81,2)	16 (18,8)	0,106
	No	79 (71,2)	32 (28,8)	
Diagnóstico	LLA	119 (75,3)	39 (24,7)	0,077
	LMA	17 (94,4)	1 (5,6)	
	LF	5 (71,4)	2 (28,6)	
	LP	7 (53,8)	6 (46,2)	
Obstáculos para cumplir con las indicaciones	Sí	12 (44,4)	15 (55,6)	0,000
	No	136 (80,5)	33 (19,5)	

El N hace referencia a la información brindada por los padres.

Centro de tratamiento: Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (Córdoba), Hospital del Niño Jesús (Tucumán), Hospital Municipal Materno-infantil de San Isidro Dr. C. Gianantonio (Buenos Aires), Hospital Centro Provincial de Salud Infantil Eva Perón (Santiago del Estero), Hospital Pediátrico Dr. F. Barreyro (Misiones). Cantidad de hijos a cargo: toma en cuenta a los hijos menores de edad convivientes con dependencia económica del cuidador principal.

Cantidad de tratamientos oncológicos realizados por primera enfermedad, recaída o segunda enfermedad maligna.

Dinero suficiente para costear el tratamiento: según el criterio del paciente.

Diagnóstico: LLA (leucemia linfoblástica aguda), LF (linfoma linfoblástico), LP (leucemia promielocítica),

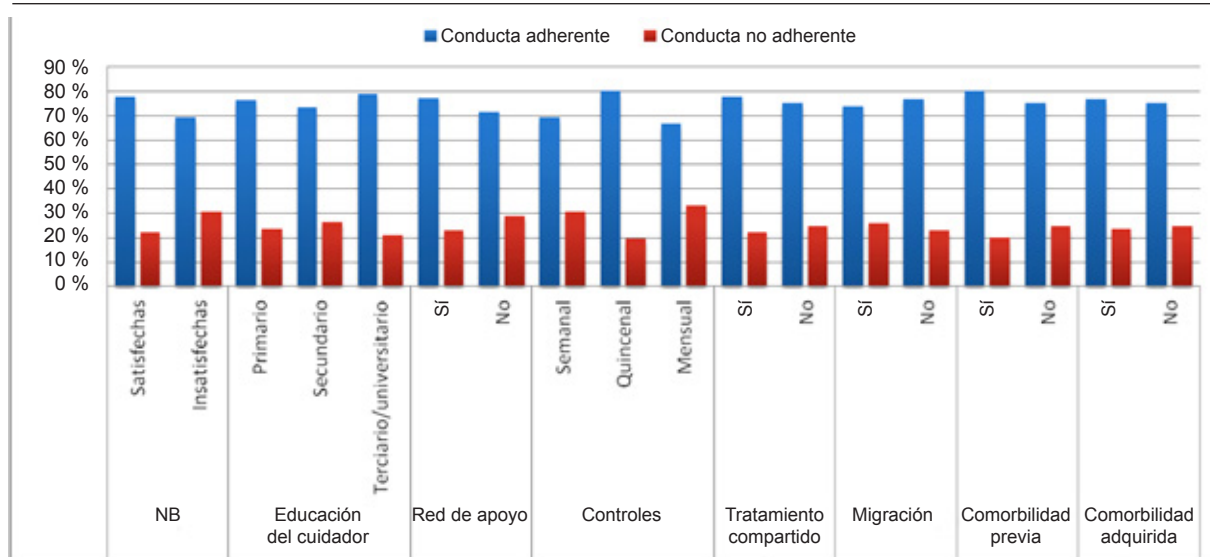
LMA (leucemia mieloide aguda).

Obstáculos para cumplir las indicaciones: lidiar con la resistencia de los hijos a tomar la medicación, conseguir la medicación, respetar el ayuno y otros.

a diferenciarse en función de la complejidad y de la extensión de cada esquema farmacológico. El de leucemia mieloide aguda (LMA) utilizaba una droga diaria y fue el que presentó mayor adherencia; el de leucemia promielocítica (LP) utilizaba tres drogas combinadas cada día en forma diferente y mostró la adherencia más baja, y las leucemias y linfomas linfoblásticos (LLA y LL), que recibían una medicación diaria y otra semanal, refirieron adherencia intermedia. Asimismo, la duración total del tratamiento de LMA fue menor que la de los otros tres diagnósticos.

Pese a que los cuestionarios autoinformados pueden sobrevalorar la adherencia,¹⁴ en este estudio, la información aportada por los padres y pacientes evidenció más dificultades de adherencia que las que pudieron estimar los médicos tratantes sin emplear instrumentos específicos. La utilización de cuestionarios permitió también identificar que la principal causa de no adherencia, el olvido, era involuntaria. Se reportó una sensibilidad comparativa mayor del SMAQ respecto a otros instrumentos de autorreporte de adherencia.¹⁵

FIGURA 1. Adherencia y barreras II. N = 196



El N hace referencia a la información brindada por los padres.

Necesidades básicas (NB): según los criterios del INDEC (año de vigencia: 2018).

Red de apoyo: sostén de familiares, amigos y apoyo religioso percibido por el paciente.

Tratamiento compartido: tratamiento llevado a cabo en uno o dos centros.

Migración: necesidad de migrar para realizar el tratamiento.

Comorbilidad previa: enfermedad crónica no relacionada con la enfermedad oncológica al momento del diagnóstico.

Comorbilidad adquirida: enfermedad crónica adquirida por la enfermedad y/o tratamiento oncológico.

TABLA 3. Adherencia y creencias. N = 194

	General	No adherentes 48 (25 %)	Adherentes 146 (75 %)	Diferencia entre adherentes y no adherentes. Valor de p
Puntaje de abuso X ± DE	3,05 ± 0,84	2,99 ± 0,87	3,25 ± 0,71	0,06
mediana	2,7	2,3	2,7	
Puntaje de daño X ± DE	2,23 ± 0,69	2,20 ± 0,69	2,33 ± 0,68	0,21
mediana	1,8	1,8	1,8	
Puntaje de necesidad X ± DE	3,84 ± 0,68	3,86 ± 0,66	3,77 ± 0,73	0,34
mediana	3,4	3,4	3,3	
Puntaje de preocupación X ± DE	2,76 ± 0,84	2,72 ± 0,86	2,90 ± 0,79	0,13
mediana	2,2	2	2,3	

El N hace referencia a la información brindada por los padres.

X = valor promedio. DE = desvío estándar.

Puntaje mínimo: 1 = totalmente en desacuerdo. Puntaje máximo: 5 = totalmente de acuerdo.

Aunque fue una de las barreras más citadas en la bibliografía,^{2,16} el nivel educativo del cuidador principal no se asoció con la adherencia en esta muestra. No se discriminó escolaridad secundaria completa de incompleta, y la mitad de la muestra integraba el grupo con escolaridad secundaria. Probablemente, no fue la categorización más apta para evidenciar eventuales diferencias en la conducta de adherencia.

Los obstáculos referidos para cumplir fueron la resistencia de los hijos y el acceso a la medicación. Ambos tenían un fuerte componente cultural (modo de crianza) y político (sistema de salud) que eran particulares de la población en estudio. Se desprende de ello la importancia de indagar la presencia de estas dificultades y ayudar a los padres a mejorar la cooperación de sus hijos cuando es necesario. Asimismo, revela la necesidad de mejorar el acceso de los pacientes a los recursos de tratamiento.

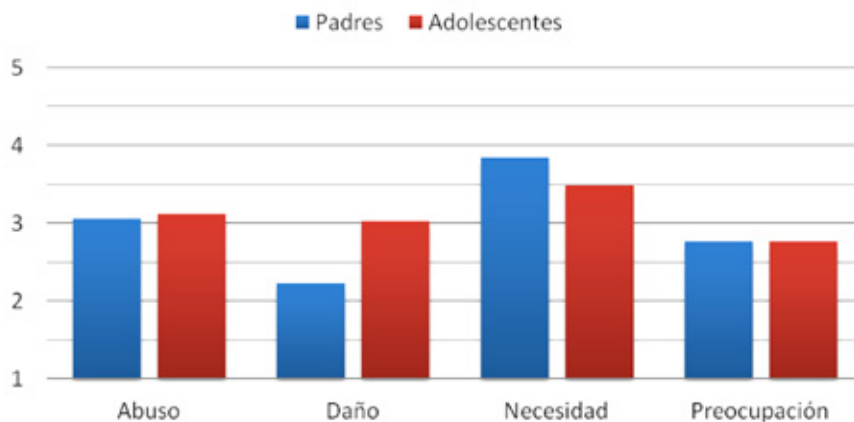
En esta muestra, el subgrupo de pacientes que acordaba con la necesidad de la medicación fue mayoritario, y el de baja percepción de necesidad, especialmente reducido. Estos subgrupos no tuvieron diferente adherencia al tratamiento, quizás porque los niveles de preocupación de toda la muestra fueron bajos. Se espera que la conducta de adherencia sea el resultado de un balance "costo-beneficio" entre el grado de necesidad -que, en la muestra, fue muy alto- y la inquietud -baja en esta muestra- que genera tomarla.⁷ La preocupación más representativa para los pacientes se relacionaba con el desconocimiento ("La medicación es un misterio para mí") y con eventuales efectos a largo plazo. Estas preocupaciones podrían subsanarse con la comunicación adecuada en la consulta médica.

Cuanto más pequeño es el paciente, mayor es la responsabilidad de los adultos en la administración de la medicación. La autonomía en relación con su tratamiento se adquiere gradualmente con el crecimiento. Los adolescentes suelen tener dificultades para comprender las consecuencias de sus acciones: a menudo, se creen invulnerables; se enojan por las limitaciones impuestas por la enfermedad y el tratamiento; les molesta sentirse diferentes a sus pares; desafían a los adultos, y estas actitudes atentan contra una adherencia estable.^{3,13} Los adolescentes de esta muestra refirieron más efectos adversos de la medicación oral que sus padres y reportaron una adherencia el 10 % menor que quienes no experimentaron síntomas. Los que refirieron tener nuevos problemas por tener que tomar medicación manifestaron el 30 % menos de adherencia. El 14 % de los adolescentes refirió que le resultaba difícil comprender las indicaciones médicas.

Los adolescentes precisan supervisión y acompañamiento de sus padres para adherir adecuadamente al tratamiento. Desde el equipo de salud, debe contemplarse la conveniencia de adaptar la comunicación a sus posibilidades de comprensión, persuadirlos sobre la importancia del mantenimiento en las posibilidades curativas y los riesgos de un cumplimiento irregular, brindar la información que soliciten y dialogar sobre los aspectos del tratamiento que les generan preocupación.

Entre los factores que pueden haber favorecido la adherencia de los sujetos en esta muestra, se constataron la existencia, en casi todos los casos, de un referente estable o "cuidador principal" (lo que disminuía la probabilidad de errores),

FIGURA 2. Creencias de padres y adolescentes. Padres, N = 194. Adolescentes, N = 29



Puntaje mínimo: 1 = totalmente en desacuerdo. Puntaje máximo: 5 = totalmente de acuerdo.

la motivación alta de los pacientes para cumplir con el esquema (dada por el nivel alto en la percepción de necesidad) y la supervisión regular del tratamiento por parte del equipo médico (todos los pacientes tenían controles hospitalarios regulares pautados cada una, dos o tres semanas).

Entre las limitaciones del estudio, no se pidió a los adolescentes que aclararan si eran ellos o sus padres quienes se ocupaban de administrar la medicación parcial o totalmente, por lo que la información que ellos brindaron sobre la adherencia fue imprecisa. Algunas variables que la bibliografía consideraba barreras a la adherencia (capacidad cognitiva de los padres, estrategias para cumplir con el tratamiento y vínculo de padres y pacientes con el equipo de salud) no fueron evaluadas en este estudio. Este tampoco permitió conocer si los pacientes adherentes administraban las dosis de medicación indicadas o si cometían errores.

Entre las fortalezas del estudio, se pudo contar con una muestra numéricamente importante, proveniente de tres de las cuatro regiones del país que trataban oncología pediátrica: Noreste (Misiones), Noroeste (Tucumán, Santiago del Estero) y región pampeana (Córdoba, Buenos Aires). El Hospital Garrahan, al ser nacional, aportó información de pacientes procedentes de todo el país.

La etapa de mantenimiento es un componente crucial del tratamiento oncológico y, si la adherencia de los pacientes no es óptima, disminuyen sus posibilidades curativas. Conocer los factores asociados a la adherencia permite diseñar estrategias para optimizar la realización de los tratamientos, reducir las barreras y aumentar su efectividad. Algunos de ellos pueden ser influidos con acciones desde el equipo de salud.

CONCLUSIONES

La adherencia informada por los padres en esta muestra fue del 75 %: intermedia a la reportada por la bibliografía de otros países para los mismos diagnósticos. Los padres y los pacientes percibían la medicación antineoplásica como necesaria y manifestaron preocupaciones relacionadas con el tratamiento. ■

Agradecimientos:

A la Dra. Marisa Felice y a la Dra. Susana Rodríguez.

REFERENCIAS

- Moreno F. Registro oncopediátrico hospitalario argentino: incidencia 2000-2013, supervivencia 2000-2009, tendencia temporal de incidencia 2000-2013. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2015. [Acceso: 3 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000730cnt-62-publicacion-roha.pdf>.
- Bhatia S, Landier W, Shangguan M, Hageman L, et al. Non-adherence to Oral Mercaptopurine and Risk of Relapse in Hispanic and Non-Hispanic White Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(17):2094-101.
- El Malla H, Helm N, Wilderäng U, Elbora Y, et al. Adherence to medication: A nation-wide study from the Children's Cancer Hospital, Egypt. *World J Psychiatry*. 2013; 3(2):25-33.
- Slone J, Chunda-Liyoka C, Perez M, Mutalima N, et al. Pediatric Malignancies, Treatment Outcomes and Abandonment of Pediatric Cancer Treatment in Zambia. *PLoS One*. 2014; 9(2):e89102.
- Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Int J Clin Health Psychol*. 1999; 14(1):1-24.
- Partridge AH, Archer L, Kornblith AB, Gralow J, et al. Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907: adherence companion Study 60104. *J Clin Oncol*. 2010; 28(14):2418-22.
- Barillet M, Prevost V, Joly F, Clarisse B. Oral antineoplastic agents: how do we care about adherence? *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(6):1289-302.
- Tebbi CK. Treatment compliance in childhood and adolescence. *Cancer*. 1993; 71(10Suppl):3441-9.
- Rohan J, Fukuda T, Alderfer M, Wetherington Donewar C, et al. Measuring Medication Adherence in Pediatric Cancer: An Approach to Validation. *J Pediatr Psychol*. 2017; 42(2):232-44.
- Hazarika M, Mishra R, Saikia B, Bhuyan C, et al. Causes of Treatment Abandonment of Pediatric Cancer Patients – Experience in a Regional Cancer Centre in North East India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(4):1133-7.
- Butow P, Palmer S, Pai A, Goodenough B, et al. Review of adherence-related issues in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(32):4800-9.
- Kennard B, Stewart S, Olvera R, Bawdon R, et al. Non adherence in adolescent oncology patients: preliminary data on psychological risk factors and relationships to outcome. *J Clin Psychol Med Settings*. 2004; 11(1):31-9.
- Kondryn HJ, Edmonson CL, Hill J, Eden TO. Treatment non-adherence in teenage and young adult patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2011; 12(1):100-8.
- Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59(1):56-66.
- Ortega Suárez FJ, Sánchez Plumed J, Pérez Valentín MA, Pereira Palomo P, et al. Validación del cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ) en pacientes con trasplante renal en terapia con tacrolimus. *Nefrología*. 2011; 31(6):690-6.
- Landier W, Hughes C, Calvillo E, Anderson N, et al. A grounded theory of the process of adherence to oral chemotherapy in Hispanic and Caucasian children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011; 28(4):203-23.

Adherence to oral antineoplastic agents in pediatric oncology. A multicenter study

Débora Farberman, Master^a, Paloma Valente, B.S.^a, Luciana Malpiedi, B.S.^b, Mariana Morosi, B.S.^b and Lorenzo Luisella, B.S.^c

Collaborators:

Almendra P., B.S., Carro, J., B.S., Couselo, S., B.S., Estévez, N., B.S., García Cozzi, P., B.S., Ghirardi, S., B.S., Miranda, C., B.S., Moser, M., B.S., Otarola, S., B.S., Pérez, S., B.S., Salvia, L., M.D., and Sibelli, C., B.S.

ABSTRACT

Objective. To determine the adherence to oral maintenance medication among pediatric cancer patients and know their beliefs about medications.

Population and methods. Information was obtained from parents, adolescents, and oncologists from six public children's hospitals of Argentina during 2018 and 2019. Questionnaires on adherence (Simplified Medication Adherence Questionnaire) and beliefs about medication (Beliefs About Medicines Questionnaire) were administered. Patients were considered adherent if they referred taking their medication without missing a dose and complying with fasting time.

Results. N = 203 patients. Parent-reported adherence was 75 %; adherence estimated by oncologists, 82 %; and that referred by adolescents, 45 %. The outcome measures associated with adherence were financial solvency, diagnosis, treating hospital, number of children under the care of the caregiver, cancer treatments received, and presence of barriers in compliance. Sample subjects did not perceive medications as harmful, but considered they were overused. Most subjects perceived the necessity to take antineoplastic agents to maintain or recover their health, but also expressed their concerns. The perception about medication was similar between parents and adolescents, and was not associated with the level of adherence.

Conclusions. In this sample, parent-reported adherence was 75 %. Parents and patients perceived a necessity for medication and expressed their concerns about treatment.

Key words: treatment compliance and adherence, leukemia, maintenance, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.44>

To cite: Farberman D, Valente P, Malpiedi L, Morosi M, Luisella L. Adherence to oral antineoplastic agents in pediatric oncology. A multicenter study. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):44-50.

- a. Hospital de Pediatría SAMIC
Prof. Dr. Juan P. Garrahan,
Autonomous City of Buenos Aires,
Argentina.
- b. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba,
Argentina.
- c. Hospital Pediátrico Dr. Fernando Barreyro, Misiones,
Argentina.

E-mail address:

Débora Farberman,
Master:
deborafarberman@gmail.com

Funding:

Health Research Scholarship
"Dr. Abraam Sonis"
for Multicenter Studies
for 2018, Ministry of
Health of Argentina.

Conflict of interest:

None.

Received: 3-4-2020

Accepted: 7-31-2020

GLOSSARY

ALL: acute lymphoblastic leukemia.

AML: acute myeloid leukemia.

BMQ: Beliefs About Medicines Questionnaire.

LL: lymphoblastic lymphoma.

PL: promyelocytic leukemia.

SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire.

INTRODUCTION

In Argentina, approximately 1300 pediatric patients (0-15 years old) are diagnosed with cancer every year. Their survival rate 5 years after diagnosis is 70-80 % in international facilities. In our country, it is 60-70 %.¹

A prolonged antineoplastic treatment with oral chemotherapy maintenance helped to reduce recurrence and mortality. Given that healing chances decrease when maintenance compliance is below 95 %, achieving an optimal adherence is critical. The administration of maintenance medication is the responsibility of patients/caregivers at home. According to the international bibliography, adherence in pediatric oncology is 8-95 %.^{3,4}

Disease-treatment-facility, patient-family, and cultural characteristics may act as barriers.^{5,6} People's beliefs about medications may affect adherence.⁷ They carry a major cultural component and warn about the inconvenience of extrapolating adherence barriers from one population to another. The objective of this study was to determine the adherence to oral maintenance medication among pediatric cancer patients and know their beliefs about medications.

POPULATION AND METHODS

Six public hospitals participated in the study. The coordinating facility, Hospital Garrahan, is a national oncology pediatric referral hospital that caters for one third of total patients in Argentina. The other five participating hospitals were located in Buenos Aires, Córdoba, Misiones, Santiago del Estero, and Tucumán. Data were collected in 2018 and 2019.

The sample was purposively selected, and subjects were invited to participate if they met the following inclusion criteria: age 0 to 17 years, diagnosed with acute leukemia or lymphoblastic lymphoma, and receiving maintenance with oral antineoplastic agents for at least 30 days. Subjects receiving palliative care and adolescents with cognitive impairment that prevented them from understanding questionnaires were excluded.

Information was obtained from parents, patients older than 13 years, and treating oncologists. Nine of the 18 staff oncologists were asked about their perception on adherence to medication by each patient that was included in the sample. Adherence was assessed using the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ) and operationalized as “adherent” vs. “non-adherent.” Adherent patients were defined as those who referred taking their antineoplastic medication without missing a dose and complying with fasting time or consulting immediately after making a change (change in schedule, dose interruption due to the presence of symptoms, etc.). Information about sociodemographic characteristics and potential adherence barriers was obtained.

The Beliefs About Medicines Questionnaire (BMQ)⁷ was administered to parents and patients older than 13 years to determine their beliefs about medications. This tool organized information into four domains. “Harm” and “overuse” assessed the perception about medications in general. “Harm” referred to the damage medications may cause on health, whereas “overuse” indicated their excessive use.

The “necessity” and “concern” domains assessed the perception about the specific treatment medication they were taking at the moment; for this reason, items included the patient’s name and the drugs they received. “Necessity” referred to the importance given to medications in relation to health recovery or maintenance. “Concern” asked about associated doubts and fears.

The study was assessed by the Ethics Committee of each participating site. The

Research Ethics Review Committee of Hospital Garrahan approved the project on 12-4-2017. Parents and adolescents signed an informed consent/assent.

Analyses were done based on frequencies and central tendency and dispersion measures, as applicable. Comparisons were done using contingency tables and the χ^2 test, with a statistical significance level of less than 0.05. The statistical software package used was Stata 12.0.

RESULTS

At study initiation, 237 subjects met the eligibility criteria. A total of 215 protocols were administered due to recurrence, death, new diagnoses, patient referral to a facility with a higher level of care, and difficulties to contact the subject. Five protocols were eliminated, either because the patient was not receiving treatment or had recurrence when completing the questionnaires, had started maintenance treatment recently, or did not answer several items. Seven protocols, from Misiones and Tucumán, were administered weeks after the data collection period had ended and were not included in the database. The resulting sample was made up of 203 subjects. Half of participants were from Hospital Garrahan and the other half, from the remaining facilities.

Parent-reported adherence was 75 %. The main reason for non-adherence was forgetfulness. Adolescent-reported adherence was 45 %. Oncologists estimated adherence at 82 %.

Table 1 shows the main sociodemographic characteristics. The distribution of diagnoses was consistent with the prevalence of such conditions in this population. Mothers were mostly the main caregiver. Almost half of patients (46 %) had to migrate to receive treatment. Access to medication was easy for most patients, but 26 % mentioned difficulties to obtain it.

Practically all parents (98 %) referred that it was easy for them to understand the treating physicians’ indications. In the case of adolescents, this value was somewhat lower but still high: 86 %.

Five percent of patients had a comorbidity prior to cancer diagnosis, and 16 % acquired a permanent or prolonged comorbidity due to antineoplastic treatment. Among parents, 30 % referred oral medication adverse events; 37 % of them were moderate to severe.

Fourteen percent of parents stated that the difficulties to obtain the medication were a barrier in treatment compliance. The following

outcome measures showed an association with adherence: financial solvency (having enough money to afford disease-related expenses), number of children under the care of the caregiver, diagnosis, treatment facility, number of cancer treatments, and barriers in treatment compliance. In this sample, beliefs and concerns about disease and treatment were not associated with differences in adherence (Table 2).

Having met basic needs (according to the National Statistics and Censuses Institute of Argentina, INDEC), the level of education of

the main caregiver, having social and spiritual support, the frequency of hospital controls, receiving treatment in one or more facilities, migrating, and previous and acquired comorbidities were not associated with differences in adherence in our sample of patients (Figure 1). Experiencing oral medication adverse events was not associated with the level of adherence as reported by parents, but with that reported by adolescents, which was 11 % lower among those who reported symptoms. The small subgroup size prevented us from generalizing such difference.

TABLE 1. Sample description. N = 203

Outcome measure	Category	N (%)
Age	0 to 2 years old	5 (2.46)
	2 to 6 years old	70 (34.48)
	6 to 11 years old	73 (35.96)
	11 to 13 years old	18 (8.87)
	13 to 15 years old	21 (10.34)
	15 to 18 years old	16 (7.88)
Treatment facility	Garrahan	112 (55.2)
	Sma. Trinidad	25 (12.3)
	Niño Jesús	19 (9.4)
	C. Gianantonio	7 (3.4)
	Eva Perón	18 (8.9)
Diagnosis	F. Barreyro	22 (10.8)
	ALL	163 (80.3)
	LL	8 (3.9)
	PL	13 (6.4)
Place of residence	AML	19 (9.4)
	CABA	10 (4.9)
	Greater Buenos Aires	66 (32.5)
	Buenos Aires > 150 km	9 (4.4)
	Other provinces	113 (55.7)
Basic needs	Foreigners	5 (2.5)
	Met	153 (75.4)
Enough money to afford treatment	Unmet	50 (24.6)
	Enough	85 (41.9)
	Not enough	111 (54.7)
Caregiver's level of education	Did not answer	7 (3.4)
	Primary education	52 (25.7)
	Secondary education	107 (52.7)
No. of children under the caregiver's care	Tertiary / university education	44 (21.7)
	One (patient)	64 (31.5)
	Up to three	104 (51.2)
	More than three	35 (17.2)

Treatment facility: a. Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. b. Hospital Santísima Trinidad, Córdoba.

c. Hospital del Niño Jesús, Tucumán. d. Hospital Materno-Infantil Dr. C. Gianantonio, San Isidro, Buenos Aires.

e. Hospital CePSI Eva Perón, Santiago del Estero. f. Hospital Pediátrico Dr. F. Barreyro, Posadas, Misiones.

Diagnosis: ALL (acute lymphoblastic leukemia), LL (lymphoblastic lymphoma), PL (promyelocytic leukemia),

AML (acute myeloid leukemia).

Basic needs: as per INDEC's criteria (valid for 2018).

Enough money to afford treatment: at the patient's discretion.

No. of children under the caregiver's care: underage children living in the same household and dependent on the main caregiver.

Beliefs about medications

In this sample, most patients did not attribute a harmful effect to allopathic medications. Agreement with "Medicines do more harm than good" and "Natural remedies are safer than medicines" was below 10 %, and only 2 % of patients used complementary therapies. The perception of medication overuse by physicians was higher, with a high level of agreement (70 %) with the statement "Doctors place too much trust on medicines" (Table 3).

In this sample, 90 % of parents agreed with "(Patient name)'s health, at present, depends on (name of antineoplastic agent)" and "(Medication) prevents (patient name)'s (leukemia or lymphoma) from worsening." All items in this domain evidenced that subjects perceived a necessity for antineoplastic agents.

As described by half of the sample subjects, the concerns with the higher level of agreement were "I sometimes worry about the long-term effects of (name of antineoplastic agent)" and

"(Name of antineoplastic agent) is a mystery to me." Considering all items, the score for concern was, however, low (Table 3). Parents' and adolescents' perception, especially in relation to antineoplastic agents, was similar (Figure 2).

DISCUSSION

The 75 % adherence reported by parents accounted for an intermediate value compared to the Hispanic population of Memphis, USA (80-85 %)² and higher than that reported in Tampa, USA (60-65 %),⁸ Boston, USA (59 %),⁹ and developing countries.^{3,4,10} Consistent with the bibliography, adolescents reported a low level of adherence.^{3,11-13}

Differences in diagnosis, treating hospital, economic situation, children under the caregiver's care, number of treatments received, and the presence of barriers in compliance were associated with discrepancies in adherence. In some cases, differences were not statistically significant, probably due to the small subgroup

TABLE 2. Adherence and barriers I. N = 196

Outcome measure	Category	Adherent, N (%)	Non-adherent, N (%)	p value
Treatment facility	Garrahan	91 (81.3)	21 (18.8)	0.151
	Sma. Trinidad	14 (58.3)	10 (41.7)	
	Niño Jesús	11 (73.3)	4 (26.7)	
	Gianantonio	6 (85.7)	1 (14.3)	
	CePSI Eva Perón	14 (77.8)	4 (22.2)	
	Fernando Barreyro	12 (60)	8 (40)	
No. of children	1 (patient)	51 (83.6)	10 (16.4)	0.051
	Up to 3	75 (73.5)	27 (26.5)	
	More than 3	22 (66.7)	11 (33.3)	
No. of cancer treatments	1	141 (76.2)	44 (23.8)	0.346
	2	7 (63.6)	4 (36.4)	
Enough money to afford treatment	Yes	69 (81.2)	16 (18.8)	0.106
	No	79 (71.2)	32 (28.8)	
Diagnosis	ALL	119 (75.3)	39 (24.7)	0.077
	AML	17 (94.4)	1 (5.6)	
	LL	5 (71.4)	2 (28.6)	
	PL	7 (53.8)	6 (46.2)	
Barriers in compliance with indications	Yes	12 (44.4)	15 (55.6)	0.000
	No	136 (80.5)	33 (19.5)	

N refers to the information provided by parents.

Treatment facility: Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (Córdoba), Hospital del Niño Jesús (Tucumán), Hospital Municipal Materno-Infantil de San Isidro Dr. C. Gianantonio (Buenos Aires), Hospital Centro Provincial de Salud Infantil Eva Perón (Santiago del Estero), Hospital Pediátrico Dr. F. Barreyro (Misiones).

No. of children under the caregiver's care: underage children living in the same household and financially dependent on the main caregiver.

Number of cancer treatments provided for primary disease, recurrence or second malignancy.

Enough money to afford treatment: at the patient's discretion.

Diagnosis: ALL (acute lymphoblastic leukemia), LL (lymphoblastic lymphoma), PL (promyelocytic leukemia),

AML (acute myeloid leukemia).

Barriers in compliance with indications: dealing with their children's resistance to take their medication and comply with fasting time, difficulties obtaining the medication, and others.

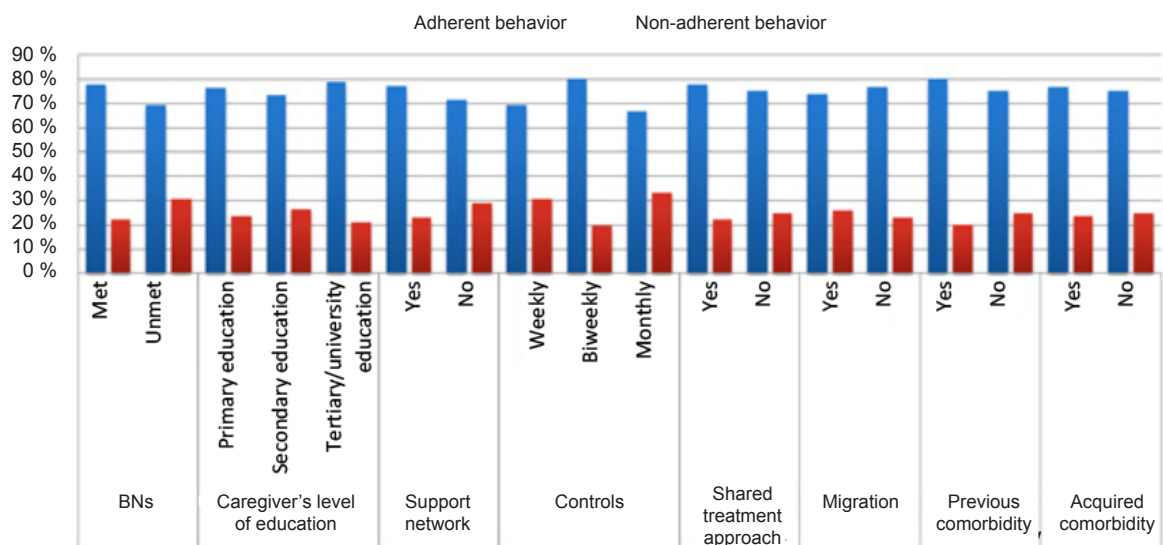
size of non-adherent patients.

The most common barrier in adherence was dealing with children’s refusal (to wake up, to take the medication, and to comply with fasting for 1-2 hours before and after taking it). Other studies pointed out a lack of patient cooperation in daily treatment as an outcome measure that required exploration during office visits and improvement.^{3,13}

Although diagnosis subgroups were numerically dissimilar and some were very

small, adherence based on diagnosis tended to be different in terms of complexity and the duration of each drug regimen. The acute myeloid leukemia (AML) group used a daily agent and showed the highest level of adherence; the promyelocytic leukemia (PL) group used a combination of three agents administered in a different manner on a daily basis and showed the lowest level of adherence, and the acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma (ALL and LL) groups used a daily

FIGURE 1. Adherence and barriers II. N = 196



N refers to the information provided by parents.
 Basic needs (BNs): as per INDEC’s criteria (valid for 2018).
 Support network: family, friend, and religious support perceived by the patient.
 Shared treatment approach: treatment received at one or two facilities.
 Migration: need to migrate to receive treatment.
 Previous comorbidity: chronic condition not related to cancer at the time of diagnosis.
 Acquired comorbidity: chronic condition acquired due to cancer and /or cancer treatment

TABLE 3. Adherence and beliefs. N = 194

	General	Non-adherent 48 (25 %)	Adherent 146 (75 %)	Difference between adherent and non-adherent patients. p value
Overuse score X ± SD	3.05 ± 0.84	2.99 ± 0.87	3.25 ± 0.71	0.06
Median	2.7	2.3	2.7	
Harm score X ± SD	2.23 ± 0.69	2.20 ± 0.69	2.33 ± 0.68	0.21
Median	1.8	1.8	1.8	
Necessity score X ± SD	3.84 ± 0.68	3.86 ± 0.66	3.77 ± 0.73	0.34
Median	3.4	3.4	3.3	
Concern score X ± SD	2.76 ± 0.84	2.72 ± 0.86	2.90 ± 0.79	0.13
Median	2.2	2	2.3	

N refers to the information provided by parents.
 X = average value. SD = standard deviation.
 Minimum score: 1 = strongly disagree. Maximum score: 5 = strongly agree.

and a weekly agent and showed an intermediate level of adherence. In addition, the total treatment duration for AML was shorter than that for the other three diagnoses.

Although self-reporting questionnaires may overvalue adherence,¹⁴ in this study, the information provided by parents and patients evidenced higher adherence problems than that estimated by treating physicians without using any specific tool. The questionnaires helped to identify that the main reason for non-adherence, forgetfulness, was involuntary. The SMAQ showed a higher comparative sensitivity in relation to other self-reporting tools about adherence.¹⁵

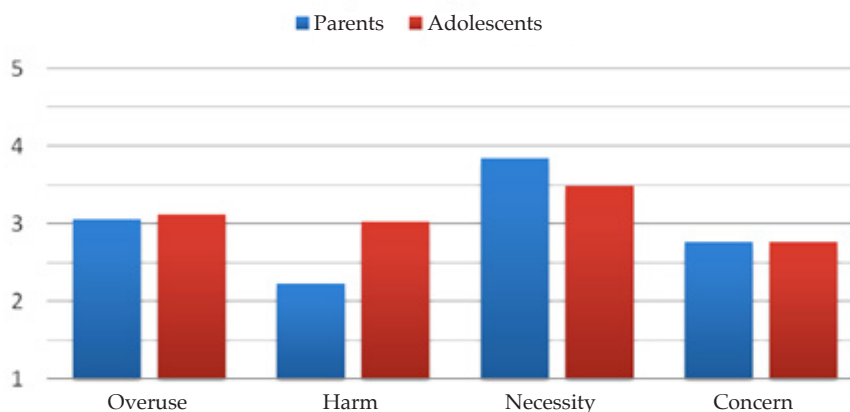
Although the main caregiver's level of education was one of the most commonly described barriers in the bibliography,^{2,16} it was not associated with adherence in this sample. No difference was made between complete and incomplete secondary education, and half of sample subjects were in the secondary education group. This was probably not the most adequate categorization to evidence potential differences in adherence behavior.

Barriers in compliance were children's resistance and difficulties accessing medication. Both barriers had a strong cultural (rearing method) and political (health care system) component specific to the study population. Hence, the importance of asking about such difficulties and helping parents to improve their children's cooperation if necessary. In addition, this reveals the need to improve patient access to treatment resources.

In this sample, the subgroup of patients who agreed with the necessity for medication predominated, and that with a low perception of necessity was particularly small. These subgroups did not show differences in treatment adherence, probably because the level of concern across the sample was low. It is expected that adherence is the result of a "cost-benefit" balance between the level of necessity (high in our sample) and the concern caused by taking the medication (low in our sample).⁷ The most representative concern among patients was related to ignorance ("The medication is a mystery to me") and potential long-term effects. Such concerns may be solved with an adequate communication during office visits.

The younger the patient, the higher the adults' responsibility for medication administration. Autonomy in relation to treatment is progressively acquired as children grow. Adolescents usually have trouble understanding the consequences of their actions: they often believe they are invincible, get angry at the limitations imposed by disease and its management, are annoyed because they feel different from their peers, and challenge adults; all these attitudes are a threat to regular adherence.^{3,13} The adolescents in this sample referred more oral medication adverse events than their parents and reported a 10 % lower adherence than those who did not experience symptoms. Those who mentioned new problems due to taking the medication described a 30 % lower adherence. Fourteen percent of adolescents stated that it was hard for them to understand

FIGURE 2. Parents' and adolescents' beliefs. Parents, N = 194. Adolescents, N = 29



Minimum score: 1 = strongly disagree. Maximum score: 5 = strongly agree.

medical indications.

Adolescents require supervision and support by their parents so that they comply with treatment adequately. In relation to the health care team, they should consider the convenience of adapting communication to patients' understanding capacity, convince them of the importance of maintenance in healing chances and the risks of an irregular compliance, provide any information they request, and discuss treatment aspects that concern them.

The factors that may have favored subject adherence in this sample included the existence, in almost all cases, of a stable mentor or "main caregiver" (which reduced error probabilities), a high patient incentive to comply with their regimen (given the high level of perceived necessity), and regular treatment supervision by the medical team (all patients attended scheduled regular hospital controls every one, two or three weeks).

One of the limitations of this study was that adolescents were not asked to clarify if they or their parents were partially or completely in charge of administering the medication, so the information they provided about adherence was inaccurate. Some outcome measures that the bibliography mentioned as barriers in adherence (parents' cognitive ability, strategies for treatment compliance, and the relationship between parents and patients and the health care team) were not assessed in this study. In addition, it did not allow to establish whether adherent patients administered the correct medication dose or made any mistake.

Among the study strengths, it is worth noting that the sample was numerically high and from three out of the four Argentine regions that provided pediatric cancer treatment: Northeast (Misiones), Northwest (Tucumán, Santiago del Estero), and Pampa (Córdoba, Buenos Aires) regions. Being a national facility, Hospital Garrahan provided information about patients from across the country.

The maintenance period is a critical component of cancer treatment and, if patient adherence is not optimal, healing chances are reduced. Knowing the factors associated with adherence allows to design strategies aimed at optimizing treatment, reducing barriers, and increasing its effectiveness. Some may be influenced by the health care team actions.

CONCLUSIONS

In this sample, parent-reported adherence was 75 % and accounted for an intermediate value compared to that reported in other countries for the same diagnoses. Parents and patients perceived antineoplastic agents were necessary and expressed their concerns about treatment. ■

Acknowledgments:

We would like to thank Marisa Felice, M.D., and Susana Rodríguez, M.D.

REFERENCES

- Moreno F. Registro oncopediátrico hospitalario argentino: incidencia 2000-2013, supervivencia 2000-2009, tendencia temporal de incidencia 2000-2013. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2015. [Accessed on: August 3rd, 2020]. Available at: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000730cnt-62-publicacion-roha.pdf>.
- Bhatia S, Landier W, Shangguan M, Hageman L, et al. Non-adherence to Oral Mercaptopurine and Risk of Relapse in Hispanic and Non-Hispanic White Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(17):2094-101.
- El Malla H, Helm N, Wilderäng U, Elbora Y, et al. Adherence to medication: A nation-wide study from the Children's Cancer Hospital, Egypt. *World J Psychiatry*. 2013; 3(2):25-33.
- Slone J, Chunda-Liyoka C, Perez M, Mutalima N, et al. Pediatric Malignancies, Treatment Outcomes and Abandonment of Pediatric Cancer Treatment in Zambia. *PLoS One*. 2014; 9(2):e89102.
- Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Int J Clin Health Psychol*. 1999; 14(1):1-24.
- Partridge AH, Archer L, Kornblith AB, Gralow J, et al. Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907: adherence companion Study 60104. *J Clin Oncol*. 2010; 28(14):2418-22.
- Barillet M, Prevost V, Joly F, Clarisse B. Oral antineoplastic agents: how do we care about adherence? *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(6):1289-302.
- Tebbi CK. Treatment compliance in childhood and adolescence. *Cancer*. 1993; 71(10Suppl):3441-9.
- Rohan J, Fukuda T, Alderfer M, Wetherington Donewar C, et al. Measuring Medication Adherence in Pediatric Cancer: An Approach to Validation. *J Pediatr Psychol*. 2017; 42(2):232-44.
- Hazarika M, Mishra R, Saikia B, Bhuyan C, et al. Causes of Treatment Abandonment of Pediatric Cancer Patients – Experience in a Regional Cancer Centre in North East India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(4):1133-7.
- Butter P, Palmer S, Pai A, Goodenough B, et al. Review of adherence-related issues in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(32):4800-9.
- Kennard B, Stewart S, Olvera R, Bawdon R, et al. Non adherence in adolescent oncology patients: preliminary data on psychological risk factors and relationships to outcome. *J Clin Psychol Med Settings*. 2004; 11(1):31-9.
- Kondryn HJ, Edmonson CL, Hill J, Eden TO. Treatment non-adherence in teenage and young adult patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2011; 12(1):100-8.
- Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009; 59(1):56-66.
- Ortega Suárez FJ, Sánchez Plumed J, Pérez Valentín MA, Pereira Palomo P, et al. Validación del cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ) en pacientes con trasplante renal en terapia con tacrolimus. *Nefrología*. 2011; 31(6):690-6.
- Landier W, Hughes C, Calvillo E, Anderson N, et al. A grounded theory of the process of adherence to oral chemotherapy in Hispanic and Caucasian children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011; 28(4):203-23.

Estrategias de *marketing* en sitios web de marcas de alimentos y bebidas consumidos por niños, niñas y adolescentes en la Argentina

Brand website marketing strategies for foods and beverages consumed by children and adolescents in Argentina

Lic. Paula Gómez^a, Lic. Camila Tamburini^a, Lic. Vanesa Rodríguez García^a, Lic. Verónica Chamorro^a y Dr. Esteban Carmuega^a

RESUMEN

Internet permitió expandir la promoción de alimentos/bebidas a diferentes medios. El objetivo del estudio fue identificar las estrategias de *marketing* en sitios web de marcas de alimentos y bebidas consumidos por niños/as y adolescentes, y clasificarlos según las recomendaciones de las *Guías Alimentarias para la Población Argentina*.

Se seleccionaron los alimentos/bebidas más consumidos por la población infantojuvenil según la Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se identificaron las páginas web de las marcas; se analizaron las estrategias de *marketing* y se clasificaron los alimentos/bebidas promocionados según las *Guías*.

Se encontraron 80 páginas web, donde las estrategias más frecuentes fueron identificación de la marca, beneficios y declaraciones, y vínculos a páginas web y/o redes sociales. El 30 % de los sitios estaban dirigidos a niños/as/adolescentes, donde el 75 % de los alimentos/bebidas promocionados correspondieron al grupo de dulces y grasas, que incluye aquellos de bajo valor nutricional.

Palabras clave: mercadotecnia, páginas web, alimentos y bebidas, niño, adolescente.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.51>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.51>

Cómo citar: Gómez P, Tamburini C, Rodríguez García V, Chamorro V, Carmuega E. Estrategias de *marketing* en sitios web de marcas de alimentos y bebidas consumidos por niños, niñas y adolescentes en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):51-55.

a. Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Lic. Paula Gómez: paula.gomez@cesni.org.ar

Financiamiento: El presente trabajo de investigación fue realizado con financiamiento propio de la Institución.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 1-5-2020

Aceptado: 18-8-2020

INTRODUCCIÓN

Internet ha permitido expandir la promoción y publicidad a diferentes medios, como las páginas web, redes sociales, aplicaciones, juegos y vídeos en la web.¹⁻³ Numerosas investigaciones han demostrado que los alimentos/bebidas publicitados en los medios de comunicación son altos en energía, azúcares agregados y grasas totales, y que pueden ser uno de los factores asociados al aumento del sobrepeso y la obesidad infantil.⁴⁻⁷ En la Argentina, según la Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (2018), el 20,7 % de la población de 5 a 17 años presenta sobrepeso, y el 20,4 %, obesidad.⁸

La Organización Mundial de la Salud pone de manifiesto que las empresas utilizan las nuevas tecnologías de comunicación para promocionar alimentos a los niños/as/adolescentes de la región de Latinoamérica.^{9,10} En los últimos años, diversas investigaciones observaron el uso de estrategias de *marketing* específicas para dirigirse a esta población en las páginas web de empresas alimentarias.¹¹⁻¹³ El *marketing* en estos medios se define como una actividad promocional que se caracteriza no solo por el uso de técnicas creativas, sino también por el análisis de datos de los usuarios de la web para maximizar el impacto.²

La evidencia en esta temática es limitada en la Argentina, al igual que en el resto de América Latina.¹⁴ El objetivo del estudio fue identificar las estrategias de *marketing* en sitios web de marcas de alimentos y bebidas consumidos por niños, niñas y adolescentes, y clasificarlos según las recomendaciones de las *Guías Alimentarias para la Población Argentina*.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y de corte transversal. Para orientar la búsqueda de páginas web que pudieran presentar publicidad orientada a niños/as/adolescentes, se seleccionaron los

alimentos/bebidas consumidos por más del 5 % de la población de 5 a 17 años según la Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (2011). Esta encuesta tomó una muestra probabilística por conglomerados de 1987 individuos, en los cuales se aplicó un recordatorio de 24 horas para registrar el consumo de alimentos/bebidas.

Para identificar las marcas comerciales disponibles de los alimentos/bebidas seleccionados para el análisis, se consultó el catálogo virtual de las principales cadenas de supermercado de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y se los ordenó según la opción orden de relevancia. Se excluyeron aquellos alimentos/bebidas que no contaban con marcas comerciales (Tabla 1).

TABLA 1. Categorías de alimentos y bebidas evaluadas y número de marcas incluidas

Alimento o bebida	Porcentaje de consumidores*	Número de marcas evaluadas
Aceite de girasol	76,9	5
Azúcar	61,8	3
Huevos	61,3	2
Leche entera fluida	52,6	6
Gaseosas regulares	45,6	12
Manteca	33,1	3
Fideos	31,8	11
Cacao en polvo	30,8	3
Arroz	28,2	4
Queso rallado	26,8	3
Tomate en conserva	26,1	5
Pollo	25,4	3
Harina de trigo	24,1	3
Jugo en polvo	22,2	3
Leche parcialmente descremada fluida	23,4	6
Queso pasta semidura	22,8	3
Jamón cocido	22,6	5
Queso pasta blanda	20,5	5
Mayonesa	17,3	5
Galletitas dulces simples	17,1	15
Tapa para empanada	15,2	2
Manzana	14,9	4
Galletitas tipo agua	14,7	9
Jugo dietético en polvo	14,1	4
Banana	13,9	3
Galletitas dulces rellenas	13,5	17
Alfajores de chocolate	12,9	13
Mozzarella	11,5	3
Dulce de leche	11,4	5
Aguas saborizadas	11,0	6
Pan lacteado	10,5	5
Yogur	10,1	7
Salchichas	8,4	5
Caramelos	7,5	11
Chocolate	7,5	13
Crema de leche	7,2	4
Queso untable	6,9	5
Gaseosa dietética	6,9	12
Papas fritas industrializadas	6,9	5
Cereales para desayuno azucarados	6,8	14
Hamburguesa comercial	6,7	4
Jugos industrializados	6,2	5
Barras de cereal	6,0	4
Galletitas dulces surtidas	5,6	3
Postre de leche industrializado	5,5	6
Aceite de oliva	5,2	8
Leche chocolatada	5,0	5
Prefritos de pollo	5,0	4
Gelatina	5,0	5

* Datos obtenidos de la Encuesta Alimentaria Nutricional de CABA (2011).

Para cada marca comercial seleccionada, se buscó en Google® si contaban con página web, utilizando la marca como palabra clave, restringiendo a páginas web de la Argentina y excluyendo los sitios web corporativos de las compañías alimentarias. Para analizar las estrategias de *marketing*, se adaptaron los modelos desarrollados en otros estudios.^{11,12} Las

estrategias se clasificaron en ocho categorías: i) identificación de la marca; ii) secciones y juegos; iii) promociones; iv) personajes y celebridades; v) vínculos a páginas web y/o redes sociales; vi) beneficios y declaraciones; vii) registros y descargas, y viii) protección y aspectos legales. Se identificaron en la página principal y hasta dos clics dentro de esta. Las páginas web se

TABLA 2. Estrategias de marketing utilizadas en las páginas web de alimentos y bebidas

	Total de páginas web (n = 80) Número (%)
Identificación de la marca	80 (100 %)
Presencia del logo de la marca	79 (98,8 %)
Presencia del envase del producto	70 (87,5 %)
Producto como fondo de la página	60 (75 %)
Presencia de variedades de otros productos de la marca	60 (75 %)
Beneficios y declaraciones	71 (88,8 %)
Presencia de recetas	47 (58,8 %)
Información nutricional	41 (51,3 %)
Declaración de beneficio de la marca	29 (36,3 %)
Declaración nutricional	28 (35 %)
Información sobre alimentación saludable	13 (16,3 %)
Declaración sobre salud en general	11 (13,8 %)
Vínculos a páginas web y/o redes sociales	68 (85 %)
Vínculo a las redes sociales de la marca (Facebook e/o Instagram)	65 (81,3 %)
Presencia de posteos de redes sociales (Facebook e/o Instagram)	16 (20 %)
Anuncio de televisión de la marca	11 (13,8 %)
Enlace a otras marcas de la misma empresa	9 (11,3 %)
Enlaces a otros sitios web de alimentos	3 (3,8 %)
Enlaces a sitios web no relacionados con alimentos	0 (0 %)
Protección y aspectos legales	46 (57,5 %)
Información legal	46 (57,5 %)
Condiciones de uso y <i>cookies</i>	4 (5 %)
Consentimiento adulto	0 (0 %)
Bloqueo de la página por edad	0 (0 %)
Registro y descargas	20 (25 %)
Registro en el sitio web	13 (16,3 %)
Venta en línea	7 (8,8 %)
Aplicaciones	2 (2,5 %)
Material educativo sin la marca	2 (2,5 %)
Material educativo con la marca	1 (1,3 %)
Beneficios para miembros	1 (1,3 %)
Imágenes para el dispositivo electrónico o para colorear	0 (0 %)
Personajes y celebridades	15 (18,8 %)
Presencia de dibujos animados	6 (7,5 %)
Presencia de personajes animados	5 (6,3 %)
Presencia de personas famosas o celebridades (televisión, radio, película, redes, música)	3 (3,8 %)
Presencia de deportistas	1 (1,3 %)
Secciones y juegos	11 (13,8 %)
Sección exclusiva con contenido para niños/niñas/adolescentes	8 (10 %)
Juegos que incluyan la marca	5 (6,3 %)
Sección destinada a la familia	2 (2,5 %)
Juegos sin promoción de la marca	0 (0 %)
Promociones	11 (13,8 %)
Concursos	7 (8,8 %)
Regalos	4 (5 %)
Recaudación de fondos con fines benéficos	1 (1,3 %)

consideraron como dirigidas a niños/as/adolescentes cuando utilizaban estrategias como personajes o dibujos animados, famosos, juegos, aplicaciones, concursos o eventos destinados a atraer a dicho público, apelando a temáticas como diversión, aventura, fantasía, moda.¹²

Se clasificaron los alimentos/bebidas con página web según los grupos de las *Guías* de la siguiente forma: i) verduras y frutas; ii) legumbres, cereales, papa, pan y pastas; iii) leche, yogur y quesos; iv) carnes y huevos; v) aceite, frutas secas y semillas, y vi) dulces y grasas.¹⁵ Los primeros cinco grupos se recomiendan consumir diariamente por su aporte de nutrientes. El grupo dulces y grasas incluye alimentos/bebidas con elevado contenido de grasas, azúcares y sodio, por lo que se sugiere limitar su consumo.

Se diseñó un formulario de Google® para el registro de los datos y se implementó una prueba piloto. La recolección de datos fue durante agosto y septiembre de 2019. Para el análisis estadístico, se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* versión 20 para Windows.

Consideraciones éticas

Todos los aspectos involucrados en el desarrollo de este proyecto se realizaron adhiriendo a las normativas vigentes nacionales e internacionales.

RESULTADOS

Se seleccionaron 195 marcas comerciales de alimentos/bebidas (*Tabla 1*). El 41 % (n = 80) de las marcas contaban con página web, de las cuales 24 estaban dirigidas a niños/as/adolescentes.

En el total de páginas web analizadas, la categoría identificación de la marca fue la estrategia más utilizada (el 100 % de las páginas), dentro de la cual el 99 % contaba con la presencia de logo de la marca, y el 88 %, con la del envase. En segundo lugar, se observó la estrategia beneficios y declaraciones (el 89 %), dentro de la cual las más frecuentes fueron la presencia de recetas (el 59 %) y la información nutricional (el 51 %). En tercer lugar, se encontraron vínculos a páginas web y/o redes sociales, donde la estrategia más utilizada fue el vínculo a las redes sociales de la marca (el 81 %). Además, la categoría protección y aspectos legales estuvo presente en el 58 % de los sitios web. En menor proporción, se encontró la categoría registros y descargas (el 25 %), y personajes y celebridades (el 19 %). Las estrategias menos utilizadas fueron

las correspondientes a promociones (el 14 %) y secciones y juegos (el 14 %) (*Tabla 2*).

Los alimentos/bebidas promocionados en las páginas web se clasificaron de acuerdo con las *Guías*. El 63 % pertenecían al grupo de dulces y grasas, seguido por el grupo de leche, yogur y quesos (el 13 %), legumbres, cereales, papa, pan y pastas (el 10 %), verduras y frutas (el 8 %), aceite y semillas (el 5 %), y carnes y huevos (el 1 %). Al analizar los alimentos/bebidas en los sitios dirigidos a niños/as/adolescentes, se observó una mayor proporción del grupo de dulces y grasas (el 75 %), entre los que se encontraron las bebidas azucaradas, leche chocolatada, galletitas dulces, golosinas, cereales azucarados, postres de leche y salchichas. En segundo lugar, se encontró el grupo de leche, yogur y quesos (el 11 %), seguido por legumbres, cereales, papa, pan y pastas (el 7 %), aceites y semillas (el 4 %), y frutas y verduras (el 4 %).

DISCUSIÓN

En la Argentina, las estrategias de presencia del logo y del envase fueron las más frecuentes. Esto coincidió con los datos proporcionados por Kelly y col., a partir de una revisión de 119 sitios web de las empresas alimentarias de Australia¹¹ y con los resultados de una investigación que analizó 70 páginas web de alimentos/bebidas de Nueva Zelanda.¹² Además, en Australia, se utilizaron frecuentemente las estrategias beneficios de la marca y la descarga de material educativo.¹¹ El estudio de Weber y col. encontró que las páginas web estadounidenses utilizaban con mayor frecuencia registro y descargas, promociones, juegos y presencia de personajes.¹³ Dichas estrategias se utilizaron con menor frecuencia en las páginas web de la Argentina.

El porcentaje de páginas que dirigían sus estrategias a niños/as/adolescentes en la Argentina fue del 30 %, similar a la investigación de Nueva Zelanda, donde el 34 % de los sitios estaban dirigidos a esta audiencia.¹² En la investigación de Kelly y col., este valor fue del 13 %.¹¹

Al analizar los alimentos/bebidas promocionados según las *Guías*, se observó una mayor presencia de aquellos con alto contenido de grasas, azúcares y sodio, principalmente, en las páginas web dirigidas a niños/as/adolescentes. Esto fue coincidente con los resultados de otras investigaciones. El 61 % en Australia¹¹ y el 75 % en Nueva Zelanda¹² correspondieron a la categoría no saludable según los estándares del Ministerio

de Salud de cada país.

La principal fortaleza del estudio es que aporta datos inéditos, ya que es el primero de estas características realizado en el país. Sin embargo, el mundo virtual tiene una dinámica que obliga a evaluar tendencias y ampliar el campo de investigación a otros medios digitales, como redes sociales, juegos virtuales y páginas web de uso frecuente en niños/as/adolescentes. Una debilidad del estudio es que, al no poder evaluar el tráfico en páginas web, carece de información cuantitativa para medir la exposición real al *marketing* de alimentos/bebidas.

La utilización de estrategias de *marketing* dirigidas a niños/as/adolescentes en el mundo virtual merece una discusión amplia en nuestra sociedad. Especialmente, cuando los alimentos/bebidas promocionados son de baja calidad nutricional, según los resultados de este estudio.

CONCLUSIÓN

Se observó que 24 de las 80 páginas web analizadas utilizaban estrategias dirigidas a captar al público de niños/as/adolescentes, en las que 7,5 de cada 10 alimentos/bebidas promocionados fueron de bajo valor nutricional. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. María Elisa Zapata y a la Bioq. Alicia Rovirosa por sus valiosos aportes en la revisión del documento.

REFERENCIAS

1. Regional Office for Europe of the World Health Organization. Marketing of foods high in fat, salt and sugar to children: update 2012-2013. Denmark: WHO; 2013. [Acceso: el 24 de abril de 2020]. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/191125/e96859.pdf.
2. Regional Office for Europe of the World Health Organization. Tackling food marketing to children in a digital world: trans-disciplinary perspectives. Copenhagen, Dinamarca: WHO, 2016. [Acceso: el 20 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/322226/Tackling-food-marketing-children-digital-world-trans-disciplinary-perspectives-en.pdf.
3. World Cancer Research Fund International. Building Momentum: lessons on implementing robust restrictions of food and non-alcoholic beverage marketing to children. 2020. [Acceso: el 5 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/PPA-Building-Momentum-3-WEB-3.pdf>.
4. Cairns G, Angus K, Hastings G, Caraher M. Systematic reviews of the evidence on the nature, extent and effects of food marketing to children. A retrospective summary. *Appetite*. 2013; 62:209-15.
5. Organización Mundial de la Salud. Informe de la Comisión para acabar con la obesidad infantil. Génova: OMS, 2016. [Acceso: el 24 de abril de 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206450/9789243510064_spa.pdf;jsessionid=DAE6B5DA0C2C4A2587A7E1FD61487939?sequence=1.
6. Rovirosa A, Zapata ME, Gómez P, Gotthelf S, et al. Alimentos y bebidas publicitados en canales infantiles de Argentina: frecuencia, duración y calidad nutricional. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(1):28-34.
7. Sadeghirad B, Duhaney T, Motaghipisheh S, Campbell NR, et al. Influence of unhealthy food and beverage marketing on children's dietary intake and preference: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev*. 2016; 17(10):945-59.
8. Argentina. Secretaría de Gobierno de Salud. Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Resumen Ejecutivo. Ministerio de Salud; 2018. [Acceso: el 20 de abril de 2020]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001565cnt-ennys2_resumen-ejecutivo-2019.pdf.
9. Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones de la consulta de expertos de la Organización Panamericana de la Salud sobre la promoción y publicidad de alimentos y bebidas no alcohólicas dirigida a los niños en la Región de las Américas. Washington, DC: OPS, 2011. [Acceso: el 24 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Experts-Food-Marketing-to-Children-\(SPA\).pdf](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Experts-Food-Marketing-to-Children-(SPA).pdf).
10. Organización Mundial de la Salud. Conjunto de recomendaciones sobre la promoción de alimentos y bebidas no alcohólicas dirigida a los niños. Suiza: OMS, 2010. [Acceso: el 4 de abril de 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44422/9789243500218_spa.pdf;jsessionid=78872EDFBE0C912DED76166671CDAFA8A?sequence=1.
11. Kelly B, Bochynska K, Kornman K, Chapman K. Internet food marketing on popular children's websites and food product websites in Australia. *Public Health Nutr*. 2007; 11(11):1180-7.
12. Vandevijvere S, Sagar K, Kelly B, Swinburn B. Unhealthy food marketing to New Zealand children and adolescents through the internet. *N Z Med J*. 2017; 130(1450):32-43.
13. Weber K, Story M, Harnack L. Internet food marketing strategies aimed at children and adolescents: a content analysis of food and beverage brand web sites. *J Am Diet Assoc*. 2006; 106(9):1463-6.
14. Chemas-Velez MM, Gómez LF, Velasquez A, Mora-Plaza M, et al. Scoping review of studies on food marketing in Latin America: Summary of existing evidence and research gaps. *Rev Saude Publica*. 2019; 53:107.
15. Guías alimentarias para la población Argentina. Documento técnico metodológico. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2016. [Acceso: el 28 de febrero de 2020]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001007cnt-2017-06_guia-alimentaria-poblacion-argentina.pdf.

Brand website marketing strategies for foods and beverages consumed by children and adolescents in Argentina

Paula Gómez, B.S.^a, Camila Tamburini, B.S.^a, Vanesa Rodríguez García, B.S.^a, Verónica Chamorro, B.S.^a and Esteban Carmuega, M.D.^a

ABSTRACT

The Internet has allowed the expansion of food and beverage advertising in different media. The objective of this study was to identify the marketing strategies used in brand websites of foods and beverages consumed by children and adolescents, and classify them based on the Food Guidelines for the Argentinean Population.

The foods and beverages most commonly consumed by the child and adolescent population as per the Survey on Nutritional Food Intake of the Autonomous City of Buenos Aires were selected. Brand websites were identified; marketing strategies were analyzed and marketed foods and beverages were classified based on the Guidelines.

A total of 80 websites were found; the most common strategies were brand identity, benefits and claims, and links to websites and/or social media. Also, 30% of sites were aimed at children and adolescents, and 75% of marketed foods and beverages corresponded to the group of sweets and fats, including those of low nutritional value.

Key words: marketing, websites, foods and beverages, child, adolescent.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.51>

To cite: Gómez P, Tamburini C, Rodríguez García V, Chamorro V, Carmuega E. Brand website marketing strategies for foods and beverages consumed by children and adolescents in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):51-55.

INTRODUCTION

The Internet has allowed the expansion of promotion and advertisement in different media, including websites, social media platforms, apps, and online games and videos.¹⁻³ Several studies have demonstrated that foods and beverages advertised in the mass media are high in energy, added sugars, and total fats, and may be one of the factors associated with the increase in childhood overweight and obesity.^{4,7} In Argentina, according to the Second National Survey on Nutrition and Health (2018), 20.7% of the 5-17-year-old population is overweight and 20.4%, obese.⁸

The World Health Organization has stated that companies are using the new communication technologies to market foods to children and adolescents in Latin America.^{9,10} In recent years, several studies observed the use of specific marketing strategies to target this population in food company websites.¹¹⁻¹³ In this type of media, marketing is defined as a promotional activity characterized by both the use of creative techniques and data analysis of web users so as to maximize impact.²

The evidence on this subject is limited in Argentina, as well as in the rest of Latin America.¹⁴ The objective of this study was to identify the marketing strategies used in brand websites of foods and beverages consumed by children and adolescents, and classify them based on the Food Guidelines for the Argentinean Population.

POPULATION AND METHODS

This was a descriptive, cross-sectional study. The foods and beverages consumed by more than 5% of the 5-17-year-old population according to the Survey on Nutritional Food Intake of the Autonomous City of Buenos Aires (2011) were selected to guide the search of websites that may include advertising aimed at children and adolescents. This survey had a probability cluster sampling design and included 1987 individuals who underwent a 24-hour recall interview to record food and beverage consumption.

To identify available brands of the foods and beverages selected for analysis, the online

a. Child Nutrition Study Center (Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil), Autonomous City of Buenos Aires.

E-mail address:

Paula Gómez, B.S.: paula.gomez@cesni.org.ar

Funding: This research study was financed with the Institution's own funds.

Conflict of interest: None.

Received: 5-1-2020

Accepted: 8-18-2020

catalogs of the main supermarket chains of the Autonomous City of Buenos Aires were searched and products were ordered by relevance. Foods and beverages that did not have a commercial brand were excluded (Table 1).

For each selected brand, a search was done in Google® using the brand as a key word in order

to check if they had a website; the search was restricted to Argentine websites and excluded corporate websites of food companies. The models developed in other studies^{11,12} were adapted to analyze marketing strategies. Strategies were classified into eight categories: i) brand identity; ii) sections and gaming; iii) promotions;

TABLE 1. Analyzed food and beverage categories and number of brands included

Food or beverage	Percentage of consumers*	Number of studied brands
Sunflower oil	76.9	5
Sugar	61.8	3
Eggs	61.3	2
Fluid whole milk	52.6	6
Regular soft drinks	45.6	12
Butter	33.1	3
Noodles	31.8	11
Cocoa powder	30.8	3
Rice	28.2	4
Grated cheese	26.8	3
Canned tomatoes	26.1	5
Chicken	25.4	3
Wheat flour	24.1	3
Powder juice	22.2	3
Fluid reduced-fat milk	23.4	6
Semi-hard cheese	22.8	3
Ham	22.6	5
Soft cheese	20.5	5
Mayonnaise	17.3	5
Sweet cookies	17.1	15
Turnover dough	15.2	2
Apple	14.9	4
Crackers	14.7	9
Diet powder juice	14.1	4
Banana	13.9	3
Filled biscuits	13.5	17
Chocolate cookie sandwich	12.9	13
Mozzarella	11.5	3
Dulce de leche	11.4	5
Flavored waters	11.0	6
Sliced bread	10.5	5
Yogurt	10.1	7
Vienna sausages	8.4	5
Candies	7.5	11
Chocolate	7.5	13
Dairy cream	7.2	4
Cream cheese	6.9	5
Diet soft drinks	6.9	12
Potato chips	6.9	5
Sugary breakfast cereals	6.8	14
Patties	6.7	4
Processed juice	6.2	5
Cereal bars	6.0	4
Assorted sweet cookies	5.6	3
Milk desserts	5.5	6
Olive oil	5.2	8
Chocolate milk	5.0	5
Pre-fried chicken products	5.0	4
Gelatin	5.0	5

* Data from the Survey on Nutritional Food Intake of the Autonomous City of Buenos Aires (2011).

iv) characters and celebrities; v) links to websites and/or social media; vi) benefits and claims; vii) registration and downloads, and viii) protection and legal aspects. Strategies were identified on the main page and on those that were within two mouse clicks from that page.

Websites were considered aimed at children and adolescents if they used strategies such as animated characters or cartoons, celebrities, games, apps, competitions or events targeted at attracting this audience by appealing to fun, adventure, fantasy, and fashion themes.¹²

TABLE 2. Marketing strategies used in food and beverage websites

	Total websites (n = 80) Number (%)
Brand identity	80 (100)
Presence of brand logo	79 (98.8)
Presence of product package	70 (87.5)
Product as part of the background	60 (75)
Presence of other brand product variants	60 (75)
Benefits and claims	71 (88.8)
Presence of recipes	47 (58.8)
Nutrition information	41 (51.3)
Brand benefit claims	29 (36.3)
Nutrition claims	28 (35)
Healthy eating information	13 (16.3)
Health claims in general	11 (13.8)
Links to websites and/or social media	68 (85)
Link the brand's social media (Facebook and/or Instagram)	65 (81.3)
Presence of social media postings (Facebook and/or Instagram)	16 (20)
Brand television advertisement	11 (13.8)
Link to other company brands	9 (11.3)
Links to other food websites	3 (3.8)
Links to other non-food websites	0 (0)
Protection and legal aspects	46 (57.5)
Legal information	46 (57.5)
Terms of use and cookies	4 (5)
Adult consent	0 (0)
Age block	0 (0)
Registration and downloads	20 (25)
Website membership	13 (16.3)
Online store	7 (8.8)
Apps	2 (2.5)
Unbranded educational material	2 (2.5)
Branded educational material	1 (1.3)
Benefits for members	1 (1.3)
Coloring pictures or images for electronic devices	0 (0)
Characters and celebrities	15 (18.8)
Presence of cartoons	6 (7.5)
Presence of animated characters	5 (6.3)
Presence of famous people or celebrities (television, radio, films, social media, music)	3 (3.8)
Presence of sports figures	1 (1.3)
Sections and gaming	11 (13.8)
Designated section with content for children and adolescents	8 (10)
Games including the brand	5 (6.3)
Designated family section	2 (2.5)
Games that do not promote the brand	0 (0)
Promotions	11 (13.8)
Competitions	7 (8.8)
Giveaways	4 (5)
Fundraiser opportunities	1 (1.3)

Foods and beverages that had a website were classified based on the Guidelines as follows: i) fruits and vegetables; ii) legumes, cereals, potato, bread, and pasta; iii) milk, yogurt, and cheese; iv) meat and eggs; v) oil, tree nuts, and seeds; and vi) sweets and fats.¹⁵ The first five groups provide nutrients, so the recommendation is to consume them on a daily basis. The sweets and fats group includes foods and beverages high in fats, sugars, and salt, so their consumption should be limited.

A Google® form was developed to record data, and a pilot test was done. Data were collected between August and September 2019. The Statistical Package for the Social Sciences, version 20 for Windows, was used for the statistical analysis.

Ethical considerations

All aspects related to the development of this project have been conducted in accordance with valid national and international standards.

RESULTS

A total of 195 food and beverage brands were selected (Table 1). Of these brands, 41 % (n = 80) had a website; 24 were aimed at children and adolescents.

Among all websites analyzed, brand identity was the most commonly used strategy (100 % of sites); in this category, it was observed that 99 % of sites showed the brand logo and 88 %, the package. Benefits and claims was the second most common strategy (89 %); in this category, the presence of recipes (59 %) and nutrition information (51 %) were the most frequent ones. Links to websites and/or social media were the third most common strategy; in this case, a link to the brand's social media was the most used technique (81 %). In addition, protection and legal aspects was observed in 58 % of websites. Registration and downloads (25 %) and characters and celebrities (19 %) were observed to a lesser extent. The less common strategies were promotions (14 %) and sections and gaming (14 %) (Table 2).

Foods and beverages marketed on websites were classified according to the Guidelines. It was observed that 63 % corresponded to the sweets and fats group, followed by milk, yogurt, and cheese (13 %), legumes, cereals, potatoes, bread, and pasta (10 %), fruits and vegetables (8 %), oil and seeds (5 %), and meat and eggs (1 %). The analysis of the foods and beverages found in the sites aimed at children and adolescents showed

a higher proportion of sweets and fats (75 %); this group included sugar-sweetened beverages, chocolate milk, sweet cookies, confectionery, sugary cereals, milk desserts, and Vienna sausages. This was followed by the milk, yogurt, and cheese group (11 %), then the legumes, cereals, potato, bread, and pasta group (7 %), the oil and seeds group (4 %), and finally, fruits and vegetables (4 %).

DISCUSSION

In Argentina, the most common strategies were the presence of the brand logo and of the product package. This was consistent with the data provided by Kelly et al., who reviewed 119 Australian food company websites,¹¹ and with the results of a study that analyzed 70 food and beverage websites from New Zealand.¹² In addition, in Australia, brand benefits and educational material downloads were among the most frequent strategies.¹¹ The study by Weber et al. found that the most common strategies observed in United States websites were registration and downloads, promotions, gaming, and presence of characters.¹³ These strategies were less common in Argentine websites.

The percentage of websites that targeted their strategies at children and adolescents in Argentina was 30 %, similar to the study done in New Zealand, where 34 % of websites were aimed at this audience.¹² In the study by Kelly et al., they accounted for 13 %.¹¹

Using the Guidelines to analyze marketed foods and beverages, it was observed that those high in fats, sugars, and salt had a greater presence in websites aimed at children and adolescents. This was consistent with the results of other studies. According to the Ministries of Health of Australia¹¹ and New Zealand,¹² 61 % and 75 % of products, respectively, corresponded to the unhealthy category.

The main strength of our study is that it provides unprecedented data because it is the first one of this type conducted in Argentina. However, the dynamics of the online world demand the assessment of trends and expand the field of research to other digital media, like social platforms, virtual gaming, and websites frequently used by children and adolescents. A weakness of the study is that, since it was not possible to assess website traffic, it provides no quantitative information to measure actual exposure to food and beverage marketing.

Our society deserves a comprehensive

discussion about the use of marketing strategies aimed at children and adolescents in the online world. This is especially true when the marketed foods and beverages have a low nutritional quality, according to the results of this study.

CONCLUSION

It was observed that 24 out of the 80 analyzed websites included strategies aimed at attracting children and adolescents and that 7.5 out of 10 marketed foods and beverages were of low nutritional value. ■

Acknowledgments

The authors would like to thank María Elisa Zapata, M.D., and Alicia Roviroso, Biochemist, for their valuable input reviewing this document.

REFERENCES

1. Regional Office for Europe of the World Health Organization. Marketing of foods high in fat, salt and sugar to children: update 2012-2013. Denmark: WHO; 2013. [Accessed on: April 24th, 2020]. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/191125/e96859.pdf.
2. Regional Office for Europe of the World Health Organization. Tackling food marketing to children in a digital world: trans-disciplinary perspectives. Copenhagen, Denmark: WHO, 2016. [Accessed on: June 20th, 2020]. Available at: https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0017/322226/Tackling-food-marketing-children-digital-world-trans-disciplinary-perspectives-en.pdf.
3. World Cancer Research Fund International. Building Momentum: Lessons on implementing robust restrictions of food and non-alcoholic beverage marketing to children. 2020. [Accessed on: July 5th, 2020]. Available at: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/PPA-Building-Momentum-3-WEB-3.pdf>.
4. Cairns G, Angus K, Hastings G, Caraher M. Systematic reviews of the evidence on the nature, extent and effects of food marketing to children. A retrospective summary. *Appetite*. 2013; 62:209-15.
5. Organización Mundial de la Salud. Informe de la Comisión para acabar con la obesidad infantil. Génova: OMS, 2016. [Accessed on: April 24th, 2020]. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206450/9789243510064_spa.pdf;jsessionid=D4E6B5DA0C2C4A2587A7E1FD61487939?sequence=1.
6. Roviroso A, Zapata ME, Gómez P, Gotthelf S, et al. Alimentos y bebidas publicitados en canales infantiles de Argentina: frecuencia, duración y calidad nutricional. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(1):28-34.
7. Sadeghirad B, Duhaney T, Motaghipisheh S, Campbell NR, et al. Influence of unhealthy food and beverage marketing on children's dietary intake and preference: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev*. 2016; 17(10):945-59.
8. Argentina. Secretaría de Gobierno de Salud. Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Resumen Ejecutivo. Ministerio de Salud; 2018. [Accessed on: April 20th, 2020]. Available at: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001565cnt-enrns2_resumen-ejecutivo-2019.pdf.
9. Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones de la consulta de expertos de la Organización Panamericana de la Salud sobre la promoción y publicidad de alimentos y bebidas no alcohólicas dirigida a los niños en la Región de las Américas. Washington, DC: OPS, 2011. [Accessed on: April 24th, 2020]. Available at: [https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Experts-Food-Marketing-to-Children-\(SPA\).pdf](https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Experts-Food-Marketing-to-Children-(SPA).pdf).
10. Organización Mundial de la Salud. Conjunto de recomendaciones sobre la promoción de alimentos y bebidas no alcohólicas dirigida a los niños. Suiza: OMS, 2010. [Accessed on: April 4th, 2020]. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44422/9789243500218_spa.pdf;jsessionid=78872EDFBF0C912DED76166671CDAF8A?sequence=1.
11. Kelly B, Bochynska K, Kornman K, Chapman K. Internet food marketing on popular children's websites and food product websites in Australia. *Public Health Nutr*. 2007; 11(11):1180-7.
12. Vandevijvere S, Sagar K, Kelly B, Swinburn B. Unhealthy food marketing to New Zealand children and adolescents through the internet. *N Z Med J*. 2017; 130(1450):32-43.
13. Weber K, Story M, Harnack L. Internet food marketing strategies aimed at children and adolescents: a content analysis of food and beverage brand web sites. *J Am Diet Assoc*. 2006; 106(9):1463-6.
14. Chemas-Velez MM, Gómez LF, Velasquez A, Mora-Plaza M, et al. Scoping review of studies on food marketing in Latin America: Summary of existing evidence and research gaps. *Rev Saude Publica*. 2019; 53:107.
15. Guías alimentarias para la población Argentina. Documento técnico metodológico. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2016. [Accessed on: February 28th, 2020]. Available at: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001007cnt-2017-06_guia-alimentaria-poblacion-argentina.pdf.

Alimentos fermentados y probióticos en niños. La importancia de conocer sus diferencias microbiológicas

Fermented foods and probiotics for children. The importance of knowing their microbiological differences

- a. Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, CONICET-UNL), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral.
- b. Departamento Materno-Infantil del Hospital Militar Central de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Gabriel Vinderola:
gvinde@fiq.unl.edu.ar

Financiamiento:
Proyecto PICT-2016-0256 (ANPCyT). "Desarrollo de biocultivos a partir de cepas autóctonas: hacia la autonomía en la producción tecnológica de microorganismos de interés en alimentos para humanos y animales", 2017-2020.

Conflicto de intereses:
GV es investigador principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y profesor asociado de la Cátedra de Microbiología (Facultad de Ingeniería Química de la Universidad Nacional del Litoral, FIQ-UNL). GPM es investigador principal de múltiples estudios clínicos patrocinados por la industria farmacéutica. Ambos autores han realizado tareas de vinculación tecnológica (servicios tecnológicos, desarrollo de proyectos, consultorías y asesoramientos) con industrias de alimentos. Estas actividades son intelectualmente independientes de la producción de manuscritos científicos y no influenciaron en el contenido de este trabajo.

Recibido: 20-5-2020
Aceptado: 30-7-2020

Dr. Gabriel Vinderola^a y Dr. Gonzalo Pérez-Marc^b

RESUMEN

La leche materna provee microorganismos que colonizan el intestino y programan el sistema inmunológico para desarrollar tolerancia oral. Entre los 6 meses de lactancia materna exclusiva y los 2 años de lactancia prolongada recomendada, la alimentación complementaria conlleva una reducción progresiva en el ingreso de microorganismos vivos al ecosistema intestinal. Esto se debe a que los alimentos en general -a diferencia de la leche materna- o se encuentran desprovistos de microorganismos o, si los poseen, suelen inactivarse durante la cocción. Los alimentos fermentados y los probióticos podrían constituir una estrategia nutricional valiosa, dado que garantizarían la provisión de microorganismos vivos ante la reducción o interrupción anticipada de la lactancia. Los términos "alimentos fermentados" y "probióticos" no son sinónimos. La identidad microbiológica, la inocuidad y la existencia de estudios clínicos de eficacia para unos y otros son claves para entender sus diferencias y decidir una eventual recomendación alimentaria.

Palabras clave: microbiota, inmunidad, yogur, probióticos, alimentos fermentados.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.56>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.56>

Cómo citar: Vinderola C, Pérez-Marc G. Alimentos fermentados y probióticos en niños. La importancia de conocer sus diferencias microbiológicas *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):56-61.

Microbiota intestinal en los primeros 1000 días

Los primeros 1000 días de vida de un/a niño/a constituyen el período que transcurre entre la fecundación y los 2 años de edad. A lo largo de este período (e incluso antes), y durante toda la vida, la fisiología humana se encuentra influenciada de diversas maneras por microorganismos. Es posible, incluso, que aquellos espermatozoides responsables de nuestro origen hayan interactuado con bacterias ya durante su viaje a través del canal vaginal, y que la fertilidad haya sido condicionada por la microbiota allí presente.¹

Con el término "microbiota", se hace referencia al conjunto de microorganismos que colonizan nuestro cuerpo. La microbiota está compuesta, principalmente, por bacterias, aunque incluye también una gran cantidad de virus, hongos, levaduras, protozoos y arqueas. La microbiota intestinal es la más estudiada y la que concentra mayor diversidad y abundancia de especies bacterianas. El término "microbioma" hace referencia a los genes contenidos por los microorganismos de la microbiota. Si bien el término "microbiota" incluye el de "microbioma", solo el primero de ellos será el de preferencia en este artículo.

La microbiota es un "órgano difuso" que se hereda en forma conjunta de la madre, del entorno familiar y del medioambiente, que se establece y madura a nivel microbiológico durante

los 2-3 primeros años de vida. En el contexto de embarazos saludables y normales,² hay reportada presencia de material microbiano (células no viables, paredes celulares y ácido desoxirribonucleico –ADN–) en la placenta, el líquido amniótico, las membranas fetales y el tracto gastrointestinal fetal. Pero el principal aporte microbiano materno para la colonización intestinal del bebé tiene lugar con su paso a través del canal vaginal y por el aporte de leche materna. Otros factores que contribuyen a completar la colonización intestinal del bebé son la interacción con la familia y el medioambiente, así como el tipo de alimentación.³

Gracias a su composición rica en nutrientes, microorganismos y oligosacáridos (antes conocidos como “factores bifidogénicos”), la leche materna es el mejor alimento posible para el desarrollo de la microbiota intestinal y la maduración inmunológica del intestino.⁴ La rápida instalación de una microbiota estrictamente anaeróbica tiene importantes efectos sobre la salud intestinal, debido a la producción de ácidos grasos de cadena corta; el ácido butírico es un importante agente antiinflamatorio.⁵ El parto prematuro, por ejemplo, retrasa significativamente la dominancia por anaerobios estrictos.⁶ El nacimiento por cesárea y el uso de antibióticos se asocian a una mayor prevalencia, a lo largo de la infancia, de asma, artritis juvenil, enfermedades inflamatorias intestinales, deficiencias inmunológicas, sobrepeso, obesidad, alergias, eczemas e infecciones entéricas y respiratorias.⁷

Los mecanismos que explicarían estos desórdenes inflamatorios e inmunológicos se encuentran relacionados con la colonización aberrante del intestino, en la que (en lugar de los habituales y beneficiosos *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* o *Faecalibacterium prausnitzii*), prevalecerían microorganismos proinflamatorios, como *Enterococcus faecalis*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter*, *Methanobrevibacter smithii*.³ *Bifidobacterium* es el género dominante en el intestino del bebé sano durante el primer año de vida. Su dinámica de colonización intestinal se ve afectada en niños nacidos por cesárea, pues se enlentece durante los primeros meses posnacimiento.⁸ Este enlentecimiento es crucial en el desarrollo del sistema inmunológico, por lo que el nacimiento por cesárea tendría un impacto relevante en la predisposición a desarrollar patologías inmunológicas.⁹ Una publicación reciente en los *Archivos Argentinos*

de Pediatría resalta la importancia de fomentar la lactancia materna; de promover el uso racional de antibióticos en el período perinatal y de disminuir el número de nacimientos por cesárea, dadas sus claras repercusiones sobre la microbiota del recién nacido.¹⁰

El concepto nutricional de una dosis diaria de microorganismos

En 1907, el inmunólogo ganador del Premio Nobel Ilya Metchnikoff publicó su tratado sobre la longevidad, titulado *La prolongación de la vida: Estudios optimistas*. Propuso, sobre la base de una serie de observaciones, que los campesinos búlgaros, que solían ingerir una gran cantidad de productos lácteos fermentados, tenían vidas largas y saludables. Atribuyó esto a los beneficios de las bacterias contenidas en el yogur.¹¹ De estas ideas proviene el nombre de la especie *Lactobacillus bulgaricus*, una de las dos bacterias del yogur.

La ingesta habitual de microorganismos puede proporcionar múltiples beneficios, como el mantenimiento de la salud y la prevención de diversas patologías.¹² La leche materna, cargada de hasta 10⁷ microorganismos por mililitro,¹³ es el primer alimento rico en microorganismos al que se está expuesto. Por cuestiones culturales, se ha incorporado con firmeza la idea de que la ingesta de un número relativamente pequeño de microorganismos patógenos, en ocasiones, presentes en alimentos es capaz de provocar infecciones de diversa gravedad, pero, en cierto modo, hay aún escepticismo respecto de la idea contraria: que existen microorganismos que, consumidos en cantidades adecuadas, pueden ejercer efectos muy beneficiosos para la salud.

Nuestra alimentación ancestral ha sido rica en microorganismos. Sin embargo, la urbanización de nuestros hábitos alimentarios ha reducido en forma significativa la riqueza microbiana a la que se está expuesto a diario.¹⁴ Esta merma en la exposición a microorganismos se ha asociado a la proliferación de enfermedades crónicas.¹⁵ ¿Cómo lograr, entonces, que toda una generación educada en la importancia de la higiene y la limpieza, y para la que el único microorganismo bueno es aquel que está muerto, pueda comprender la relevancia que tiene la presencia de estos en la dieta habitual? Una manera podría ser a partir de la adaptación del concepto de valor diario de referencia (VDR), que es la cantidad promedio de un determinado nutriente que una persona sana debe ingerir

diariamente para mantener un correcto estado de salud. En este contexto, se podría hablar de un “VDR de microorganismos”, de la misma manera en la que se habla de macronutrientes, vitaminas y oligoelementos (<https://isappscience.org/rda-for-microbes/>). Así, cabría preguntarse: ¿Qué alimentos podrían ofrecer un VDR de microorganismos seguros en la alimentación complementaria de un/a niño/a?

Alimentos fermentados y probióticos

Existe, fundamentalmente, en las redes sociales, un uso indistinto de los términos “probiótico” y “alimento fermentado”. Es incorrecto y puede generar dudas o confusión entre profesionales de la salud (nutricionistas, gastroenterólogos, pediatras, geriatras, etc.) al momento de realizar una recomendación alimentaria acerca de estos productos. No todos los alimentos fermentados son probióticos ni todos los probióticos se encuentran disponibles exclusivamente en los alimentos fermentados.

Los alimentos fermentados son aquellos obtenidos mediante el desarrollo controlado de microorganismos (bacterias, levaduras, hongos) y su acción enzimática sobre un sustrato alimenticio, que lo transforma en un producto diferente al material de partida. La fermentación modifica las propiedades reológicas (viscosidad) y sensoriales del producto (aroma, sabor), mejora la digestibilidad y la biodisponibilidad de algunos nutrientes, extiende la vida útil (debido a la producción de ácido láctico) y puede conferirle al alimento ciertas propiedades benéficas para la salud.^{16,17} Los alimentos fermentados pueden provenir de la fermentación de la leche (yogur, kéfir), de vegetales (chucrut, kimchi), de cereales (cerveza, avena fermentada) y de legumbres o frutas (bebidas alcohólicas). El perfil nutricional de los alimentos fermentados es muy diverso, y un análisis exhaustivo está fuera del objetivo de este trabajo. Desde un punto de vista microbiológico, la fermentación puede llevarse a cabo con los microorganismos naturalmente presentes en los sustratos por fermentar (chucrut, kimchi), a través de consorcios microbianos presentes en gránulos o “madres” que se agregan al sustrato por fermentar (kéfir, kombucha) o mediante el uso de cultivos microbianos seleccionados (yogur, quesos).

Por su parte, los probióticos fueron definidos por la Organización Mundial de la Salud en 2002 de la siguiente manera: “microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades

adecuadas, ejercen un efecto benéfico sobre la salud”. Esta definición fue ratificada por un grupo de expertos de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (*International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP*)¹⁸ y fue incorporada en 2011 al Código Alimentario Argentino. La definición de “probiótico” implica tres aspectos: 1) que se trate de un microorganismo –o mezcla de microorganismos– definido microbiológicamente, es decir, del que se conozcan el género, la especie y la cepa; 2) que se trate de microorganismos que se encuentren vivos al momento de ser consumidos; y 3) que exista, al menos, un estudio clínico de eficacia que demuestre sus efectos beneficiosos.¹⁹ Los probióticos pueden estar presentes en la forma de suplementos alimenticios (cápsulas, pastillas o suspensiones acuosas) o incorporados en alimentos, como en algunas fórmulas infantiles, yogures, quesos frescos o jugos de fruta.²⁰

Yogur y yogur con probióticos

El yogur es el producto que se obtiene de la fermentación de la leche con dos bacterias específicas, llamadas *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii*, subsp. *bulgaricus*. Estas se encargan de fermentar parcialmente la lactosa para acidificar la leche. Los yogures, en general, son mejor tolerados que la leche por los sujetos mal absorbedores o intolerantes a la lactosa, debido a que parte de la lactosa se consume durante la fermentación. A su vez, una hidrólisis adicional de la lactosa tiene lugar una vez ingerido el yogur; la lactosa se sigue hidrolizando con la enzima lactasa liberada por las bacterias lácticas al ser lisadas por los jugos biliares.

De todos modos, para aquellas personas con un alto grado de intolerancia a la lactosa, existen yogures industriales sin lactosa. Incluso es posible elaborar yogur casero con leche deslactosada, ya que las bacterias lácticas son capaces de hallar, en la glucosa y la galactosa (azúcares provenientes de la hidrólisis de la lactosa en las leches deslactosadas industriales), los azúcares necesarios para llevar a cabo la fermentación. Es oportuno mencionar también que, debido a los procesos de pasteurización a los que es sometida la leche antes de la fermentación, el yogur no es un potencial vehículo de la bacteria causante del síndrome urémico hemolítico.²¹

En algunos casos, la composición microbiológica de los yogures puede enriquecerse

con el agregado de bacterias probióticas, que son cepas específicas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*; *L. casei*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus* o *B. lactis* son las especies más utilizadas. Las especies microbianas utilizadas para elaborar yogur (o utilizadas como probióticos) poseen estatus de seguridad *Generally Recognized as Safe* (GRAS) según la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos o *Qualified Presumption of Safety* (QPS), presunción calificada de seguridad, de la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (European Food Safety Authority, EFSA).

Un ejemplo de yogur con probióticos es el desarrollado por investigadores del Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA), Tucumán, y diferentes instituciones de Gobierno, para ser utilizado en un programa social originado en la provincia de Tucumán y que lleva más de 10 años de aplicación en escuelas de varias provincias del Noroeste Argentino (NOA) y municipios bonaerenses.²² Este caso es un ejemplo de coincidencia entre los términos “alimento fermentado” y “probiótico”, ya que se trata de un producto que es el resultado de la fermentación de la leche con *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, al que luego se le agrega el probiótico *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505, que posee -como es indicado- su correspondiente estudio de eficacia en niños para la prevención de infecciones del árbol respiratorio, entre otros efectos.

Este es un ejemplo de esos casos en los que se cumplen adecuadamente las condiciones de la definición de probiótico: existe una cepa definida, es posible verificar su viabilidad mediante el uso de medios de cultivo específicos^{23,24} y hay un estudio clínico de eficacia que respalda su indicación.²⁵ Al estar incluido en un yogur, es posible denominar este producto como “alimento fermentado probiótico”. Otro tipo de alimento fermentado probiótico que no es de base láctea es un producto disponible en los países nórdicos y que consiste en avena fermentada con la cepa probiótica *Lactobacillus plantarum* 299v,²⁶ la cual se combina luego con diferentes pulpas de frutas para dar un producto tipo “batido” o *smoothie*.²⁷

Un estudio demostró que la incorporación de yogures a la dieta proveía más de 1000 veces microorganismos que una alimentación que no incorporaba alimentos fermentados.²⁸ Los probióticos también pueden estar incluidos en alimentos no fermentados,²⁹ como en ciertas fórmulas infantiles³⁰ o en suplementos dietarios.³¹

En estos casos, se utilizan, además de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, otras especies, como *Lactobacillus reuteri*, *Saccharomyces boulardii* o *Bacillus coagulans*. En relación con la terapéutica pediátrica, se han desarrollado probióticos que demostraron diferentes niveles de eficacia para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos³² y de los cólicos infantiles.³³

Sociedades científicas internacionales han emitido documentos guías para el uso de probióticos, como la Organización Mundial de Gastroenterología (<https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>), la Sociedad Europea para la Nutrición y Gastroenterología Pediátrica, y, más recientemente, la Asociación Americana de Gastroenterología.³⁴

Alimentos fermentados con microbiota indefinida

Los alimentos fermentados, como el kéfir de leche, el kéfir de agua, la kombucha, el chucrut o el kimchi, son alimentos indefinidos desde el punto de vista microbiológico, ya que se elaboran a partir de la fermentación espontánea del material de partida (con las bacterias y levaduras naturalmente presentes en el sustrato) o, como es el caso del kéfir y la kombucha, a partir de una comunidad microbiana compleja asociada a los gránulos de kéfir³⁵ o a la “madre” (mucílago) de la kombucha.¹⁷ Estos alimentos fermentados están integrados por un número variable de especies y cepas de bacterias lácticas, bacterias acéticas y levaduras, según el caso. Los gránulos de kéfir provenientes de diferentes orígenes tienen composición microbiológica diferente,³⁶ por lo que producen alimentos con distinta composición microbiológica.

Además, a lo largo de los sucesivos repiques (o subcultivos de los gránulos), la comunidad microbiana va modificando progresivamente su composición.³⁷ En este contexto, no es posible conocer *a priori* la identidad de los microorganismos presentes en un kéfir elaborado de forma casera o artesanal. Adicionalmente, es importante tener en cuenta que tanto el kéfir de leche como el kéfir de agua, debido a la presencia de levaduras, pueden contener del 0,5 % al 3 % de alcohol,^{35,38,39} por lo que su consumo estaría desaconsejado durante el embarazo, la lactancia y durante la infancia. La identidad de los microorganismos que integran un producto que se denomine “probiótico” es uno de los requisitos

necesarios para conocer de qué microorganismo se trata y, en función de esto, poder determinar qué estudios respaldan su capacidad probiótica. Sin embargo, el hecho de que alimentos fermentados con composición indefinida (como el kéfir, el chucrut o la kombucha) no puedan denominarse técnicamente “probióticos” no implica que no tengan potenciales efectos beneficiosos para la salud. Estos podrían, a lo sumo, inferirse a partir de estudios realizados con alimentos similares,³⁵ pero no evitaría que subsistieran las dudas acerca de la posibilidad de asignarles las mismas conclusiones acerca de su seguridad e inocuidad.

CONCLUSIÓN

La leche materna es el mejor alimento para el bebé, tanto por su composición nutricional como por el aporte de microorganismos que conformarán su microbiota. Estos cumplen un papel fundamental en la modulación de la respuesta inmune de la mucosa intestinal para el desarrollo de la tolerancia oral y en la prevención de enfermedades crónicas. La alimentación complementaria supone una disminución del flujo de microorganismos vivos para el intestino, especialmente, si se discontinúa la lactancia en forma temprana. El uso excesivo de antibióticos durante la primera infancia, así como el creciente número de nacimientos por cesárea, han redundado en una alteración de la abundancia y diversidad de la microbiota de los lactantes. Debido a esto, el ingreso de microorganismos con la alimentación podría ocupar, al menos, en forma temporaria, los nichos ecológicos intestinales y ejercer algunas de las funciones naturales de los miembros indígenas de la microbiota.

Tanto los probióticos como ciertos alimentos fermentados serían fuente de microorganismos seguros y de identidad conocida, con amplios beneficios locales (a nivel intestinal) y sistémicos. Los términos “probiótico” y “alimento fermentado” no siempre son intercambiables. Ciertos yogures y fórmulas infantiles poseen probióticos. En estos casos, es posible conocer la identidad microbiológica de estos productos. Tanto los microorganismos del yogur como los cultivos con estudios clínicos que demuestran su carácter probiótico presentes en yogures o fórmulas infantiles tienen estatus GRAS o QPF de seguridad. La identidad e inocuidad microbiológica es un factor importante para tener en cuenta por los profesionales de la salud al momento de hacer recomendaciones alimentarias para incorporar microorganismos vivos a la

alimentación complementaria durante la primera infancia. ■

REFERENCIAS

- García-Velasco JA, Menabrito M, Catalán IB. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. *Reprod Biomed Online*. 2017; 35(1):103-12.
- Kuperman AA, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: How bad is it? *BMC Med*. 2016; 14(1):91.
- Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017; 81(4):e00036-17.
- Doare KL, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front Immunol*. 2018; 9:361.
- Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(3):394-307.
- Arbolea S, Solís G, Fernández N, De los Reyes-Gavilán CG, et al. Facultative to strict anaerobes ratio in the preterm infant microbiota: A target for intervention? *Gut Microbes*. 2012; 3(6):583-8.
- Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: Implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016; 22(7):713-22.
- Reyman M, Van Houten MA, Van Baarle D, Bosch AA, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun*. 2019; 10(1):4997.
- Francino MP. Birth Mode-Related Differences in Gut Microbiota Colonization and Immune System Development. *Ann Nutr Metab*. 2018; 73(Suppl 3):12-6.
- Uberos J. Microbiota perinatal: Revisión de su importancia en la salud del recién nacido. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(3):e265-70.
- Reid G. Probiotics: Definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016; 30(1):17-25.
- Sanders ME, Benson A, Lebeer S, Merenstein DJ, et al. Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. *Curr Opin Biotechnol*. 2018; 49:207-16.
- Boix-Amorós A, Collado MC, Mira A. Relationship between milk microbiota, bacterial load, macronutrients, and human cells during lactation. *Front Microbiol*. 2016; 7:492.
- Logan AC, Katzman MA, Balanzá-Martínez V. Natural environments, ancestral diets, and microbial ecology: Is there a modern “paleo-deficit disorder”? Part II. *J Physiol Anthropol*. 2015; 34(1):9.
- Kramer A, Bekeschus S, Bröker BM, Schleibinger H, et al. Maintaining health by balancing microbial exposure and prevention of infection: The hygiene hypothesis versus the hypothesis of early immune challenge. *J Hosp Infect*. 2013; 83(Suppl 1):S29-34.
- Di Cagno R, Coda R, De Angelis M, Gobbetti M. Exploitation of vegetables and fruits through lactic acid fermentation. *Food Microbiol*. 2013; 33(1):1-10.
- Dimidi E, Cox SR, Rossi M, Whelan K. Fermented foods: Definitions and characteristics, impact on the gut microbiota and effects on gastrointestinal health and disease. *Nutrients*. 2019; 11(8):1806.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8):506-14.

19. Reid G, Gadir AA, Dhir R. Probiotics: Reiterating what they are and what they are not. *Front Microbiol.* 2019; 10:424.
20. Fenster K, Freeburg B, Hollard C, Wong C, et al. The production and delivery of probiotics: A review of a practical approach. *Microorganisms.* 2019; 7(3):83.
21. Vinderola G, Rivas M. Síndrome Urémico Hemolítico y yogur: entre la creencia popular y la evidencia científica. *Rev Chil Nutr.* 2020; 47(1):148-52.
22. Bortza G, Thomas H. Biotechnologies for inclusive development: Scaling up, knowledge intensity and empowerment (the case of the probiotic yoghurt 'yogurito' in argentina). *Innov Dev.* 2017; 7(1):37-61.
23. Vinderola CG, Reinheimer JA. Culture media for the enumeration of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus acidophilus* in the presence of yoghurt bacteria. *Int Dairy J.* 1999; 9(8):497-505.
24. Vinderola G, Reinheimer J, Salminen S. The enumeration of probiotic issues: From unavailable standardised culture media to a recommended procedure? *Int Dairy J.* 2019; 96:58-95.
25. Villena JC, Salva MS, Nuñez MS, Corzo J, et al. Probiotics for Everyone! The Novel Immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 and the Beginning of Social Probiotic Programs in Argentina. *Int J Biotechnol Wellness Ind.* 2012; 1(3):189-98.
26. Molin G. Probiotics in foods not containing milk or milk constituents, with special reference to *Lactobacillus plantarum* 299v. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(2 Suppl):S380-5.
27. McNaught CE, Woodcock NP, Anderson ADG, MacFie J. A prospective randomised trial of probiotics in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2005; 24(2):211-9.
28. Lang JM, Eisen JA, Zivkovic AM. The microbes we eat: Abundance and taxonomy of microbes consumed in a day's worth of meals for three diet types. *Peer J.* 2014; 2:e6590.
29. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr.* 2018; 107(6):927-37.
30. Green Corkins K, Shurley T. What's in the Bottle? A Review of Infant Formulas. *Nutr Clin Pract.* 2016; 31(6):723-9.
31. Sreeja V, Prajapati JB. Probiotic Formulations: Application and Status as Pharmaceuticals-A Review. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2013; 5(2):81-91.
32. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(3):495-506.
33. Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr.* 2014; 173(10):1327-37.
34. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2020; S0016-5085(20)34729-6.
35. Rosa DD, Dias MMS, Grześkowiak ŁM, Reis SA, et al. Milk kefir: Nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr Res Rev.* 2017; 30(1):82-96.
36. Plessas S, Nouska C, Mantzourani I, Kourkoutas Y, et al. Microbiological exploration of different types of Kefir grains. *Fermentation.* 2017; 3(1).
37. Gao W, Zhang L, Feng Z, Liu H, et al. Microbial diversity and stability during primary cultivation and subcultivation processes of Tibetan kefir. *Int J Food Sci Technol.* 2015; 50(6):1468-76.
38. Laureys D, De Vuyst L. Microbial species diversity, community dynamics, and metabolite kinetics of water kefir fermentation. *Appl Environ Microbiol.* 2014; 80(8):2564-72.
39. Laureys D, De Vuyst L. The water kefir grain inoculum determines the characteristics of the resulting water kefir fermentation process. *J Appl Microbiol.* 2017; 122(3):719-732.

Fermented foods and probiotics for children. The importance of knowing their microbiological differences

- a. Institute of Industrial Dairy Science (Instituto de Lactología Industrial, INLAIN, National Scientific and Technical Research Council [Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET], Universidad Nacional del Litoral [UNL]), Faculty of Chemical Engineering, Universidad Nacional del Litoral.
- b. Department of Mother and Child Health of Hospital Militar Central de Buenos Aires.

E-mail address:
Gabriel Vinderola, M.D.:
gvinde@fiq.unl.edu.ar

Funding:
Project PICT-2016-0256 (National Agency of Scientific and Technological Promotion [Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, ANPCyT]).
"Development of biological cultures from native strains: towards autonomy in the technological production of microorganisms of interest in foods for humans and animals," 2017-2020.

Conflict of interest:
GV is a principal investigator at the National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET) and an Associated Professor of the Microbiology Chair at the Faculty of Chemical Engineering (Facultad de Ingeniería Química, FIQ) of Universidad Nacional del Litoral (UNL). GPM is the principal investigator of several clinical studies sponsored by the pharmaceutical industry. Both authors have performed technological linkage tasks (technological services, project development, consultancy, and counseling) with several food industries. These activities are considered intellectually independent from scientific manuscript writing and had no effect on the contents of this study.

Received: 5-20-2020
Accepted: 7-30-2020

Gabriel Vinderola, M.D.^a and Gonzalo Pérez-Marc, M.D.^b

ABSTRACT

Breast milk provides microorganisms that colonize the gut and program the immune system to develop oral tolerance. Between the 6 months of exclusive breastfeeding and the recommended 2 years of prolonged breastfeeding, complementary feeding leads to a progressive reduction in the entry of live microorganisms into the gut ecosystem. This is because foods in general -unlike breast milk- are devoid of microorganisms or, if present, they are often inactivated during cooking. Fermented foods and probiotics could be a valuable nutritional strategy, as they would ensure the supply of live microorganisms in the face of a reduction or early cessation of breastfeeding. The terms "fermented foods" and "probiotics" are not synonymous. Microbiological identity, safety, and the existence of clinical efficacy studies supporting both are key to understand their differences and decide on an eventual dietary recommendation.

Key words: microbiota, immunity, yogurt, probiotics, fermented foods.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.56>

To cite: Vinderola C, Pérez-Marc G. Fermented foods and probiotics for children. The importance of knowing their microbiological differences. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):56-61.

Gut microbiota in the first 1000 days

A child's first 1000 days of life is the period between fertilization and the age of 2 years. Throughout this period (and even before), and during our lifetime, human physiology is affected by microorganisms in different manners. It is even possible that the sperm responsible for our origin interacted with bacteria while traveling through the vaginal canal, and that fertility had been conditioned by the microbiota present there.¹

The term "microbiota" refers to the set of microorganisms colonizing the body. The microbiota is mainly made up of bacteria, but it also includes a large amount of viruses, fungi, yeasts, protozoa, and archaea. The gut microbiota is the most studied community and the one with the greatest diversity and abundance of bacterial species. The term "microbiome" refers to the genes of the microorganisms found in the microbiota. Although the term "microbiota" encompasses "microbiome," only the former will be used in this article.

The microbiota is a "diffuse organ" inherited from the mother, the family setting, and the environment, which is established and becomes microbiologically mature during the first 2-3 years of life. In the context of a healthy and normal pregnancy,² microbial material (non-viable cells, cell walls, and deoxyribonucleic acid [DNA]) has been reported to be present in the placenta, amniotic fluid, fetal membranes, and fetal gastrointestinal tract. However, the main maternal microbial contribution to the baby's gut colonization takes place with the passage through the vaginal canal and

with breast milk. Other factors that complete the baby's gut colonization are the interaction with the family and the environment, as well as the type of feeding.³

Since breast milk is rich in nutrients, microorganisms, and oligosaccharides (formerly known as "bifidogenic factors"), it is the best possible nourishment for the development of gut microbiota and the gut immune maturation.⁴ The rapid establishment of a strictly anaerobic microbiota has important effects on the gut health due to the production of short-chain fatty acids; butyric acid is a major anti-inflammatory agent.⁵ Preterm birth, for example, causes a significant delay in the predominance of strict anaerobes.⁶ C-section birth and antibiotic use are associated with a higher prevalence, throughout childhood, of asthma, juvenile arthritis, inflammatory bowel disease, immune deficiency, overweight, obesity, allergies, eczema, and enteric and respiratory infections.⁷

The mechanisms that would account for such inflammatory and immune disorders are related to the gut aberrant colonization, where (instead of the usual and beneficial *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* or *Faecalibacterium prausnitzii*), proinflammatory microorganisms would prevail, including *Enterococcus faecalis*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter*, and *Methanobrevibacter smithii*.³ *Bifidobacterium* is the prevalent genus in a healthy baby's gut during the first year of life. Its gut colonization dynamics is affected in children born via by C-section since it becomes slower in the first months after birth.⁸ Such slowdown is critical in the development of the immune system, so a C-section birth would have an important impact on the predisposition to developing immune disorders.⁹ A recent publication in *Archivos Argentinos de Pediatría* highlights the importance of promoting breastfeeding, encouraging a rational antibiotic use in the perinatal period, and reducing the number of C-section births due to their clear effects on the newborn infant's microbiota.¹⁰

The nutritional concept of a daily microorganism dose

In 1907, immunologist and Nobel laureate Ilya Metchnikoff published a treatise on longevity, titled *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*. Based on a series of observations, he proposed that Bulgarian peasants, who used to consume copious amounts of fermented dairy products, lived long and healthy lives. He attributed such longevity to the benefits of yogurt bacteria.¹¹ This was the origin of the name

Lactobacillus bulgaricus, one of the two bacterial species found in yogurt.

A routine microorganism intake may provide multiple benefits, such as health maintenance and disease prevention.¹² Breast milk, which contains up to 10⁷ microorganisms per milliliter,¹³ is the first microorganism-rich food to which we are exposed. Due to cultural issues, there is a strong belief that consuming a relatively small number of pathogenic microorganisms, sometimes present in food, could cause infections of varying severity, but, in a way, there is still skepticism about the contrary: if consumed in adequate amounts, certain microorganisms may be highly beneficial for health.

Our ancestors' nutrition was rich in microorganisms. However, the urbanization of our eating habits has significantly reduced our daily exposure to microbial-rich foods.¹⁴ Such reduced exposure to microorganisms has been associated with the development of chronic conditions.¹⁵ Therefore, how can we make a generation who learned about the importance of hygiene and cleanliness, for whom the only good microorganism is the one that is dead, understand the relevance of their presence in our usual diet? One way may be to adapt the concept of Recommended Dietary Allowance (RDA), which is the average intake of a specific nutrient a healthy person should consume on a daily basis to maintain an adequate health. In this setting, we may refer to a "microorganism RDA", just as that of macronutrients, vitamins, and trace elements (<https://isapscience.org/rda-for-microbes/>). Thus, we may wonder: What foods may offer safe RDAs for microorganisms as part of a child's complementary feeding?

Fermented foods and probiotics

The terms "probiotic" and "fermented food" have been used interchangeably, especially in social media. This is incorrect and may lead to doubts or confusion among health care professionals (nutritionists, gastroenterologists, pediatricians, geriatricians, etc.) when making dietary recommendations about these products. Not all fermented foods are probiotics and not all probiotics are exclusively available in fermented foods.

Fermented foods are those obtained through a controlled development of microorganisms (bacteria, yeasts, fungi) and their enzymatic action on food substrate, thus transforming it into a product different from the source material.

Fermentation changes the rheological (viscosity) and sensory (smell, taste) properties of a product, improves the digestibility and bioavailability of some nutrients, extends its lifespan (due to the production of lactic acid), and may give certain health beneficial properties to food.^{16,17} Fermented foods may result from the fermentation of milk (yogurt, kefir), vegetables (sauerkraut, kimchi), cereals (beer, fermented oatmeal), and legumes or fruits (alcoholic beverages). The nutritional profile of fermented foods is highly diverse, and a comprehensive analysis is out of the scope of this study. From a microbiological perspective, fermentation may occur from microorganisms naturally present in the substrates to be fermented (sauerkraut, kimchi), through microbial consortia present in grains or “mothers” added to the substrate to be fermented (kefir, kombucha) or through selected microbial cultures (yogurt, cheese).

On their side, probiotics were defined by the World Health Organization in 2002 as “live microorganisms which, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host”. This definition was ratified by a group of experts of the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP)¹⁸ and introduced into the Argentine Food Code in 2011. The definition of “probiotic” involves three aspects: 1) the fact that it is a microorganism, or mix of microorganisms, with microbiological identity, i.e., having a known genus, species, and strain designation; 2) it is a live microorganism at the time of consumption; and 3) there is at least one clinical effectiveness study demonstrating its beneficial effects.¹⁹ Probiotics may be present in the form of dietary supplements (capsules, pills or aqueous suspensions) or introduced in foods, such as infant formulas, yogurts, fresh cheese or fruit juice.²⁰

Yogurt and yogurt with probiotics

Yogurt is the product of milk fermentation with two specific bacteria, known as *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus delbrueckii*, subsp. *bulgaricus*. They are responsible for partially fermenting lactose to acidify the milk. In general, yogurts are better tolerated than milk by subjects with lactose malabsorption or intolerance because part of the lactose is consumed during fermentation. In turn, an additional lactose hydrolysis takes place once the yogurt is consumed; lactose keeps on being hydrolyzed by the lactase enzyme released by lactic acid bacteria

when lysed by biliary fluids.

Anyway, there are industrial lactose-free yogurts for people with high lactose intolerance. It is even possible to make homemade yogurts based on lactose-free milk because lactic acid bacteria are capable of finding, in glucose and galactose (sugars from lactose hydrolysis in industrial lactose-free milk), the necessary sugars to perform fermentation. It is worth noting that, thanks to the pasteurization processes that milk undergoes before fermentation, yogurt is not a potential vehicle for the bacteria that causes hemolytic uremic syndrome.²¹

In some cases, yogurt’s microbiological composition may be enriched by adding probiotic bacteria, which are specific strains of the *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* genera; *L. casei*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus* or *B. lactis* are the most commonly used species. The microbial species used to make yogurt (or used as probiotics) have a Generally Recognized as Safe (GRAS) status according to the United States Food and Drug Administration (FDA) or a Qualified Presumption of Safety (QPS) status as per the European Food Safety Authority (EFSA).

An example of probiotic yogurt is that developed by the investigators of the Lactobacilli Reference Center (Centro de Referencia para Lactobacilos, CERELA), in Tucumán, and by different governmental institutions for use in a social program that started in the province of Tucumán and that has been implemented in schools across the Northwest region of Argentina (NOA) and several municipalities of Buenos Aires for more than a decade.²² This is an example of coincidence between the terms “fermented food” and “probiotic” because the product is the result of milk fermentation with *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, followed by the addition of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505, whose effectiveness has been, as applicable, studied in children for the prevention of respiratory tract infections, among other effects.

This is an example of those cases that adequately meet the definition of probiotic: there is a defined strain, it is possible to check its viability using specific culture media,^{23,24} and there is a clinical effectiveness study supporting its indication.²⁵ Since it is included in a yogurt, this product may be referred to as a “probiotic fermented food.” Another type of non-dairy probiotic fermented food is a product available in Nordic countries: fermented oatmeal containing

the *Lactobacillus plantarum* 299v probiotic strain,²⁶ which is then combined with different fruit pulps to make smoothies.²⁷

A study demonstrated that introducing yogurt to diet provided more than 1000 times more microorganisms than a diet with no fermented foods.²⁸ Probiotics may also be included in non-fermented foods,²⁹ such as certain infant formulas³⁰ or dietary supplements.³¹ In addition to *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, these also include other species, such as *Lactobacillus reuteri*, *Saccharomyces boulardii* or *Bacillus coagulans*. In relation to pediatric management, different probiotics have been developed that showed varying levels of effectiveness in the prevention of antibiotic-associated diarrhea³² and infantile colic.³³

International scientific societies have issued guidelines on the use of probiotics, like the World Gastroenterology Organization (<https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>), the European Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition, and more recently, the American Gastroenterological Association.³⁴

Fermented foods with undefined microbiota

Fermented foods, like milk kefir, water kefir, kombucha, sauerkraut or kimchi, are considered foods with an undefined consortium of microbes from a microbiological perspective because they are prepared from the spontaneous fermentation of the source material (with the bacteria and yeasts naturally present in the substrate) or, as in the case of kefir and kombucha, from a complex microbial community associated with kefir grains³⁵ or the kombucha “mother” (SCOBY).¹⁷ These fermented foods contain a varying number of species and strains of lactic acid bacteria, acetic acid bacteria, and yeasts, as applicable. Kefir grains from different sources have a different microbiological composition,³⁶ so they produce foods with a varying microbiological composition.

In addition, over the subsequent culture passages (or grain subcultures), the microbial community progressively changes its composition.³⁷ In this context, it is not possible to know in advance the microorganisms present in homemade kefir. In addition, it is worth considering that both milk kefir and water kefir may contain 0.5-3 % of alcohol due to the presence of yeasts,^{35,38,39} so their consumption is often

discouraged during pregnancy, breastfeeding, and childhood. The identity of microorganisms in a product presented as “probiotic” is one of the requirements to know which microorganism it contains and, based on this, determine which studies support its probiotic capability. However, the fact that fermented foods with an indefinite composition (like kefir, sauerkraut or kombucha) cannot be technically called “probiotics” does not mean that they lack potential beneficial effects for health. At most, such effects may be inferred from studies done in similar foods,³⁵ but this would not prevent the existence of doubts regarding the possibility of assigning them the same conclusions in terms of safety.

CONCLUSION

Breast milk is the best food for babies both due to its nutrient composition and the microorganisms it provides, which will make up the newborn infant’s microbiota. Microorganisms play a key role on the modulation of the gut mucosal immune response for the development of oral tolerance and chronic disease prevention. Complementary feeding entails a reduction in the flow of live microorganisms to the gut, especially if breastfeeding is discontinued early. An excessive antibiotic use during early childhood and the increasing number of C-section births have resulted in an alteration of microbiota abundance and diversity in infants. Because of this, the introduction of microorganisms in food may occupy, at least temporarily, the gut ecological niches and perform some natural functions of the microbiota indigenous members.

Both probiotics and fermented foods may be a source of safe and known microorganisms with great benefits at a local (gut) and systemic level. The terms “probiotic” and “fermented food” are not always interchangeable. Certain yogurts and infant formulas have probiotics. In these cases, it is possible to establish the microbiological identity of these products. Both yogurt microorganisms and cultures supported by clinical trials demonstrating their probiotic nature present in yogurt or infant formulas have a GRAS or QPS safety status. Microbiological identity and safety are important factors that health care professionals should take into account when making dietary recommendations for the introduction of live microorganisms to complementary feeding during early childhood.

REFERENCES

- García-Velasco JA, Menabrito M, Catalán IB. What fertility specialists should know about the vaginal microbiome: a review. *Reprod Biomed Online*. 2017; 35(1):103-12.
- Kuperman AA, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: How bad is it? *BMC Med*. 2016; 14(1):91.
- Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017; 81(4):e00036-17.
- Doare KL, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front Immunol*. 2018; 9:361.
- Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(3):394-307.
- Arbolea S, Solís G, Fernández N, De los Reyes-Gavilán CG, et al. Facultative to strict anaerobes ratio in the preterm infant microbiota: A target for intervention? *Gut Microbes*. 2012; 3(6):583-8.
- Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: Implications for health outcomes. *Nat Med*. 2016; 22(7):713-22.
- Reyman M, Van Houten MA, Van Baarle D, Bosch AA, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun*. 2019; 10(1):4997.
- Francino MP. Birth Mode-Related Differences in Gut Microbiota Colonization and Immune System Development. *Ann Nutr Metab*. 2018; 73(Suppl 3):12-6.
- Überos J. Microbiota perinatal: Revisión de su importancia en la salud del recién nacido. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(3):e265-70.
- Reid G. Probiotics: Definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016; 30(1):17-25.
- Sanders ME, Benson A, Lebeer S, Merenstein DJ, et al. Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. *Curr Opin Biotechnol*. 2018; 49:207-16.
- Boix-Amorós A, Collado MC, Mira A. Relationship between milk microbiota, bacterial load, macronutrients, and human cells during lactation. *Front Microbiol*. 2016; 7:492.
- Logan AC, Katzman MA, Balanzá-Martínez V. Natural environments, ancestral diets, and microbial ecology: Is there a modern "paleo-deficit disorder"? Part II. *J Physiol Anthropol*. 2015; 34(1):9.
- Kramer A, Bekeschus S, Bröker BM, Schleibinger H, et al. Maintaining health by balancing microbial exposure and prevention of infection: The hygiene hypothesis versus the hypothesis of early immune challenge. *J Hosp Infect*. 2013; 83(Suppl 1):S29-34.
- Di Cagno R, Coda R, De Angelis M, Gobbetti M. Exploitation of vegetables and fruits through lactic acid fermentation. *Food Microbiol*. 2013; 33(1):1-10.
- Dimidi E, Cox SR, Rossi M, Whelan K. Fermented foods: Definitions and characteristics, impact on the gut microbiota and effects on gastrointestinal health and disease. *Nutrients*. 2019; 11(8):1806.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8):506-14.
- Reid G, Gadir AA, Dhir R. Probiotics: Reiterating what they are and what they are not. *Front Microbiol*. 2019; 10:424.
- Fenster K, Freeburg B, Hollard C, Wong C, et al. The production and delivery of probiotics: A review of a practical approach. *Microorganisms*. 2019; 7(3):83.
- Vinderola G, Rivas M. Síndrome Urémico Hemolítico y yogur: entre la creencia popular y la evidencia científica. *Rev Chil Nutr*. 2020; 47(1):148-52.
- Bortza G, Thomas H. Biotechnologies for inclusive development: Scaling up, knowledge intensity and empowerment (the case of the probiotic yoghurt 'yogurito' in Argentina). *Innov Dev*. 2017; 7(1):37-61.
- Vinderola CG, Reinheimer JA. Culture media for the enumeration of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus acidophilus* in the presence of yoghurt bacteria. *Int Dairy J*. 1999; 9(8):497-505.
- Vinderola G, Reinheimer J, Salminen S. The enumeration of probiotic issues: From unavailable standardised culture media to a recommended procedure? *Int Dairy J*. 2019; 96:58-95.
- Villena JC, Salva MS, Nuñez MS, Corzo J, et al. Probiotics for Everyone! The Novel Immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 and the Beginning of Social Probiotic Programs in Argentina. *Int J Biotechnol Wellness Ind*. 2012; 1(3):189-98.
- Molin G. Probiotics in foods not containing milk or milk constituents, with special reference to *Lactobacillus plantarum* 299v. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(2 Suppl):S380-5.
- McNaught CE, Woodcock NP, Anderson ADG, MacFie J. A prospective randomised trial of probiotics in critically ill patients. *Clin Nutr*. 2005; 24(2):211-9.
- Lang JM, Eisen JA, Zivkovic AM. The microbes we eat: Abundance and taxonomy of microbes consumed in a day's worth of meals for three diet types. *Peer J*. 2014; 2:e6590.
- Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr*. 2018; 107(6):927-37.
- GreenCorkins K, Shurley T. What's in the Bottle? A Review of Infant Formulas. *Nutr Clin Pract*. 2016; 31(6):723-9.
- Sreeja V, Prajapati JB. Probiotic Formulations: Application and Status as Pharmaceuticals-A Review. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2013; 5(2):81-91.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(3):495-506.
- Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(10):1327-37.
- Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2020; S0016-5085(20)34729-6.
- Rosa DD, Dias MMS, Grześkowiak ŁM, Reis SA, et al. Milk kefir: Nutritional, microbiological and health benefits. *Nutr Res Rev*. 2017; 30(1):82-96.
- Plessas S, Nouska C, Mantzourani I, Kourkoutas Y, et al. Microbiological exploration of different types of Kefir grains. *Fermentation*. 2017; 3(1).
- Gao W, Zhang L, Feng Z, Liu H, et al. Microbial

- diversity and stability during primary cultivation and subcultivation processes of Tibetan kefir. *Int J Food Sci Technol.* 2015; 50(6):1468-76.
38. Laureys D, De Vuyst L. Microbial species diversity, community dynamics, and metabolite kinetics of water kefir fermentation. *Appl Environ Microbiol.* 2014; 80(8):2564-72.
39. Laureys D, De Vuyst L. The water kefir grain inoculum determines the characteristics of the resulting water kefir fermentation process. *J Appl Microbiol.* 2017; 122(3):719-732.

Hidratación en el síndrome urémico hemolítico

Hydration in hemolytic uremic syndrome

Dr. Manuel D. Bilkis^a y Dr. Pablo Bonany^b

RESUMEN

El síndrome urémico hemolítico asociado a diarrea es precedido por una gastroenteritis por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga. Se recomiendan medidas de sostén, especialmente, la restricción hídrica para evitar la sobrecarga cardiopulmonar. Sin embargo, la expansión de volumen con líquidos isotónicos, en el período prodromico o síndrome urémico hemolítico establecido, es segura y eficaz, reduce los requerimientos de diálisis, los días de internación y de terapia intensiva, los eventos neurológicos y la hiponatremia.

Por ello, se propone, bajo supervisión nefrológica y/o garantizando el acceso a un centro de alta complejidad a corto plazo, hidratar a todo paciente sin signos de sobrecarga cardiopulmonar, independientemente de su función renal, con expansión inicial de volumen. Luego, si se logra una diuresis adecuada, no dializarlo (excepto que presente un trastorno metabólico/electrolítico intratable médicamente) y continuar la hidratación con una solución isotónica de dextrosa al 5 % para una adecuada hidratación y diuresis.

Palabras clave: síndrome urémico hemolítico, deshidratación, fluidoterapia, líquidos extracelulares.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.62>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.62>

Cómo citar: Bilkis MD, Bonany P. Hidratación en el síndrome urémico hemolítico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):62-66.

- a. Departamento de Urgencias.
b. Servicio de Nefrología.
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Manuel D. Bilkis:
mbilkis@gmail.com

Financiación:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 19-7-2020
Aceptado: 15-9-2020

INTRODUCCIÓN

Las enterobacterias productoras de toxina Shiga, en especial la *E. coli* (*Shiga toxin-producing Escherichia coli*; STEC, por sus siglas en inglés), son las responsables de producir daño sistémico mediante microangiopatías trombóticas. Este compromiso puede afectar varios órganos, entre ellos, hígado, páncreas, piel, corazón, cerebro y, particularmente, los riñones. Sumado a la microangiopatía, la deshidratación y el menor flujo sanguíneo renal pueden empeorar el pronóstico de este cuadro, conocido

como síndrome urémico hemolítico (SUH).¹

El síndrome urémico hemolítico asociado a diarrea (SUHD+) se define por la presencia de un cuadro de gastroenteritis seguido por plaquetopenia (menos de 150 000 plaquetas por mm³), anemia hemolítica microangiopática (hematocrito menor del 30 %) e insuficiencia renal aguda con valores de creatinemia por encima del límite superior para la edad. El SUHD+ carece de un tratamiento específico. En gran parte del mundo, la *E. coli* O157: H7 es la principal causa de SUHD+.

Las medidas de sostén están recomendadas como terapéutica, dentro de las que se incluye, tradicionalmente, la restricción hidroelectrolítica para evitar la sobrecarga cardiopulmonar de líquidos en la etapa aguda.² Esta medida de restricción de volumen debería ser revisada por la correlación entre deshidratación, bajos aportes de líquidos isotónicos y mala evolución en el SUH.

Síndrome urémico hemolítico y deshidratación

La evolución desde la infección por STEC al SUH, que se da en un 10-15 % de los casos, era asumida como una fatalidad inmodificable. El SUH puede ser categorizado como oligoanúrico o no oligoanúrico. Los niños con SUH oligúricos, generalmente, requieren diálisis, tienen cursos más complicados y tienen mayor riesgo de secuelas crónicas. Sin embargo, se desconocía si los eventos que ocurrían temprano en las infecciones por STEC, en particular, la deshidratación y las medidas para expandir el volumen circulante, afectarían la probabilidad

de una evolución a la oligoanuria y la insuficiencia renal aguda del SUHD+.

J. A. Ake y col.,³ compararon, en forma retrospectiva, a 2 grupos de pacientes con SUHD+, uno oligoanúrico y otro no oligoanúrico, y observaron que el volumen y el contenido de sodio de los fluidos intravenosos administrados temprano en la enfermedad habían afectado el riesgo de desarrollar SUH oligoanúrico después de infecciones por *E. coli* O157: H7. Los pacientes con SUH oligoanúricos habían recibido menor aporte hídrico y de sodio al inicio de su enfermedad y habían presentado peores resultados evolutivos: mayor porcentaje de pacientes con necesidad de diálisis y de días de internación. Los autores propusieron que los pacientes con diarrea sanguinolenta (*bloody diarrhea*; *BD*, por sus siglas en inglés) por *STEC* se beneficiarían expandiendo el espacio intravascular con soluciones isotónicas a razón de 20 ml/kg más un mantenimiento endovenoso según necesidades basales, antes del diagnóstico y desarrollo de SUHD+.³ C. A. Gianantonio y col.,⁴ describieron un mejor pronóstico a largo plazo en pacientes con menor tiempo de oligoanuria inicial.

La deshidratación inicial en el SUHD+ predispone a mayor prevalencia de diálisis, como lo describieron Balestracci y col.,⁵ quienes revisaron los datos de 137 niños con SUH, que dividieron en dos grupos según su estado de hidratación al ingresar: normohidratados (n: 86) y deshidratados (n: 51). El grupo de pacientes deshidratados tuvo una mayor necesidad de diálisis (el 70,6 % versus el 40,7 %, $p = 0,0007$).⁵ Concluyeron que la deshidratación en el ingreso hospitalario podría representar un factor concomitante que agravara la enfermedad renal intrínseca en pacientes con SUHD+. Y, por lo tanto, recomendaron el reconocimiento temprano de los pacientes con riesgo de SUHD+ para garantizarles un buen estado de hidratación con líquidos isotónicos.

J. M. Ojeda y col.,⁶ estudiaron a 36 pacientes con SUHD+; 21 de ellos requirieron diálisis (el 58 %, intervalo de confianza -IC- del 95 %: de 40,8 a 75,8) y 13 (el 36,1 %; IC 95 %: de 19,0 a 53,1) no recuperaron por completo su función renal. En un modelo de análisis bivariado, solo fue un factor de riesgo significativo la deshidratación, definida como una pérdida de peso mayor del 5 % (*odds ratio* [OR] 5,3; IC 95 %: de 1,4 a 12,3; $p = 0,0220$). En un modelo multivariado (regresión de Cox), fue marginalmente significativa la deshidratación

(cociente de riesgo: 95,823; IC 95 %: de 93,175 a 109,948; $p = 0,085$). Los resultados obtenidos sugirieron que la deshidratación previa a la internación podía constituir un factor que incrementara el riesgo de presentar una recuperación incompleta de la función renal a largo plazo en niños que padecieron SUHD+.

En pacientes con SUHD+, Ardissino y col.,⁷ estudiaron en forma retrospectiva la presencia de factores asociados con diálisis y/o compromiso neurológico. Este grupo planteó que la hemoconcentración y la hipovolemia, asociados a deshidratación, podían ser responsables de isquemia más grave y daño de órganos tanto a corto como a largo plazo. Estos signos, al inicio de la enfermedad, deben considerarse factores de riesgo de evolución más grave. Por lo tanto, recomendaron que el estado de hidratación debía ser monitoreado de modo activo en pacientes con SUH y que la deshidratación debía ser corregida puntualmente.⁷

En un trabajo retrospectivo, multicéntrico y observacional, en nuestro medio, L. Alconcher y col.,⁸ hallaron una mortalidad en SUHD+ del 3 %, la cual estuvo relacionada estadísticamente con hiponatremia, hemoconcentración y/o compromiso del sistema nervioso central (SNC). Otros autores describieron combinaciones de exámenes complementarios iniciales en el SUHD+ que definían la deshidratación como predictora de mala evolución.⁸⁻¹²

Síndrome urémico hemolítico e hidratación

La presentación a la atención médica de un niño con sospecha o confirmación de infección por *STEC* pero antes de que ocurra el SUH es una oportunidad potencial para mitigar el curso de la insuficiencia renal posterior. Hickey y col.,¹³ estudiaron en forma prospectiva, multicéntrica y observacional los efectos de expandir con líquidos isotónicos en pacientes con diarrea por *STEC* previa al desarrollo del SUHD+. De los 50 participantes, el 68 % estaba oligoanúrico. Llamativamente, dentro del grupo de los que no recibieron líquidos intravenosos (no expandidos) en los primeros 4 días de enfermedad, la tasa de oligoanúricos fue del 84 %. Los investigadores plantearon que la expansión del volumen (EV) intravenoso era una intervención infrautilizada que podría disminuir la frecuencia de insuficiencia renal oligoanúrica en pacientes con riesgo de SUH.¹³

D. Loconsole y col.,¹⁴ realizaron un protocolo operativo para la *BD* en una población pediátrica

como una respuesta rápida a una amenaza para la salud representada por un exceso de casos pediátricos de SUHD+ en la región de Apulia (Italia) a partir de 2013. Los casos positivos para STEC recibieron una vigorosa EV. El 7,5 % desarrolló SUH, todos con evolución favorable.

R. McKee y col.,¹⁵ en un estudio multicéntrico en 38 hospitales pediátricos de EE. UU. y Canadá, estudiaron a 927 niños infectados por STEC; 41 (el 4,4 %) tenían SUH en el momento de la presentación; de los 886 restantes, 126 (el 14,2 %) desarrollaron SUH. Los predictores de SUH incluyeron una edad más joven (OR 0,77; IC 95 %: 0,69-0,85/año), recuento de leucocitos $\geq 13,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ (OR: 2,54; IC 95 %: 1,42, 4,54), hematocrito más alto (OR: 1,83; IC 95 %: 1,21, 2,77/aumento del 5 %) y creatinina sérica (OR: 10,82; IC 95 %: 1,49, 78,69/aumento de 1 mg/dl), recuento de plaquetas $< 250 \times 10^3/\mu\text{l}$ (OR: IC 95 %: 1,02, 3,60), menor sodio sérico (OR: 1,12; IC 95 %: 1,02, 1,23/1 mmol/l de disminución), y la administración de líquidos por vía intravenosa, que comenzó ≥ 4 días después del inicio de la diarrea (OR: 2,50; IC 95 %: 1,14, 5,46). Los factores de riesgo que identificaron destacaron la importancia de evitar la deshidratación mediante la EV temprana en la BD y realizar un estrecho seguimiento clínico y de laboratorio.

G. Ardissino y col.,¹⁶ hidrataron a los pacientes con líquidos isotónicos al debut del SUHD+ hasta conseguir un peso un 10 % por encima del de referencia de normohidratación. El objetivo era restaurar el volumen circulante y reducir el daño renal por isquemia o hipoxia. Los resultados a corto y largo plazo de estos pacientes se compararon con un grupo de pacientes históricos en los que la terapéutica indicada era la restricción de líquidos. Los pacientes tuvieron resultados significativamente mejores a corto plazo, con una menor tasa de afectación del SNC (el 7,9 % vs. el 23,7 %, $p = 0,06$), menor necesidad de diálisis (el 26,3 % vs. el 57,9 %, $p = 0,01$) o días de cuidados intensivos (2,0 vs. 8,5 días, $p = 0,02$), y necesitaron menos días de hospitalización (9,0 vs. 12,0 días, $p = 0,03$). A largo plazo, los resultados también fueron significativamente mejores en términos de secuelas renales y extrarenales (el 13,2 % vs. el 39,5 %, $p = 0,01$). Así, este grupo concluyó que los pacientes con SUHD+ obtuvieron un gran beneficio de la EV temprana. Y sugirieron que las infusiones de líquidos tempranas y generosas podían reducir la formación de trombos y daño a los órganos isquémicos, lo que tendría efectos positivos en la enfermedad a corto y largo plazo.¹⁶

En pacientes adultos, se estudió un brote epidémico de SUHD+ en que se utilizó la EV como estrategia temprana previa al desarrollo del cuadro, en el que necesitaron diálisis el 30 % de los casos (5/15),¹⁷ que fue menor que el 54 % (160/298) de otro brote en el que no usaron EV.¹⁸

Recientemente, en el *Pediatric Nephrology*,¹⁹ se publicó un trabajo retrospectivo nuestro en el que se analizaron treinta y cinco pacientes con SUHD+; 16 recibieron EV con líquidos isotónicos y 19 fueron pacientes que recibieron tratamiento convencional con restricción de fluidos (RF). Ninguno de los grupos presentó evidencia de sobrecarga hídrica al ingresar o durante el tratamiento. Se halló que solo el 12,5 % de los pacientes del grupo de EV tuvo requerimiento de terapia de reemplazo contra el 47,4 % del grupo de RF. Además, la EV corrigió la hiponatremia inicial, y el sodio sérico se mantuvo dentro de los rangos normales.

Con respecto a las complicaciones neurológicas y la mortalidad, se encontró menos o ningún evento en el grupo de EV, aunque no mostraron diferencias estadísticas, probablemente, relacionado con el tamaño pequeño de la muestra.¹⁹ Por ello, se propone, inicialmente, bajo control nefrológico y/o, garantizándose el acceso a un centro de alta complejidad a corto plazo, hidratar a todo paciente con SUHD+ sin signos de sobrecarga de líquidos, independientemente del estado de la función renal, infundiendo solución salina al 0,9 % a razón de 10 ml/kg/hora durante tres horas. Luego, si se logra una diuresis superior a 0,5 ml/kg/hora, no dializarlo (excepto que presente un trastorno metabólico o electrolítico intratable médicamente) y continuar la hidratación dependiendo de las necesidades del paciente, con una solución salina isotónica de dextrosa al 5 % durante 48 horas, con el objetivo de mantener una adecuada hidratación y diuresis (Tabla 1).

Expansión de volumen en el síndrome urémico hemolítico

C. Ahn y col.,²⁰⁻²² abogan por la EV en la fase de BD por enterobacterias productoras de toxina Shiga, primero con una expansión a razón de 20 ml/kg de solución fisiológica al 0,9 % y luego líquidos de mantenimiento con potasio, si este es normal o bajo. Se continúa esta conducta hasta la mejoría de los síntomas o el mantenimiento de las plaquetas por encima de $150\,000/\text{mm}^3$. Se requieren controles diarios de hemograma con recuento plaquetario, electrolitos, uremia y creatininemia.

TABLA 1. Protocolo de expansión de volumen

- 1) Criterios de inclusión: cada paciente con diagnóstico de SUHD+, normotenso, con una silueta cardíaca normal en radiografía de tórax y sin signos de sobrecarga de líquidos, independientemente de su función renal.
- 2) Dosis: infusión de 10 ml/kg/hora de solución de ClNa al 0,9 % durante un período de tres horas. Posteriormente, si el paciente logró una diuresis superior a 0,5 ml/kg/hora, el tratamiento debe continuar con una solución salina isotónica (130-154 mEq/l) en dextrosa al 5 % según necesidades basales de acuerdo con la fórmula de Holliday y Segar: de 0-10 kg, 100 ml/kg/día; de 10 a 20 kg, 50 ml/kg/día, y más de 20 kg, 20 ml/kg/día.

S. Grisaru y col.,²³ realizaron una revisión y metaanálisis acerca de la administración de líquidos endovenosos, estado de hidratación y evolución previa al desarrollo de SUHD+. Hallaron que un valor de hematocrito superior al 23 % como medida del estado de deshidratación en la presentación con SUH se asoció con el desarrollo de SUH oligoanúrico (OR 2,38 [IC 95 %: 1,30-4,35]; I2 = 2 %), necesidad de terapia de reemplazo renal (OR 1,90 [IC 95 %: 1,25-2,90]; I2 = 17 %) y muerte (OR 5,13 [IC 95 %: 1,50-17,57]; I2 = 55 %). La administración de líquidos endovenosos hasta el día del diagnóstico de SUH se asoció con una disminución del riesgo de insuficiencia renal y diálisis (OR 0,26 [IC 95 %: 0,11-0,60]).²³

Síndrome urémico hemolítico asociado a diarrea e hiponatremia

La hiponatremia es una presentación inicial común de pacientes con diagnóstico de SUHD+ (entre el 30 % y el 50 % de los casos, según las series). Dos condiciones concomitantes son su raíz fisiopatológica. Primero, un fuerte estímulo no osmótico a la hormona antidiurética, como consecuencia de la deshidratación, vómitos, anemia, inflamación intestinal y dolor abdominal; y, segundo, los intentos de hidratar a los pacientes mediante la administración oral de soluciones hipotónicas durante el período prodrómico, que es prolongado y progresivo. La hiponatremia está relacionada con complicaciones del SNC, como convulsiones y encefalopatía, y también es un fuerte predictor del riesgo de muerte en pacientes con SUHD+.²⁴⁻²⁷

En nuestra investigación, la hiponatremia inicial se corrigió en 24 horas, y la natremia se mantuvo dentro de los rangos normales en el grupo de EV. Después de 48 horas, el número de pacientes con hiponatremia fue estadística y significativamente mayor en el grupo de RF (p = 0,014).¹⁹

CONCLUSIONES

La EV con líquidos isotónicos en los pacientes con diarrea por enterobacterias productoras de toxinas Shiga y al momento del diagnóstico de SUH establecido, es segura y eficaz. Mejora y mitiga la evolución del SUH. ■

REFERENCIAS

1. Gianantonio C, Vitacco M, Mendilaharsu F, Ruty A, et al. The hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr*. 1964; 64(4):478-91.
2. Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014; 7:231-9.
3. AkeJA, JelacicS, CiolMA, WatkinsSL, et al. Relative nephroprotection during Escherichia coli O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. *Pediatrics*. 2005; 115(6):e673-80.
4. Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F, Gallo G. The hemolytic-uremic syndrome. Renal status o/76 patients at long-term follow-up. *J Pediatr*. 1968; 72(6):757-65.
5. Balestracci A, Martín SM, Toledo I, Alvarado C, et al. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(8):1407-10.
6. Ojeda JM, Kohout I, Cuestas E. La deshidratación al ingreso es un factor de riesgo para la recuperación incompleta de la función renal en niños con síndrome urémico hemolítico. *Nefrología*. 2013; 33(3):372-6.
7. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Civitillo CF, et al. Hemocentration: a major risk factor for neurological involvement in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30(2):345-52.
8. Alconcher LF, Coccia PA, Suarez ADC, Monteverde ML, et al. Hyponatremia: a new predictor of mortality in patients with Shiga toxin-producing Escherichia coli hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33(10):1791-8.
9. Ardissino G, Tel F, Testa S, Paglialonga F, et al. A simple prognostic index for Shigatoxin-related hemolytic uremic syndrome at onset: data from the ItalKid-HUS network. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(11):1667-74.
10. Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, Martín SM, et al. Comment to: "A simple prognostic index for Shigatoxin-related hemolytic uremic syndrome at onset: data from the ItalKid-HUS network" by Ardissino et al. *Eur J Pediatr*. 2018 Aug 10. doi: 10.1007/s00431-018-3198-7. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(12):1869-70.
11. Keenswijk W, Vanmassenhove J, Raes A, Dhont E, et al. Blood urea nitrogen to serum creatinine ratio is an accurate predictor of outcome in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome, a preliminary study. *Eur J Pediatr*. 2017; 176(3):355-60.
12. Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, Martín SM, et al. Blood urea nitrogen to serum creatinine ratio as a prognostic factor in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a validation study. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(1):63-8.
13. Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, Miyashita Y, et al. Early Volume Expansion During Diarrhea and Relative Nephroprotection During Subsequent Hemolytic Uremic Syndrome.

- Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011; 165(10):884-9.
14. Loconsole D, Giordano M, Laforgia N, Torres D, et al. Case-management protocol for bloody diarrhea as a model to reduce the clinical impact of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections experience from Southern Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 39(3):539-47.
 15. McKee R, Schnadow D, Tarr P, Xie J, et al. Predicting Hemolytic Uremic Syndrome and renal replacement therapy in Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* Infected children. *Clin Infect Dis.* 2020; 70(8):1643-51.
 16. Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S, et al. Early Volume Expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics.* 2016; 137(1):e20152153.
 17. Sanders T, Ellis G, Castrovinci P, Deiss R, et al. 1098. Clinical Features and Outcomes of United States Marine Corps Recruits Hospitalized With Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection and Hemolytic-Uremic Syndrome. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5(Suppl 1):S329-30.
 18. Menne J, Nistchke M, Stinngel R, Abu-Tair M, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ.* 2012; 345:e4565.
 19. Bonany P, Bilkis MD, Iglesias G, Braun A, et al. Fluid restriction versus volume expansion in children with diarrhea-associated HUS: a retrospective observational study. *Pediatr Nephrol.* 2020 Jul17. [Online ahead of print].
 20. Ahn CK, Holt N, Tarr P. Shiga-Toxin Producing *Escherichia coli* and the Hemolytic Uremic Syndrome: What Have We Learned in the Past 25 Years? *Adv Exp Med Biol.* 2009; 634:1-17.
 21. Holtz R, Neill M, Tarr P. Acute Bloody Diarrhea: A Medical Emergency for Patients of All Ages. *Gastroenterology.* 2009; 136(6):1887-98.
 22. Davis TK, McKee R, Schnadow D, Tarr P. Treatment of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2013; 27(3):577-97.
 23. Grisaru S, Xie J, Samuel S, Hartling L, et al. Associations Between Hydration Status, Intravenous Fluid Administration, and Outcomes of Patients Infected With Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(1):68-76.
 24. Freedman S, Grisaru S, Xie J, Samuel S, et al. Management of Shiga toxin producing *Escherichia coli*-infected children: A multi-national, multi-specialty survey. *J Paediatr Child Health.* 2018; 54(4):390-7.
 25. Bilkis MD, Montero D, Vicente F, Cheistwer A. Hidratación endovenosa en la práctica clínica. Nuevos enfoques terapéuticos para la gastroenteritis aguda. *Arch Argent Pediatr.* 2007; 105(5):436-43.
 26. Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, Leu MG, et al. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics.* 2018; 142(6):e20183083.
 27. Kamioka I, Yoshiya K, Satomura K, Kaito H, et al. Risk factors for developing severe clinical course in HUS patients: a national survey in Japan. *Pediatr Int.* 2008, 50(4):441-6.

Artículos seleccionados

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

N ENG J MED. 2020 Jul 2;383(1):49-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1915075

Puntaje del Apgar y riesgo de muerte neonatal en recién nacidos prematuros (*Cnattingius S, et al. Apgar score and risk of neonatal death among preterm infants*)

Comentario: Dr. José M. Ceriani Cernadas. Editor *Archivos Argentinos de Pediatría*.

JAMA Pediatr. 2020 May 13. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1892.

Cierre de escuelas durante la pandemia de la enfermedad coronavirus 2019 (COVID). ¿Una intervención eficaz a nivel mundial? (*Esposito S, et al. School closure during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an effective intervention at the global level?*)

Comentario: Dra. María Elina Serra. FUNDASAMIN-Fundación para la Salud Materno Infantil. Ciudad de Buenos Aires.

Arch Dis Child. 2020; 105: 253-9. doi:10.1136/archdischild-2019-317561.

Oro líquido: costo-efectividad de los métodos de recolección de muestras de orina para niños pequeños precontinentes (*Kaufman J, et al. Liquid gold: the cost-effectiveness of urine sample collection methods for young precontinent children*)

Comentario: Dr. Gustavo Pereira. Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan. Ciudad de Buenos Aires.

Pediatrics. October 2020;146 (4) e20201798; DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2020-1798

Seguimiento de potenciales epidemias de COVID-19 por las visitas de urgencia de casos con síntomas tipo influenza (*Muchmore B, et al. Tracking potential COVID-19 outbreaks with influenza-like symptoms urgent care visits*)

Comentario: Dr. Norberto Giglio. Subcomisión de Investigación SAP. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Ciudad de Buenos Aires.

Pediatrics. October 2020;146 (4):e2020005637

Resultados de las díadas de madres-recién nacidos después del SARS-CoV-2 materno (*Verma S, et al. Outcomes of maternal-newborn dyads after maternal SARS-CoV-2*)

Comentario: Dr. José M. Ceriani Cernadas. Editor *Archivos Argentinos de Pediatría*.

Hydration in hemolytic uremic syndrome

Manuel D. Bilkis, M.D.^a and Pablo Bonany, M.D.^b

ABSTRACT

Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome is preceded by gastroenteritis due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. Support measures are recommended, specifically, fluid restriction to avoid cardiopulmonary overload. However, in the prodromal period or with established hemolytic uremic syndrome, volume expansion with isotonic fluids is safe and effective, and reduces the need for dialysis, the length of hospital and intensive care stay, neurological events, and hyponatremia. Therefore, when nephrological monitoring is available and/or short-term access to a tertiary care hospital is guaranteed, it is suggested to hydrate patients with no signs of cardiopulmonary overload, regardless of their renal function, with initial volume expansion. Afterwards, if an adequate urine output is achieved, the patient should not be dialyzed (except if they have a medically intractable metabolic/electrolyte disorder) and hydration should be continued with an isotonic solution containing 5 % dextrose for adequate hydration and urine output.

Key words: hemolytic uremic syndrome, dehydration, fluid therapy, extracellular fluids.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.62>

To cite: Bilkis MD, Bonany P. Hydration in hemolytic uremic syndrome. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):62-66.

microangiopathic hemolytic anemia (hematocrit below 30 %), and acute renal failure with blood creatinine levels above the upper limit for age. D+HUS has no specific treatment. In much of the world, *E. coli* O157: H7 is the major cause of D+HUS.

Support measures are recommended for treatment, which traditionally include fluid restriction to avoid cardiopulmonary fluid overload in the acute phase.² This volume restriction measure should be reviewed considering the correlation between dehydration, low isotonic fluid intake, and poor course in HUS.

Hemolytic uremic syndrome and dehydration

The progression from STEC infection to HUS, which occurs in 10-15 % of cases, used to be assumed as an unavoidable fatality. HUS can be categorized as either oligoanuric or non-oligoanuric. Children with oligoanuric HUS generally require dialysis, have more complicated courses, and have a higher risk for chronic sequelae. However, it was not known whether the events that occurred early in STEC infections, particularly dehydration and measures to expand circulating volume, affected the likelihood of experiencing oligoanuria and acute renal failure in D+HUS.

J. A. Ake et al.³ retrospectively compared 2 groups of patients with D+HUS, an oligoanuric group and a non-oligoanuric group, and observed that the volume and sodium content of intravenous fluids administered early in illness had affected the risk for developing oligoanuric HUS after *E. coli* O157:H7 infections. Patients with oligoanuric HUS had received less fluid volumes and sodium at the beginning of the disease and had a

INTRODUCTION

Shiga toxin-producing *Enterobacteriaceae*, especially Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC), are responsible for causing systemic damage through thrombotic microangiopathies. This may affect several organs, such as the liver, pancreas, skin, heart, brain, and particularly the kidneys. In addition to microangiopathy, dehydration and lower renal blood flow may worsen prognosis in this condition known as hemolytic uremic syndrome (HUS).¹

Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome (D+HUS) is defined as the presence of gastroenteritis followed by thrombocytopenia (less than 150 000 platelets/mm³),

- a. Emergency Department.
- b. Department of Nephrology. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Manuel D. Bilkis, M.D.:
mbilkis@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 7-19-2020
Accepted: 9-15-2020

poorer course: a greater percentage of patients who required dialysis and a longer length of stay in the hospital. The authors proposed that patients with bloody diarrhea (BD) due to STEC would benefit from intravascular volume expansion with isotonic solutions at 20 mL/kg plus intravenous maintenance according to basal requirements, before D+HUS is diagnosed and develops.³ C. A. Gianantonio et al.⁴ described a better long-term prognosis in patients with shorter initial oligoanuria.

Initial dehydration in D+HUS is a predisposing factor for an increased prevalence of dialysis, as described by Balestracci et al.,⁵ who reviewed the data of 137 children with HUS and divided them into two groups according to their hydration status at admission: normally hydrated (n: 86) and dehydrated (n: 51). The dehydrated group had a higher need for dialysis (70.6 % versus 40.7 %, $p = 0.0007$).⁵ They concluded that dehydration at hospital admission might represent a concomitant factor aggravating the intrinsic renal disease in D+HUS patients. Therefore, they encouraged the early recognition of patients at risk of D+HUS to guarantee a well-hydrated status with isotonic fluids.

J. M. Ojeda et al.⁶ studied 36 patients with D+HUS; 21 of them required dialysis (58 %; 95 % confidence interval [CI]: 40.8-75.8) and 13 (36.1 %; 95 % CI: 19.0-53.1) did not attain a complete recovery of renal function. In a model of bivariate analysis, the only significant risk factor was dehydration, defined as the loss of more than 5 % of body weight (odds ratio [OR]: 5.3; 95 % CI: 1.4-12.3; $p = 0.0220$). In a multivariate model (Cox regression), dehydration was marginally significant (hazard ratio: 95.823; 95 % CI: 93.175-109.948; $p = 0.085$). Results suggested that dehydration before hospital admission might increase the risk for an incomplete recovery of renal function in the long term in children who had D+HUS.

In patients with D+HUS, Ardissino et al.⁷ retrospectively analyzed the presence of factors associated with dialysis and/or neurological involvement. This group proposed that hemoconcentration and hypovolemia, associated with dehydration, may be responsible for more severe ischemia and organ damage both in the short and long term. At disease onset, these signs should be considered risk factors for a more severe course. Therefore, they recommended that hydration status should be actively monitored in HUS patients and that dehydration should be

promptly corrected.⁷

In a retrospective, multicenter, observational study from our setting, L. Alconcher et al.⁸ reported a mortality rate of 3 % in D+HUS, which was statistically related to hyponatremia, hemoconcentration, and/or central nervous system (CNS) involvement. Other authors described combinations of initial ancillary tests in D+HUS which determined that dehydration was a predictor of poor course.⁸⁻¹²

Hemolytic uremic syndrome and hydration

The search of medical care for children with a suspected or confirmed STEC infection before HUS occurs is a potential opportunity to mitigate subsequent renal failure. Hickey et al.¹³ conducted a prospective, multicenter, observational study on the effects of isotonic volume expansion in patients with diarrhea due to STEC before developing D+HUS. Out of 50 participants, 68 % were oligoanuric. It is striking that, in the group of patients who did not receive intravenous fluids (without expansion), in the first 4 days of illness, the oligoanuric rate was 84 %. The researchers suggested that intravenous volume expansion (VE) was an underused intervention that could decrease the frequency of oligoanuric renal failure in patients at risk of HUS.¹³

D. Loconsole et al.¹⁴ established an operating protocol for BD in a pediatric population as a rapid response to a public health threat represented by an excess of pediatric D+HUS cases in the Apulia region (Italy) starting from 2013. Positive STEC cases underwent vigorous VE. Of them, 7.5 % evolved into HUS, all with favorable outcome.

In a multicenter study conducted in 38 children's hospitals from the United States and Canada, R. McKee et al.¹⁵ studied 927 STEC-infected children; 41 (4.4 %) had HUS at presentation; of the remaining 886, 126 (14.2 %) developed HUS. Predictors of HUS included younger age (OR: 0.77; 95 % CI: 0.69-0.85/year), leukocyte count $\geq 13.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (OR: 2.54; 95 % CI: 1.42, 4.54), higher hematocrit (OR: 1.83; 95 % CI: 1.21, 2.77/5 % increase), higher serum creatinine (OR: 10.82; 95 % CI: 1.49, 78.69/1 mg/dL increase), platelet count $< 250 \times 10^3/\mu\text{L}$ (OR: 1.92; 95 % CI: 1.02, 3.60), lower serum sodium (OR: 1.12; 95 % CI: 1.02, 1.23/1 mmol/L decrease), and intravenous fluid administration initiated ≥ 4 days following diarrhea onset (OR: 2.50; 95 % CI: 1.14, 5.46). The identified risk factors highlighted the importance

of avoiding dehydration through early VE in BD and performing close clinical and laboratory monitoring.

G. Ardissino et al.¹⁶ hydrated patients with isotonic solutions at D+HUS onset until reaching a weight 10 % greater than the reference working weight. The objective was to restore circulating volume and reduce ischemic or hypoxic tissue damage. The short- and long-term outcomes of these patients were compared with a group of historical patients, from a period when the indicated treatment was fluid restriction. Patients had significantly better short-term outcomes with a lower rate of CNS involvement (7.9 % versus 23.7 %, $p = 0.06$), had less need for dialysis (26.3 % versus 57.9 %, $p = 0.01$) or a shorter length of stay at the intensive care unit (2.0 versus 8.5 days, $p = 0.02$), and needed fewer days of hospitalization (9.0 versus 12.0 days, $p = 0.03$). Long-term outcomes were also significantly better in terms of renal and extrarenal sequelae (13.2 % versus 39.5 %, $p = 0.01$). In this way, this group concluded that patients with D+HUS had great benefit from early VE. They also suggested that early and generous fluid infusions may reduce thrombus formation and ischemic organ damage, thus having positive effects on both short- and long-term disease outcomes.¹⁶

In adults, an outbreak of D+HUS was studied, for which VE was used as an early strategy before the clinical manifestation of the disease, and 30 % of cases required dialysis (5/15),¹⁷ which was lower than the 54 % (160/298) observed in another outbreak where VE was not used.¹⁸

Recently, the *Pediatric Nephrology*¹⁹ published a retrospective study that we conducted, in which 35 D+HUS patients were analyzed: 16 received VE with isotonic fluids and 19 were patients who received conventional fluid restriction (FR). Neither group presented evidence of fluid overload upon admission or during treatment. Only 12.5 % of patients in the VE group required replacement therapy versus 47.4 % in the FR group. In addition, VE corrected initial hyponatremia, and serum sodium was maintained within normal ranges

Regarding neurological complications and mortality, fewer or no events were observed in the VE group, although they did not show statistical differences, which is probably related to the small size of the sample.¹⁹ For this reason, when nephrological monitoring is available and/or short-term access to a tertiary care hospital is guaranteed, it is suggested to initially hydrate

D+HUS patients with no signs of fluid overload, regardless of the status of their renal function, by infusing a 0.9 % saline solution at 10 mL/kg/h over a 3-hour period. Afterwards, if urine output is higher than 0.5 mL/kg/h, the patient should not be dialyzed (except if they have a medically intractable metabolic or electrolyte disorder) and hydration should be continued, according to their needs, with an isotonic saline solution containing 5 % dextrose for 48 hours, in order to maintain an adequate hydration and urine output (Table 1).

Volume expansion in hemolytic uremic syndrome

C. Ahn et al.²⁰⁻²² advocate for VE in the BD stage due to Shiga toxin-producing *Enterobacteriaceae*: first with a 0.9 % saline solution expansion at 20 mL/kg and then with maintenance fluids with potassium if its concentration is normal or low. This therapy is continued until symptoms improve or platelets are maintained above 150 000/mm³. A daily blood count monitoring is required, including platelet count, electrolytes, blood urea, and blood creatinine.

S. Grisaru et al.²³ conducted a review and meta-analysis on intravenous fluid administration, hydration status, and progression before developing D+HUS. They found that a hematocrit value greater than 23 % as a measure of dehydration status at presentation with HUS was associated with the development of oligoanuric HUS (OR: 2.38 [95 % CI: 1.30-4.35]; $I^2 = 2$ %), need for renal replacement therapy (OR: 1.90 [95 % CI: 1.25-2.90]; $I^2 = 17$ %), and death (OR: 5.13 [95 % CI: 1.50-17.57]; $I^2 = 55$ %). Intravenous fluid administration up to the day of HUS diagnosis was associated with a decreased risk for renal failure and dialysis (OR: 0.26 [95 % CI: 0.11-0.60]).²³

Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome and hyponatremia

Hyponatremia is a common initial presentation in patients diagnosed with D+HUS (between 30 % and 50 % of cases, according to published series). Two concomitant conditions are its pathophysiological root. First, a strong non-osmotic stimulus to antidiuretic hormone, as a consequence of dehydration, vomiting, anemia, intestinal inflammation, and abdominal pain; and second, the attempts to hydrate patients by oral administration of hypotonic solutions during the prolonged and progressive prodromal period. Hyponatremia is related to CNS complications, such as seizures and encephalopathy, and is

TABLE 1. Volume expansion protocol

- 1) Inclusion criteria: every patient diagnosed with D+HUS, who is normotensive, with a normal cardiac silhouette on chest X-ray and no signs of fluid overload, regardless of their renal function.
- 2) Dose: infusion of a 0.9 % NaCl solution at 10 mL/kg/h over a 3-hour period.
Afterwards, if the patient achieved a urine output higher than 0.5 mL/kg/h, treatment should be continued with an isotonic saline solution (130-154 mEq/L) containing 5 % dextrose according to basal requirements, as per the Holliday-Segar formula: 0-10 kg, 100 mL/kg/day; 10-20 kg, 50 mL/kg/day; and more than 20 kg, 20 mL/kg/day.

also a strong predictor of death risk in D+HUS patients.²⁴⁻²⁷

In our study, the initial hyponatremia was corrected in 24 hours, and blood sodium was kept within normal ranges in the VE group. After 48 hours, the number of patients with hyponatremia was statistically and significantly higher in the FR group ($p = 0.014$).¹⁹

CONCLUSIONS

VE with isotonic fluids is safe and effective in patients with diarrhea due to Shiga toxin-producing *Enterobacteriaceae* and once the HUS diagnosis is established. It improves and mitigates HUS progression. ■

REFERENCES

1. Gianantonio C, Vitacco M, Mendilaharsu F, Ruty A, et al. The hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr*. 1964; 64(4): 478-91.
2. Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014; 7:231-9.
3. Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, Watkins SL, et al. Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. *Pediatrics*. 2005; 115(6):e673-80.
4. Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F, Gallo G. The hemolytic-uremic syndrome. Renal status of 76 patients at long-term follow-up. *J Pediatr*. 1968; 72(6):757-65.
5. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, et al. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(8):1407-10.
6. Ojeda JM, Kohout I, Cuestas E. La deshidratación al ingreso es un factor de riesgo para la recuperación incompleta de la función renal en niños con síndrome urémico hemolítico. *Nefrología*. 2013; 33(3):372-6.
7. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Civitillo CF, et al. Hemoconcentration: a major risk factor for neurological involvement in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30(2):345-52.
8. Alconcher LF, Coccia PA, Suarez ADC, Monteverde ML, et al. Hyponatremia: a new predictor of mortality in patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33(10):1791-8.
9. Ardissino G, Tel F, Testa S, Paglialonga F, et al. A simple prognostic index for Shigatoxin-related hemolytic uremic syndrome at onset: data from the ItalKid-HUS network. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(11):1667-74.
10. Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, Martin SM, et al. Comment to: "A simple prognostic index for Shigatoxin-related hemolytic uremic syndrome at onset: data from the ItalKid-HUS network" by Ardissino et al. *Eur J Pediatr*. 2018 Aug 10. doi: 10.1007/s00431-018-3198-7. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(12):1869-70.
11. Keenswijk W, Vanmassenhove J, Raes A, Dhont E, et al. Blood urea nitrogen to serum creatinine ratio is an accurate predictor of outcome in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome, a preliminary study. *Eur J Pediatr*. 2017; 176(3):355-60.
12. Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, Martin SM, et al. Blood urea nitrogen to serum creatinine ratio as a prognostic factor in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a validation study. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(1):63-8.
13. Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, Miyashita Y, et al. Early Volume Expansion During Diarrhea and Relative Nephroprotection During Subsequent Hemolytic Uremic Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011; 165(10):884-9.
14. Loconsole D, Giordano M, Laforgia N, Torres D, et al. Case-management protocol for bloody diarrhea as a model to reduce the clinical impact of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections: experience from Southern Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(3):539-47.
15. McKee R, Schnadower D, Tarr P, Xie J, et al. Predicting Hemolytic Uremic Syndrome and renal replacement therapy in Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* Infected children. *Clin Infect Dis*. 2020; 70(8):1643-51.
16. Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S, et al. Early Volume Expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics*. 2016; 137(1):e20152153.
17. Sanders T, Ellis G, Castrovinci P, Deiss R, et al. 1098. Clinical Features and Outcomes of United States Marine Corps Recruits Hospitalized With Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection and Hemolytic-Uremic Syndrome. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5(Suppl 1):S329-30.
18. Menne J, Nistchke M, Stinngel R, Abu-Tair M, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uremic syndrome: case-control study. *BMJ*. 2012; 345:e4565.
19. Bonany P, Bilkis MD, Iglesias G, Braun A, et al. Fluid restriction versus volume expansion in children with diarrhea-associated HUS: a retrospective observational study. *Pediatr Nephrol*. 2020 Jul 17. [Online ahead of print].
20. Ahn CK, Holt N, Tarr P. Shiga-Toxin Producing *Escherichia coli* and the Hemolytic Uremic Syndrome: What Have We Learned in the Past 25 Years? *Adv Exp Med Biol*. 2009; 634:1-17.
21. Holtz R, Neill M, Tarr P. Acute Bloody Diarrhea: A Medical Emergency for Patients of All Ages. *Gastroenterology*. 2009; 136(6):1887-98.
22. Davis TK, McKee R, Schnadower D, Tarr P. Treatment of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2013; 27(3):577-97.
23. Grisaru S, Xie J, Samuel S, Hartling L, et al. Associations Between Hydration Status, Intravenous Fluid Administration, and Outcomes of Patients Infected With Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(1): 68-76.

24. Freedman S, Grisaru S, Xie J, Samuel Set al. Management of Shiga toxin producing Escherichia coli-infected children: A multi-national, multi-specialty survey. *J Paediatr Child Health*. 2018; 54(4):390-7.
25. Bilkis MD, Montero D, Vicente F, Cheistwer A. Hidratación endovenosa en la práctica clínica. Nuevos enfoques terapéuticos para la gastroenteritis aguda. *Arch Argent Pediatr*. 2007; 105(5):436-43.
26. Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, Leu MG, et al. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics*. 2018; 142(6):e20183083.
27. Kamioka I, Yoshiya K, Satomura K, Kaito H, et al. Risk factors for developing severe clinical course in HUS patients: a national survey in Japan. *Pediatr Int*. 2008, 50(4):441-6.

Inflamación sistémica y sepsis. Parte II: consecuencias funcionales de la tormenta

*Systemic inflammation and sepsis. Part II: Functional
consequences of the storm*

Dr. Juan B. Dartiguelongue^{a,b,c}

RESUMEN

Ningún órgano se encuentra exento de la disfunción ocasionada por la sepsis. La actividad inflamatoria sostenida y no controlada pone en marcha una secuencia de mecanismos sistémicos tendientes a alterar la homeostasis vascular y tisular. Esto es potenciado por el efecto propio de los microorganismos, lo que genera graves consecuencias funcionales para el paciente.

El organismo del niño es particularmente sensible a los efectos de la sepsis, en parte, debido a la inmadurez de numerosas variables fisiológicas. En consecuencia, el impacto clínico suele ser precoz y se asocia con mayor gravedad.

Si bien los mecanismos que generan disfunción orgánica son múltiples, complejos y muchos de ellos no completamente dilucidados, su conocimiento facilita la comprensión del escenario clínico y permite decidir la estrategia terapéutica apropiada para cada caso en particular.

Palabras clave: sepsis, choque séptico, insuficiencia orgánica múltiple.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e1>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e1>

- 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.

Cómo citar: Dartiguelongue JB. Inflamación sistémica y sepsis. Parte II: consecuencias funcionales de la tormenta. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e1-e10.

GLOSARIO

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ATP: trifosfato de adenosina.

AVP: arginina-vasopresina.

BNP: péptido natriurético cerebral.

CID: coagulación intravascular diseminada.

DAMP: patrones moleculares asociados a peligro o alarma.

HHA: hipotálamo-hipofisoadrenal.

ICAM-1: moléculas de adhesión leucocitaria 1.

IL-1: interleuquina 1.

IL-6: interleuquina 6.

IL-18: interleuquina 18.

MAP: *mitogen-activated protein*.

NF- κ b: *nuclear transcription factor kappa b*.

NO: óxido nítrico.

O₂: oxígeno.

PAI-1: activador tisular del plasminógeno-1.

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos.

PCR: proteína C reactiva.

pSOFA: *pediatric SOFA*.

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular.

TLR: receptores tipo Toll.

TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

INTRODUCCIÓN

La disfunción orgánica es la forma de presentación clínica de la sepsis, que puede pasar desapercibida en las etapas iniciales del proceso.¹ Es consecuencia de la agresión tisular mediada por la tormenta inflamatoria y el microorganismo que la originó. El daño endotelial, la disfunción microvascular y la alteración del metabolismo celular son el resultado

Correspondencia:

Dr. Juan B.

Dartiguelongue:

jbdartiguelongue@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 30-4-2020

Aceptado: 23-7-2020

de este proceso, cuya vía final común es la progresión hacia la falla multiorgánica.²⁻⁴ Esto implica afectación cardiovascular, respiratoria, renal, digestiva, neuronal y metabólica, con graves consecuencias funcionales para el paciente.⁵⁻⁷

El fenotipo clínico y biológico de la sepsis puede variar de acuerdo con la edad, el ambiente, la presencia de una enfermedad de base, el uso crónico de medicación, intervenciones quirúrgicas recientes y características propias del microorganismo patógeno. Esto determina que el diagnóstico clínico de disfunción orgánica y sepsis resulte, a menudo, dificultoso.¹

Si bien los sistemas de puntuación clínica no demostraron ser lo suficientemente sensibles y específicos para confirmar el diagnóstico de disfunción orgánica en la sepsis, la utilización del *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*, que considera variables clínicas, hematológicas, gasométricas y bioquímicas, posee elevado valor para predecir la mortalidad en los pacientes internados con disfunción orgánica producida por sepsis.^{1,8} Como este sistema de puntuación originalmente fue desarrollado para adultos,^{9,10} en los últimos años, fue propuesta una adaptación pediátrica, denominada *pediatric SOFA*¹¹ (*pSOFA*) (Tabla 1). La sepsis, en este marco, se define como un aumento agudo ≥ 2 puntos del *pSOFA* (disfunción orgánica) en los pacientes que padecen una infección confirmada o sospechada.¹¹ La mortalidad global en este escenario es cercana al 12 %.¹¹

En pediatría, el *pSOFA* no debe ser la única herramienta para definir clínicamente la sepsis. Su utilización, más difundida en las unidades de cuidados intensivos, es complementaria; debe ser considerada junto con otros sistemas de puntuación clínica y no reemplaza el criterio clínico ni la experiencia individual e institucional.^{1,11,12}

Objetivo: Describir los mecanismos que producen disfunción orgánica en la sepsis.

LESIÓN CELULAR

Este fenómeno precede a la disfunción orgánica. Es producido por la convergencia de tres mecanismos principales: isquemia, lesión citopática y muerte celular programada. La isquemia resulta de la combinación entre lesión endotelial, pérdida de la autorregulación metabólica (desequilibrio entre la oferta y el consumo de oxígeno [O₂]) y alteración de la microcirculación, por fenómenos trombóticos

y obstructivos que disminuyen el área de intercambio de O₂.¹³

La lesión citopática se produce por incapacidad para utilizar el O₂ en la generación de energía.¹⁴ El factor de necrosis tumoral α (*tumor necrosis factor α* ; *TNF- α* , por sus siglas en inglés), el óxido nítrico (NO) y el lipopolisacárido generan disfunción mitocondrial por alteración directa de la cadena de transporte de electrones, degeneración de la ultraestructura mitocondrial (disrupción y disfunción de las proteínas que conforman las membranas externa e interna), inhibición de las enzimas respiratorias, estrés oxidativo y rotura del ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial.^{15,16}

La muerte celular programada se produce por varios mecanismos. Las citoquinas proinflamatorias, el lipopolisacárido y los radicales libres de O₂ generan expresión de proteínas vinculadas con la apoptosis (Bad, Bax) y destrucción mitocondrial. Ambos fenómenos inducen la salida al citoplasma del citocromo c, con la consecuente activación de las caspasas intracelulares.^{17,18} La necroptosis y la piroptosis son formas proinflamatorias de muerte celular. La primera comparte características con la necrosis y la apoptosis, y ocurre por efecto del *TNF- α* sobre la activación de las caspasas intracelulares.¹⁹ La piroptosis, por su parte, es generada por activación de la caspasa-1 intracelular en respuesta a la infección por microorganismos intracelulares (salmonela, etc.). Se caracteriza por la liberación de citoquinas al medio extracelular (amplificación inflamatoria), tras lo cual se consuma la fragmentación del ADN y la lisis celular.²⁰

SANGRE, ENDOTELIO Y MICROCIRCULACIÓN

La disfunción endotelial implica una alteración grave de la homeostasis vascular. Los radicales libres de O₂, las enzimas líticas y otras sustancias liberadas por los polimorfonucleares adheridos dañan la pared vascular y alteran su función. Esto es potenciado por el efecto directo del lipopolisacárido y las citoquinas proinflamatorias (*TNF- α* , interleuquina 1 -IL-1-, interleuquina 6 -IL-6-). En consecuencia, las propiedades anticoagulantes y antiadhesivas del endotelio sano se pierden, lo que conduce a un desequilibrio a favor del desarrollo de trombosis microvascular, pérdida de la función de barrera, destrucción celular, edema intersticial y alteración de la microcirculación.¹³

Hemostasia

Los mecanismos vinculados con la activación y el control de la hemostasia pierden su regulación habitual durante la sepsis. En el endotelio vascular, el lipopolisacárido, el *TNF- α* y la IL-1 inducen la expresión del factor tisular, que inicia la vía extrínseca de la coagulación. Asimismo, disminuyen la expresión de trombomodulina (anticoagulante endotelial), de heparán sulfato (activador fisiológico de la antitrombina III), del activador tisular del plasminógeno (iniciador de la trombolisis) y del inhibidor de la vía del factor

tisular (*tissue factor pathway inhibitor*; TFPI, por sus siglas en inglés), mientras que aumentan la expresión del inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*; PAI-1, por sus siglas en inglés).^{21,22} Esto se traduce en un fenotipo endotelial procoagulante y antifibrinolítico.

El reclutamiento plaquetario se produce por unión a la matriz extracelular subendotelial expuesta (en forma directa y vía puentes con el factor de Von Willebrand) y por aumento de la adhesividad endotelial, a través del complejo

TABLA 1: Sistema de puntuación para definir disfunción orgánica y sepsis en pediatría

Variable	Puntaje				
	0	1	2	3	4
Respiratoria					
PaO ₂ /FiO ₂ ^a	≥ 400	300-399	200-299	100-199*	< 100*
o SO ₂ /FiO ₂ ^b	≥ 292	264-291	221-264	148-220*	< 148*
Coagulación					
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	> 150	100-149	50-99	20-49	< 20
Hepática					
Bilirrubina (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12
Cardiovascular					
PAM (mmHg)					
o inotrópicos					
(μ g/kg/min) ^c					
< 1 mes	≥ 46	< 46	Dopamina ≤ 5	Dopamina > 5	Dopamina > 15
1-11 meses	≥ 55	< 55	o	o	o
12-23 meses	≥ 60	< 60	dobutamina	adrenalina ≤ 0,1	adrenalina > 0,1
24-59 meses	≥ 62	< 62		o	o
60-143 meses	≥ 65	< 65		noradrenalina ≤ 0,1	noradrenalina > 0,1
144-216 meses	≥ 67	< 67			
> 216 meses ^d	≥ 70	< 70			
Neurológica					
Glasgow pediátrico	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal					
Creatinina (mg/dl)					
< 1 mes	< 0,8	0,8-0,9	1,0-1,1	1,2-1,5	≥ 1,6
1-11 meses	< 0,3	0,3-0,4	0,5-0,7	0,8-1,1	≥ 1,2
12-23 meses	< 0,4	0,4-0,5	0,6-1,0	1,1-1,4	≥ 1,5
24-59 meses	< 0,6	0,6-0,8	0,9-1,5	1,6-2,2	≥ 2,3
60-143 meses	< 0,7	0,7-1,0	1,1-1,7	1,8-2,5	≥ 2,6
144-216 meses	< 1,0	1,0-1,6	1,7-2,8	2,9-4,1	≥ 4,2
> 216 meses ^d	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	≥ 5,0

pSOFA: *pediatric Sequential Organ Failure Assessment*; PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; SO₂: saturación periférica de oxígeno; PAM: presión arterial media.

* Con asistencia respiratoria mecánica.

^a PaO₂ medida en mmHg.

^b Solo fueron utilizadas SO₂ del 97 % o menores.

^c La PAM (mmHg) fue utilizada para las puntuaciones 0 y 1. El uso de inotrópicos (μ g/kg/min), en las puntuaciones 2-4.

^d El punto de corte para pacientes mayores de 18 años (216 meses) fue el mismo que el utilizado en el SOFA original.

Fuente: modificado de Matics TJ, Sanchez-Pinto N. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):e172352.

glicoproteico GPIIb/IIIa.²³ La activación y consecuente agregación plaquetaria favorece el desarrollo del estado protrombótico, que avanza hacia la disfunción microvascular.

La trombocitopenia es un marcador hematológico de sepsis (*Tabla 1*). Cuando es marcada ($< 50\,000/\text{mm}^3$), se asocia con peor pronóstico.^{24,25} Es precedida por la disminución de la fibrinólisis²⁶ y se produce por activación y consumo plaquetario en el marco del estado protrombótico de la sepsis. La activación plaquetaria sostenida, junto con la liberación de micropartículas (vesículas plaquetarias con citoquinas y factores de la coagulación en su interior) y de los gránulos α y δ , amplifica la respuesta inflamatoria y favorece el desarrollo de disfunción endotelial y falla multiorgánica.²⁷⁻³¹

La coagulación intravascular diseminada (CID) es consecuencia de la activación no controlada de la cascada de la coagulación, que conduce al consumo de factores y al desarrollo de trombosis microvascular.³² Los neonatos y lactantes menores de 6 meses poseen mayor riesgo de sangrados durante la CID³² por presentar menores niveles circulantes de factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X). A su vez, tienen menor capacidad para generar trombina y presentan niveles disminuidos de los inhibidores naturales de la coagulación. Estas diferencias justifican la mayor mortalidad de la CID en este grupo etario, en comparación con los niños mayores y los adultos.^{33,34}

Hemorreología

Tanto por sus propiedades mecánicas como por su abundancia, los glóbulos rojos son los determinantes principales del comportamiento reológico de la sangre. Cuando el flujo sanguíneo se enlentece en la microcirculación, la formación de agregados eritrocitarios produce un incremento de la resistencia al flujo por aumento de la viscosidad (tixotropía).³⁵ Normalmente, la agregación de los eritrocitos se produce cuando las macromoléculas plasmáticas, principalmente, el fibrinógeno, forman puentes de atracción electrostática entre estas células. Asimismo, depende de las propiedades de rigidez y deformabilidad del glóbulo rojo, pasibles de ser modificadas de acuerdo con su geometría (relación superficie/volumen), viscosidad interna (función de la hemoglobina) y las propiedades elásticas de la membrana (trifosfato de adenosina –adenosine triphosphate; ATP, por sus siglas en inglés–, composición lipídica y proteica).^{36,37}

En la sepsis, se producen cambios en la microcirculación que implican pérdida de la densidad capilar funcional, mala distribución y heterogeneidad del flujo, alteraciones de la reactividad microvascular, degradación del glicocálix y adherencia de las células al endotelio.³⁸ Junto con el aumento del fibrinógeno circulante y la producción de radicales libres de O₂ (que aumentan la rigidez eritrocitaria por alteración de la relación superficie/volumen), promueven la formación de agregados patológicos entre eritrocitos, resistentes a las fuerzas de cizalla intravascular. Esto conduce a una mayor obstrucción capilar, que vigoriza la disfunción microvascular.³⁹

MIOCARDIO

El extenso compromiso vascular periférico pone de relieve la función miocárdica durante la sepsis, a fin de sostener la entrega de O₂ a los tejidos (*Figura 1*). Sin embargo, la disfunción miocárdica es muy común⁴⁰ y compromete tanto la función sistólica como la diastólica.⁴¹ Sucede por inflamación intramiocárdica, producida por varios mecanismos. Los cardiomiocitos expresan en sus membranas diversos receptores tipo Toll (*toll-like receptors*; TLR, por sus siglas en inglés) que reconocen y se activan por los patrones moleculares asociados a patógenos (*pathogen associated molecular patterns*; PAMP, por sus siglas en inglés) y los patrones moleculares asociados a peligro o alarma (*damage-associated molecular patterns*; DAMP, por sus siglas en inglés). Esta interacción, vía activación intermedia del *nuclear transcription factor kappa b* (NF- κ b) y quinasas intracelulares (*mitogen-activated protein* –MAP– quinasas), deprime la contractilidad miocárdica.⁴² Específicamente, sucede por activación de la calpaína, una proteasa intracelular que media la destrucción de proteínas contráctiles y estructurales.⁴³

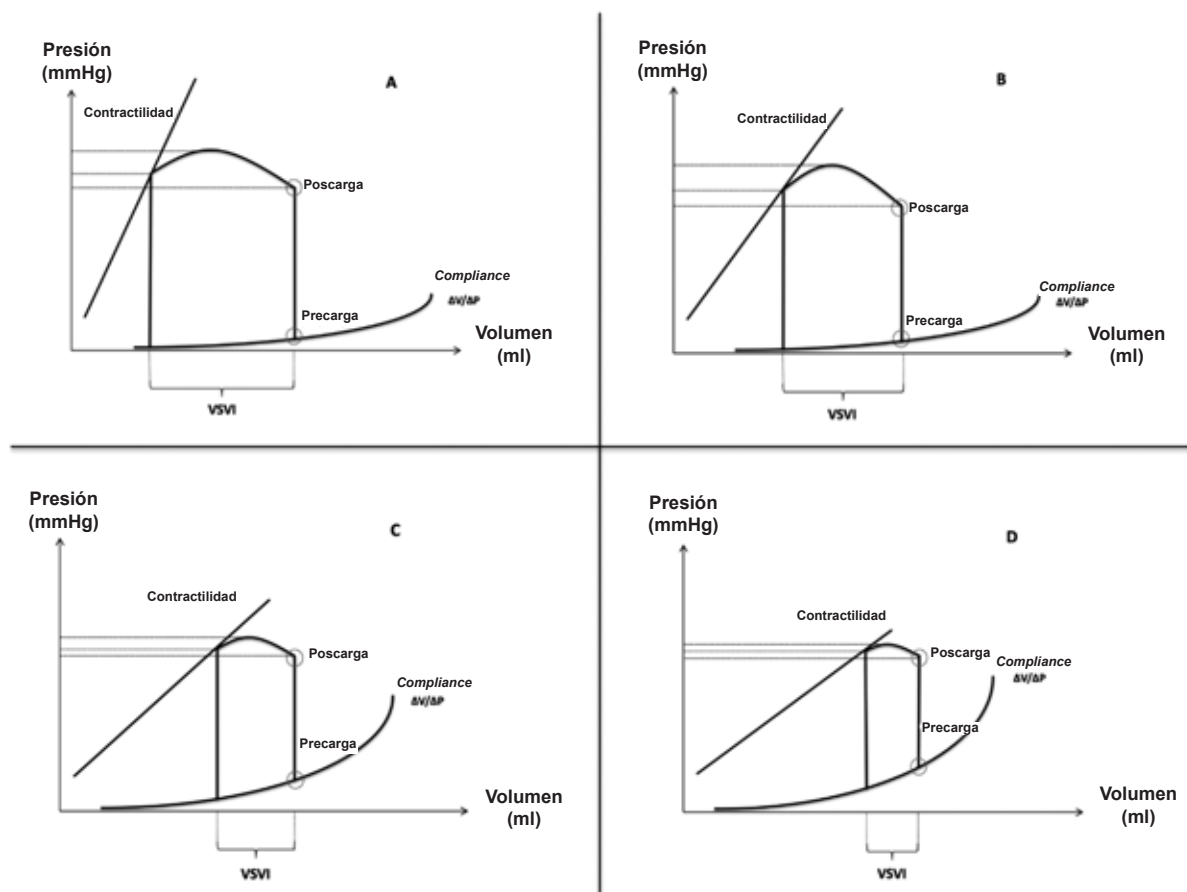
Las citoquinas proinflamatorias contribuyen con la inflamación y disfunción miocárdica. La interleuquina 18 (IL-18) induce la fosforilación del sistema fosfolamban-SERCA (por las siglas en inglés de *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase*), evento que disminuye la biodisponibilidad intracelular de calcio y, consecuentemente, la contractilidad.⁴⁴ A su vez, los cardiomiocitos secretan citoquinas proinflamatorias y expresan moléculas de adhesión leucocitaria (*intercellular cell adhesion molecule-1*; ICAM-1, por sus siglas en inglés) en respuesta a la inflamación sistémica.

Esto permite el pasaje de leucocitos desde la circulación coronaria que, junto con la unión de *ICAM-1* a moléculas como el fibrinógeno, altera el citoesqueleto de actina. En consecuencia, se produce una variación entre la despolarización celular y la liberación de calcio desde el retículo sarcoplasmático (acoplamiento excitocontráctil), que disminuye tanto la contractilidad como la capacidad de relajación.⁴⁵⁻⁴⁸ Por su parte, el endotelio coronario activado libera NO, que contribuye con la alteración de la función

contráctil,⁴⁹ y los polimorfonucleares que invaden el tejido miocárdico producen radicales libres de O_2 que lesionan las organelas intracelulares. La disfunción mitocondrial resultante es solidaria con el compromiso contráctil ventricular.⁵⁰

Este complejo escenario implica, en primer lugar, depresión contráctil que afecta ambos ventrículos por igual (*Figura 1. B*). El aumento de la frecuencia cardíaca balancea inicialmente este fenómeno, manteniendo el volumen/minuto relativamente constante. En consecuencia, el

FIGURA 1. Representación del ciclo cardíaco del ventrículo izquierdo a través del loop presión/volumen en condiciones normales y durante la sepsis



ΔP : diferencia de presión; ΔV : diferencias de volumen; VSVI: volumen sistólico del ventrículo izquierdo. **A:** Loop presión/volumen normal del ventrículo izquierdo. **B:** En la sepsis, el compromiso miocárdico comienza con la disminución de la contractilidad ventricular. Esto se traduce en la menor pendiente de la curva homónima (relación presión de fin de sístole/volumen de fin de sístole). En consecuencia, la presión sistólica desarrollada por el VI disminuye y, si la precarga no varía, también lo hace el VSVI. Esto último es parcialmente amortiguado por el descenso de la poscarga, gracias a la vasodilatación periférica que ocurre en las fases iniciales de la sepsis. **C y D:** A medida que la agresión inflamatoria avanza, la contractilidad miocárdica se compromete cada vez más y se asocia con disfunción diastólica por aumento de la rigidez ventricular (mayor pendiente de la curva de compliance). La presión sistólica desarrollada por el VI continúa disminuyendo, al igual que el VSVI. Si bien la precarga aumenta, este mecanismo no conduce al aumento del VSVI, pues se genera, principalmente, por ganancia de presión (aumenta la presión de fin de diástole) y no por mayor llenado diastólico.

Aclaración: No fueron colocados los valores absolutos de presión y volumen por las modificaciones que sufren con la edad.

Fuente: elaboración propia.

consumo miocárdico de O₂ aumenta. Durante la sepsis, la menor capacidad de extracción tisular de O₂ provoca isquemia miocárdica,^{51,52} que compromete aún más la función contráctil y genera rigidez ventricular, que afecta la función diastólica⁵³ (Figuras 1. C y D).

Los niveles circulantes de marcadores biológicos de lesión cardiovascular, como las troponinas-T e I, poseen elevada correlación diagnóstica con la gravedad de la sepsis y con su pronóstico.⁵⁴⁻⁵⁶ El péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*; *BNP*, por sus siglas en inglés) y su precursor, el *pro-BNP*, son liberados precozmente durante la sepsis por el estiramiento celular que acompaña a la disfunción ventricular y por acción de moléculas proinflamatorias, como el lipopolisacárido, la IL-1 y la proteína C reactiva (PCR).⁵⁷⁻⁵⁹ Sus niveles plasmáticos se asocian con disfunción miocárdica y son utilizados en algunos sistemas de puntuación clínica para predecir la mortalidad a corto plazo en la sepsis.^{60,61}

El miocardio de recién nacidos y lactantes pequeños es particularmente sensible a los efectos de la sepsis.⁶² La inmadurez contráctil, la mayor dependencia del calcio extracelular, la escasa respuesta al llenado diastólico (mecanismo de Frank-Starling), la menor capacidad de relajación y la inmadurez en la inervación simpática le confieren escasa reserva funcional,⁶² que se asocia con peor pronóstico y progresión hacia el *shock séptico*.⁶³

PULMÓN

La extensa vascularización pulmonar, sumada a que todo el gasto cardíaco la atraviesa, justifica la elevada frecuencia de lesión pulmonar durante la sepsis.⁶⁴ La lesión endotelial y el compromiso trombótico y oclusivo microvascular son responsables de la disrupción inicial de la barrera alvéolo-capilar, que conduce al desarrollo de distrés respiratorio agudo.^{64,65}

La formación de agregados de plaquetas y polimorfonucleares amplifica la respuesta inflamatoria local.⁶⁶ Junto con la acción directa de los microorganismos y de las citoquinas proinflamatorias, producen muerte celular (necroptosis y piroptosis), aumento de la permeabilidad capilar, pérdida del surfactante y edema intersticial y alveolar. Este último genera un cortocircuito intrapulmonar que se añade a la alteración ventilación/perfusión para producir hipoxemia. La magnitud de esta última se correlaciona con la gravedad del distrés respiratorio.^{11,67}

La pérdida del surfactante alveolar aumenta la tensión superficial y la elasticidad pulmonar. En consecuencia, la diferencia de presión necesaria para movilizar un volumen de aire es superior a la normal. El escaso reclutamiento alveolar resultante, sumado a una ventilación no homogénea por la coexistencia de alvéolos colapsados, ventilados y con edema en su interior, genera cambios en las propiedades viscoelásticas del tejido pulmonar, que producen mayor resistencia al ingreso de aire. Finalmente, los sucesivos colapsos y reexpansiones alveolares y las elevadas diferencias de presión generadas amplifican la lesión de la barrera alvéolo-capilar.⁶⁸

Los recién nacidos y lactantes tienen menor capacidad para amortiguar la agresión respiratoria durante la sepsis. La disposición horizontal de las costillas y la conformación circular del tórax confinan el diafragma a una posición más horizontal, que dificulta su desempeño contráctil (menor presión transdiafragmática). Asimismo, hay escaso desarrollo de las fibras musculares tipo I (vinculadas con la resistencia a la fatiga muscular) y el gasto metabólico debido al trabajo ventilatorio, es muy elevado.⁶⁸ Esto lleva al agotamiento precoz de los músculos respiratorios.

RIÑÓN

El compromiso renal se asocia con aumento de la mortalidad⁶⁹ y está presente en la mitad de los pacientes sépticos.⁷⁰ La lesión renal aguda resulta de la combinación entre la menor perfusión renal y la agresión inflamatoria del parénquima.⁶⁹

La necrosis tubular y la disfunción microvascular se producen por vasoconstricción excesiva, generación de microtrombos peritubulares, infiltración de polimorfonucleares, liberación de radicales libres de O₂ y acción directa de las citoquinas proinflamatorias y productos bacterianos, como el lipopolisacárido y el formilmetionina-leucil-fenilalanina (FMLP), un tripéptido quimiotáctico de la pared bacteriana. Esto genera redistribución del flujo sanguíneo hacia la médula renal, con la consecuente reducción de la tasa de filtrado glomerular y pérdida de la homeostasis hidrosalina y ácido-básica.⁷¹

Si bien el aumento de la creatinina sérica es el método de referencia para definir la disfunción renal,^{1,11} sucede más tardíamente que el de otros marcadores.⁶⁹ Los niveles plasmáticos de cistatina c y proencefalina se correlacionan igual de bien con la función renal y aumentan precozmente durante la sepsis.⁷²⁻⁷⁴

HÍGADO Y TUBO DIGESTIVO

La disfunción hepática colestásica suele tener un comienzo más insidioso que la de otros órganos y se caracteriza por el aumento de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y la γ -glutamyl transferasa.⁷⁵ Es resultado de la alteración del transporte hepatobiliar, inducida por las citoquinas proinflamatorias, los radicales libres de O₂ y la afectación microvascular.^{76,77}

La alteración de la microcirculación intestinal deprime la barrera inmunitaria del tubo digestivo. Esto favorece la translocación bacteriana, que amplifica la respuesta inflamatoria. Asimismo, se alteran la flora saprófita y su función defensiva, lo cual se asocia con mayor mortalidad.⁷⁸

SISTEMA NERVIOSO

La disfunción cerebral se produce por la alteración difusa del metabolismo neuronal y de la señalización intercelular.⁷⁹ Las citoquinas proinflamatorias alcanzan el parénquima cerebral a través de los órganos circunventriculares y por disrupción de la barrera hematoencefálica. Esto genera un estado inflamógeno cerebral, que implica la producción de citoquinas, NO, prostaglandinas y radicales libres de O₂ por neuronas y células gliales. A esto se añade la invasión de polimorfonucleares activados y la acción directa del lipopolisacárido, que, en conjunto, alteran el funcionamiento del sistema nervioso central.^{80,81}

Esta encefalopatía, que afecta, aproximadamente, a la mitad de los pacientes sépticos, se manifiesta con depresión progresiva del sensorio, confusión y letargo, y suele preceder al resto de las manifestaciones clínicas de sepsis.⁷⁹ Cerca de dos terceras partes de estos pacientes desarrollan polineuropatía y miopatía crítica en los días o semanas siguientes. Se presenta con debilidad generalizada y pérdida de la sensibilidad termoalgésica. Suele tener mayor duración que la encefalopatía y aumenta su mortalidad.^{82,83}

SISTEMA NEUROENDÓCRINO

La función neuroendócrina puede afectarse por acción directa de las citoquinas proinflamatorias (*TNF- α* , *IL-1* e *IL-6*) y de los productos bacterianos.⁸⁴ Ocurre, fundamentalmente, sobre el eje hipotálamo-hipofisoadrenal (HHA) y la arginina-vasopresina (AVP). Asimismo, hay tendencia a la hiperglucemia (resistencia a la insulina, contrarregulación) y puede disminuir la función tiroidea. La magnitud de la disfunción

neuroendócrina contribuye con la de otros órganos y sistemas, y se asocia con mayor gravedad.^{84,85}

Tras un período inicial de alostasis, entre el 20 % y el 60 % de los pacientes sépticos desarrollan disfunción del eje HHA,^{86,87} de origen multifactorial. Lleva al desarrollo de insuficiencia corticosuprarrenal del paciente crítico, caracterizada por falla hemodinámica y progresión hacia el *shock* séptico, refractario a fluidos y catecolaminas.⁸⁶⁻⁸⁹

La AVP aumenta rápido a valores suprafisiológicos en las fases iniciales de la sepsis (citoquinas, lipopolisacárido, hipovolemia) y disminuye marcadamente durante el *shock* séptico, lo que compromete la homeostasis osmótica y cardiovascular.^{90,91} La coceptina es liberada en forma equimolar con la AVP, tras la fragmentación de su precursor (pro-AVP). Sus niveles circulantes aumentan en la progresión hacia el *shock* séptico, por lo que posee elevada correlación diagnóstica con la gravedad de la sepsis y con su pronóstico.⁹²⁻⁹⁵

CONCLUSIÓN

Los mecanismos que producen disfunción orgánica en la sepsis son múltiples y complejos. Su comprensión facilita el diagnóstico precoz y la elección de la estrategia terapéutica adecuada.

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. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, Van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1):36-44.
3. Bateman S, Seed P. Progression to Pediatric Bacteremia and Sepsis: Covert Operations and Failures in Diplomacy. *Pediatrics*. 2010; 126(1):137-50.
4. 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.
5. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(12):862-74.
6. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014; 40(4):463-75.
7. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004; 364(9433):545-8.
8. Seymour CW, Liu V, 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.
9. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe

- organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22(7):707-10.
10. Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998; 26(11):1793-800.
 11. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(10):e172352.
 12. Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review. *J Intensive Care.* 2017; 5:47.
 13. McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Brookes ZL. ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. *Microvasc Res.* 2011; 81(3):281-8.
 14. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet.* 2002; 360(9328):219-23.
 15. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22(2):143-9.
 16. Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, Pfeiffer DR. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Crit Care Med.* 2002; 30(2):276-84.
 17. Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, Davis CG, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA.* 2002; 287(13):1716-21.
 18. 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.
 19. Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, Walczak H, et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15(2):135-47.
 20. Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol Rev.* 2015; 265(1):130-42.
 21. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick J. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res.* 2003; 60(1):49-57.
 22. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, Van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol.* 2008; 83(3):536-45.
 23. Lorente JA, García-Frade LJ, Landín L, De Pablo R, et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest.* 1993; 103(5):1536-42.
 24. Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, Boisramé-Helms J, et al. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Crit Care Med.* 2016; 44(4):764-72.
 25. Claushuis TAM, Van Vught LA, Scicluna BP, Wiewel MA, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood.* 2016; 127(24):3062-72.
 26. Semeraro F, Colucci M, Ciaroni P, Masson S, et al. Platelet Drop and Fibrinolytic Shutdown in Patients With Sepsis. *Crit Care Med.* 2018; 46(3):e221-8.
 27. Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost.* 2009; 101(3):439-51.
 28. Tökés-Füzesi M, Woth G, Ernyey B, Vermes I, et al. Microparticles and acute renal dysfunction in septic patients. *J Crit Care.* 2013; 28(2):141-7.
 29. Woth G, Tökés-Füzesi M, Magyarlaki T, Kovács GL, et al. Activated platelet-derived microparticle numbers are elevated in patients with severe fungal (Candida albicans) sepsis. *Ann Clin Biochem.* 2012; 49(Pt 6):554-60.
 30. Vincent JL, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med.* 2002; 30(5 Suppl):S313-7.
 31. Hurley SM, Lutay N, Holmqvist B, Shannon O. The Dynamics of Platelet Activation during the Progression of Streptococcal Sepsis. *PLoS One.* 2016; 11(9):e0163531.
 32. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2007; 35(9):2191-5.
 33. Kreuz W, Veldmann A, Fischer D, Schlösser R, et al. Neonatal sepsis: a challenge in hemostaseology. *Semin Thromb Hemost.* 1999; 25(6):531-5.
 34. Veldman A, Fischer D, Nold MF, Wong FY. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36(4):419-28.
 35. Murata T. Theory of non-Newtonian viscosity of blood at low shear rate--effect of rouleaux. *Biorheology.* 1976; 13(5):287-96.
 36. Rasia ML, Bazzoni GB. Hemorreología: comportamiento intrínseco del flujo sanguíneo. *Rev Méd Rosario.* 2003; 69(3):56-61.
 37. Popel AS, Johnson PC. Microcirculation and hemorheology. *Annu Rev Fluid Mech.* 2005; 37:43-69.
 38. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care.* 2003; 7(5):359-73.
 39. Piagnarelli M, Zouaoui Boudjeltia K, Vanhaeberbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med.* 2003; 29(7):1052-61.
 40. Jain A, Sankar J, Anubhuti A, Yadav DK, et al. Prevalence and outcome of sepsis-induced myocardial dysfunction in children with 'sepsis' 'with' and 'without shock': prospective observational study. *J Trop Pediatr.* 2018; 64(6):501-9.
 41. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24(4):292-9.
 42. Boyd JH, Mathur S, Wang Y, Bateman RM, et al. Toll-like receptor stimulation in cardiomyocytes decreases contractility and initiates an NF-kappaB dependent inflammatory response. *Cardiovasc Res.* 2006; 72(3):384-93.
 43. Freitas AC, Figueiredo MJ, Campos EC, Figueiredo D, et al. Activation of both the calpain and ubiquitin-proteasome systems contributes to septic cardiomyopathy through dystrophin loss/disruption and mTOR inhibition. *PLoS One.* 2016; 11(11):e0166839.
 44. Okuhara Y, Yokoe S, Iwasaku T, Eguchi A, et al. Interleukin-18 gene deletion protects against sepsis-induced cardiac dysfunction by inhibiting PP2A activity. *Int J Cardiol.* 2017; 243:396-403.
 45. Davani EY, Boyd JH, Dorscheid DR, Wang Y, et al. Cardiac icam-1 mediates leukocyte-dependent decreased ventricular contractility in endotoxemic mice. *Cardiovasc Res.* 2006; 72(1):134-42.
 46. Davani EY, Dorscheid DR, Lee CH, Van Breemen C, et al. Novel regulatory mechanism of cardiomyocyte contractility involving icam-1 and the cytoskeleton. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287(3):H1013-22.
 47. Jianhui L, Rosenblatt-Velin N, Loukili N, Pacher P, et al. Endotoxin impairs cardiac hemodynamics by affecting loading conditions but not by reducing cardiac inotropism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 299(2):H492-501.
 48. Boyd JH, Chau EH, Tokunanga C, Bateman RM, et al. Fibrinogen decreases cardiomyocyte contractility through an ICAM-1-dependent mechanism. *Crit Care.* 2008; 12(1):R2.
 49. Herbertson MJ, Werner HA, Walley KR. Nitric oxide

- synthase inhibition partially prevents decreased Iv contractility during endotoxemia. *Am J Physiol*. 1996; 270(6 Pt 2):H1979-84.
50. Neviere R, Delguste F, Durand A, Inamo J, et al. Abnormal mitochondrial camp/pka signaling is involved in sepsis-induced mitochondrial and myocardial dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(12):2075.
 51. Herbertson MJ, Werner HA, Russell JA, Iversen K, et al. Myocardial oxygen extraction ratio is decreased during endotoxemia in pigs. *J Appl Physiol (1985)*. 1995; 79(2):479-86.
 52. Alders DJ, Groeneveld AB, Binsl TW, De Kanter FJ, et al. Endotoxemia decreases matching of regional blood flow and O2 delivery to O2 uptake in the porcine left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 300(4):H1459-66.
 53. Sanfilippo F, Corredor C, Arcadipane A, Landesberg G, et al. Tissue doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017; 119(4):583-94.
 54. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation. *Crit Care Med*. 2014; 42(4):790-800.
 55. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, et al. Role of admission troponin-T and serial troponin-T testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9):e005930.
 56. Bessière F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013; 39(7):1181-9.
 57. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004; 32(3):660-5.
 58. Post F, Weilemann LS, Messow CM, Sinning C, et al. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med*. 2008; 36(11):3030-7.
 59. Shor R, Rozenman Y, Bolshinsky A, Harpaz D, et al. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction. *Eur J Intern Med*. 2006; 17(8):536-40.
 60. Khoury J, Arow M, Elias A, Makhoul BF, et al. The prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) in non-cardiac patients with sepsis, ultra-long follow-up. *J Crit Care*. 2017; 42:117-22.
 61. Ryoo SM, Kim WY, Huh JW, Hong SB, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide with the sequential organ failure assessment score in septic shock. *Am J Med Sci*. 2015; 349(4):287-91.
 62. Dartiguelongue JB. Fisiología cardiovascular pediátrica. En *Fisiología pediátrica aplicada a la clínica*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal; 2020. Págs.81-119.
 63. Martin L, Derwall M, Zoubi SA, Zechendorf E, et al. The Septic Heart: Current Understanding of Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Chest*. 2019; 155(2):427-37.
 64. Englert JA, Bobba C, Baron RM. Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *JCI Insight*. 2019; 4(2):e124061.
 65. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005; 128(2):525-32.
 66. Wohrlab P, Kraft F, Tretter V, Ullrich R, et al. Recent advances in understanding acute respiratory distress syndrome. *F1000Res*. 2018; 7:F1000.
 67. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016; 315(8):788-800.
 68. Dartiguelongue JB. Fisiología respiratoria pediátrica. En *Fisiología pediátrica aplicada a la clínica*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal; 2020. Págs.121-54.
 69. Poston JT, Koynner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 2019; 364:k4891.
 70. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43(5):817-24.
 71. Shum HP, Yan WW, Chan TM. Recent knowledge on the pathophysiology of septic acute kidney injury: A narrative review. *J Crit Care*. 2016; 31(1):82-9.
 72. Kim H, Hur M, Lee S, Marino R, et al. Proenkephalin, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, and Estimated Glomerular Filtration Rates in Patients With Sepsis. *Ann Lab Med*. 2017; 37(5):388-97.
 73. Mårtensson J, Martling CR, Oldner A, Bell M. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(2):576-81.
 74. Dai X, Zeng Z, Fu C, Zhang S, et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care*. 2015; 19(1):223.
 75. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology*. 2007; 45(1):230-41.
 76. Brienza N, Dalfino L, Cinnella G, Diele C, et al. Jaundice in critical illness: promoting factors of a concealed reality. *Intensive Care Med*. 2006; 32(2):267-74.
 77. Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, Mesotten D, et al. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med*. 2016; 42(1):16-27.
 78. Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, Moody FG, et al. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock*. 2001; 15(1):1-10.
 79. Helbing DL, Böhm L, Witte O. Sepsis-associated encephalopathy. *CMAJ*. 2018; 190(36):E1083.
 80. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med*. 2009; 37(10 Suppl):S331-6.
 81. Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, Stahel PF. Pathophysiology of septic encephalopathy: an unsolved puzzle. *Crit Care*. 2010; 14(3):165.
 82. Axer H, Grimm A, Pausch C, Teschner U, et al. The impairment of small nerve fibers in severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2016; 20:64.
 83. Shepherd S, Batra A, Lerner DP. Review of critical illness myopathy and neuropathy. *Neurohospitalist*. 2017; 7(1):41-8.
 84. Gheorghita V, Barbu AE, Gheorghiu ML, Căruntu FA. Endocrine dysfunction in sepsis: a beneficial or deleterious host response? *Germs*. 2015; 5(1):17-25.
 85. Sharshar T, Hopkinson NS, Orlikowski D, Annane D. Science review: The brain in sepsis – culprit and victim. *Crit Care*. 2005; 9(1):37-44.
 86. Menon K, Ward RE, Lawson ML, Gaboury I, et al. A prospective multicenter study of adrenal function in critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(2):246-51.
 87. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003; 348(8):727-34.
 88. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med*. 2005; 33(4):855-9.
 89. Karagüzel G, Cakir E. Adrenal dysfunction in critically ill

- children. *Minerva Endocrinol.* 2014; 39(4):235-43.
90. Russell JA. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care.* 2011; 15(4):226.
91. Demiselle J, Fage N, Radermacher P, Asfar P. Vasopressin and its analogues in shock states: a review. *Ann Intensive Care.* 2020; 10(1):9.
92. Latronico N, Castioni CA. Copeptin in critical illness. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52(10):1391-3.
93. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides.* 2005; 26(12):2500-4.
94. Palmiere C, Augsburg M. Copeptin as a diagnostic biomarker for sepsis-related deaths. *Peptides.* 2014; 59:75-8.
95. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, et al. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock.* 2007; 28(2):219-26.

Systemic inflammation and sepsis.

Part II: Functional consequences of the storm

Juan B. Dartiguelongue, M.D.^{a,b,c}

ABSTRACT

No organ is exempt from sepsis-induced dysfunction. Sustained, uncontrolled inflammatory activity triggers a sequence of systemic mechanisms that tend to affect tissue and vascular homeostasis. This is boosted by the effect typical of microorganisms, which leads to severe functional consequences for the patient. A child's body is particularly sensitive to the effects of sepsis, partly due to the immaturity of several physiological variables. As a result, there is usually an early clinical impact associated with a greater severity.

Although several intricate mechanisms lead to organ dysfunction, and many of them have not been fully elucidated, knowing them facilitates the understanding of the clinical picture and allows to establish an adequate therapeutic approach for each specific case.

Key words: *sepsis, septic shock, multiple organ failure.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e1>

- 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. Argentine Society of Pediatrics, 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

To cite: Dartiguelongue JB. Systemic inflammation and sepsis. Part II: Functional consequences of the storm. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e1-e10.

GLOSSARY

ATP: adenosine triphosphate.
 AVP: arginine vasopressin.
 BNP: brain natriuretic peptide.
 CRP: C-reactive protein.
 DAMPs: damage-associated molecular patterns.
 DIC: disseminated intravascular coagulation.
 DNA: deoxyribonucleic acid.
 HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal.
 ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1.
 IL-1: interleukin 1.
 IL-6: interleukin 6.
 IL-18: interleukin 18.
 MAP: mitogen-activated protein.
 NF- κ b: nuclear transcription factor kappa-b.
 NO: nitric oxide.

O₂: oxygen.

PAI-1: tissue plasminogen activator inhibitor-1.

PAMPs: pathogen-associated molecular patterns.

pSOFA: pediatric SOFA.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

TFPI: tissue factor pathway inhibitor.

TLRs: Toll-like receptors.

TNF- α : tumor necrosis factor alpha.

INTRODUCTION

Organ dysfunction is the clinical presentation of sepsis and may go unnoticed in its initial stages.¹ It is the consequence of tissue aggression mediated by the inflammatory storm and the causative microorganism. Endothelial damage, microvascular dysfunction, and cell metabolism alteration are the results of this process, whose final common pathway is progression to multiple organ failure.²⁻⁴ This implies cardiovascular, respiratory, renal, gastrointestinal, neuronal, and metabolic involvement, with severe functional consequences for the patient.⁵⁻⁷

The clinical and biological phenotype of sepsis may vary based on the following: age, environment, presence of an underlying disease, chronic medication use, recent surgeries, and the characteristics of the pathogenic microorganism itself. This often hinders the possibility of making a clinical diagnosis of organ dysfunction and sepsis.¹

Although clinical scoring systems have not proven to be sensitive and specific enough to confirm the

diagnosis of organ dysfunction in sepsis, the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), which takes into account clinical, hematologic, biochemical, and blood gas data, is highly useful to predict mortality in hospitalized patients with sepsis-induced organ dysfunction.^{1,8} Since this scoring system was initially developed for adults,^{9,10} in recent years, a pediatric version has been developed, known as pediatric SOFA¹¹ (pSOFA) (Table 1). In this setting, sepsis is defined as an acute rise in the pSOFA score of 2 points or more (organ dysfunction) in patients with confirmed or suspected infection.¹¹ In this scenario, overall mortality is almost 12%.¹¹

In pediatrics, the pSOFA should not be the only tool used to clinically define sepsis. Its use, which has been more widely disseminated across intensive care units, is supplemental, given that it should be considered together with other clinical scoring systems and does not replace clinical judgment or individual and institutional experience.^{1,11,12}

Objective: To describe the mechanisms leading to organ dysfunction in sepsis.

CELL INJURY

This phenomenon precedes organ dysfunction. It is caused by the convergence of three main mechanisms: ischemia, cytopathic injury, and programmed cell death. Ischemia results from the combination of an endothelial injury, a loss of metabolic self-regulation (imbalance between oxygen [O₂] supply and demand), and microcirculatory alterations, caused by thrombosis and obstruction that reduce the O₂ exchange area.¹³

A cytopathic injury is caused by the inability to use O₂ to create energy.¹⁴ Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), nitric oxide (NO), and lipopolysaccharides bring about mitochondrial dysfunction due to the direct alteration of the electron transport chain, the degeneration of the mitochondrial ultrastructure (disruption and dysfunction of the proteins that make up the internal and external membranes), respiratory enzyme inhibition, oxidative stress, and mitochondrial deoxyribonucleic acid (DNA) break.^{15,16}

Programmed cell death is caused by several mechanisms. Proinflammatory cytokines,

lipopolysaccharides, and O₂ free radicals cause apoptosis-related protein expression (Bad, Bax) and mitochondrial destruction. Both phenomena induce cytochrome c release into the cytoplasm, with the subsequent activation of intracellular caspases.^{17,18} Necroptosis and pyroptosis are proinflammatory forms of cell death. The former shares characteristics with necrosis and apoptosis, and takes place as an effect of TNF- α on intracellular caspase activation.¹⁹ On its side, pyroptosis is generated by the activation of intracellular caspase-1 in response to intracellular microorganism infection (*Salmonella*, etc.). It is characterized by cytokine release into the extracellular medium (inflammatory amplification), following which DNA fragmentation and cell lysis take place.²⁰

BLOOD, ENDOTHELIUM, AND MICROCIRCULATION

Endothelial dysfunction implies a severe vascular homeostasis alteration. O₂ free radicals, lytic enzymes, and other substances released by polymorphonuclear cells adhered to the vascular wall damage it and alter its function. This is boosted by the direct effect of lipopolysaccharides and proinflammatory cytokines (TNF- α , interleukin 1 [IL-1], interleukin 6 [IL-6]). Therefore, the anticoagulant and antiadhesive properties of a healthy endothelium are lost, leading to an imbalance in favor of microvascular thrombosis, a loss of the barrier function, cell destruction, interstitial edema, and microcirculation alteration.¹³

Hemostasis

The mechanisms linked to hemostasis activation and control lose their usual regulation during sepsis. In the vascular endothelium, lipopolysaccharides, TNF- α , and IL-1 induce tissue factor expression, which initiates the extrinsic coagulation pathway. In addition, they reduce the expression of thrombomodulin (endothelial anticoagulant), heparan sulfate (physiological activator of antithrombin III), tissue plasminogen activator (thrombolysis initiator), and tissue factor pathway inhibitor (TFPI), while they increase tissue plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression.^{21,22} This translates into a procoagulant and antifibrinolytic endothelial phenotype.

Platelet recruitment occurs through binding to the exposed subendothelial extracellular matrix (directly and through bridges with the von Willebrand factor) and an increased endothelial adhesiveness, through the GPIIb/IIIa glycoprotein complex.²³ The activation and consequent platelet aggregation favors the development of a prothrombotic state, which progresses to microvascular dysfunction.

Thrombocytopenia is a hematological marker of sepsis (Table 1). A marked thrombocytopenia

(< 50 000 / mm³) is associated with a worse prognosis.^{24,25} It is preceded by reduced fibrinolysis²⁶ and results from platelet activation and consumption in the setting of a prothrombotic state in sepsis. Sustained platelet activation, together with the release of microparticles (platelet vesicles with cytokines and coagulation factors inside) and α - and δ -granules, amplifies the inflammatory response and favors the development of endothelial dysfunction and multiple organ failure.²⁷⁻³¹

TABLE 1. Scoring system to define organ dysfunction and sepsis in pediatrics

Outcome measure	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory					
PaO ₂ /FiO ₂ ^a	≥ 400	300-399	200-299	100-199*	< 100*
or					
SpO ₂ /FiO ₂ ^b	≥ 292	264-291	221-264	148-220*	< 148*
Coagulation					
Platelet count (x 10 ³ /mm ³)	> 150	100-149	50-99	20-49	< 20
Hepatic					
Bilirubin (mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
Cardiovascular					
MAP (mmHg) or inotropes (μg/kg/min) ^c					
< 1 mo	≥ 46	< 46	Dopamine ≤ 5	Dopamine > 5	Dopamine > 15
1-11 mo	≥ 55	< 55	or	or	or
12-23 mo	≥ 60	< 60	dobutamine	epinephrine ≤ 0.1	epinephrine > 0.1
24-59 mo	≥ 62	< 62		or	or
60-143 mo	≥ 65	< 65		norepinephrine ≤ 0.1	norepinephrine > 0.1
144-216 mo	≥ 67	< 67			
> 216 mo ^d	≥ 70	< 70			
Neurologic					
Pediatric Glasgow score	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal					
Creatinine (mg/dL)					
< 1 mo	< 0.8	0.8-0.9	1.0-1.1	1.2-1.5	≥ 1.6
1-11 mo	< 0.3	0.3-0.4	0.5-0.7	0.8-1.1	≥ 1.2
12-23 mo	< 0.4	0.4-0.5	0.6-1.0	1.1-1.4	≥ 1.5
24-59 mo	< 0.6	0.6-0.8	0.9-1.5	1.6-2.2	≥ 2.3
60-143 mo	< 0.7	0.7-1.0	1.1-1.7	1.8-2.5	≥ 2.6
144-216 mo	< 1.0	1.0-1.6	1.7-2.8	2.9-4.1	≥ 4.2
> 216 mo ^d	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	≥ 5.0

pSOFA: pediatric Sequential Organ Failure Assessment; PaO₂: arterial oxygen partial pressure; FiO₂: fraction of inspired oxygen; SpO₂: peripheral oxygen saturation; MAP: mean arterial pressure.

* With assisted mechanical ventilation.

^a PaO₂ was measured in mmHg.

^b Only SpO₂ measurements of 97 % or lower were used.

^c MAP (mmHg) was used for scores 0 and 1. Inotropes (μg/kg/min) were used for scores 2 to 4.

^d The cutoff point for patients older than 18 years (216 months) was identical to the original SOFA score.

Source: modified from Matics TJ, Sanchez-Pinto N. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):e172352.

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is the consequence of an uncontrolled coagulation cascade activation, which leads to factor consumption and microvascular thrombosis development.³² Neonates and infants younger than 6 months have a higher risk for bleeding during DIC³² because they have lower circulating levels of vitamin-K-dependent factors (II, VII, IX, and X). In turn, they have a lower ability to produce thrombin and reduced levels of natural coagulation inhibitors. Such differences explain the higher mortality due to DIC in this age group compared to older children and adults.^{33,34}

Hemorheology

Both due to their mechanical properties and their abundance, red blood cells are the main determinants of blood's rheological behavior. When blood flow becomes slower in microcirculation, erythrocyte aggregation produces an increased resistance to flow due to a greater viscosity (thixotropy).³⁵ Normally, erythrocyte aggregation occurs when plasma macromolecules, mainly fibrinogen, form bridges of electrostatic attraction among these cells. In addition, it depends on red blood cell rigidity and deformability properties, which may be modified based on their geometry (surface/volume ratio), internal viscosity (hemoglobin function), and the membrane's elastic properties (adenosine triphosphate [ATP], lipid, and protein composition).^{36,37}

In the case of sepsis, the changes in microcirculation imply the loss of functional capillary density, poor flow distribution and heterogeneity, microvascular reactivity alterations, glycocalyx degradation, and cell adherence to the endothelium.³⁸ Together with increased circulating fibrinogen and O₂ free radical production (which increases erythrocyte rigidity due to a surface/volume ratio alteration), such changes promote pathological aggregation between erythrocytes, resistant to intravascular shear forces. This leads to a greater capillary obstruction, which invigorates microvascular dysfunction.³⁹

CARDIAC MUSCLE

The extensive peripheral vascular involvement underscores myocardial function during sepsis

so as to maintain O₂ delivery to the tissues (*Figure 1*). However, myocardial dysfunction is very common⁴⁰ and affects both systolic and diastolic function.⁴¹ It is the result of an intramyocardial inflammation triggered by several mechanisms. Cardiomyocytes express several Toll-like receptors (TLRs) on their membranes, which recognize and are activated by pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs). Such interaction, through the intermediate activation of the nuclear transcription factor kappa-b (NF-κb) and intracellular kinases (mitogen-activated protein [MAP] kinases), depresses myocardial contractility.⁴² Specifically, this is caused by the activation of calpain, an intracellular protease that mediates contractile and structural protein destruction.⁴³

Proinflammatory cytokines contribute to myocardial inflammation and dysfunction. Interleukin 18 (IL-18) induces the phosphorylation of the phospholamban-sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase (SERCA) system, an event leading to a reduced intracellular calcium bioavailability and, subsequently, reduced contractility.⁴⁴ In turn, cardiomyocytes release proinflammatory cytokines and express intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in response to systemic inflammation. This allows the passage of leukocytes from coronary circulation which, together with ICAM-1 binding to molecules like fibrinogen, affects the actin cytoskeleton. As a consequence, there is a variation between cell depolarization and calcium release from the sarcoplasmic reticulum (excitation-contraction coupling), which reduces both contractility and relaxation.⁴⁵⁻⁴⁸ On its side, the activated coronary endothelium releases NO, which contributes to an altered contractile function,⁴⁹ and the polymorphonuclear cells that invade the myocardial tissue produce O₂ free radicals that harm intracellular organelles. The resulting mitochondrial dysfunction is supportive of ventricular contractile involvement.⁵⁰

Such complex scenario implies, first of all, a contractile depression that affects both ventricles equally (*Figure 1.B*). The increase in heart rate initially offsets this phenomenon, maintaining a relatively constant minute volume. As a result, the cardiac muscle consumes more O₂. During

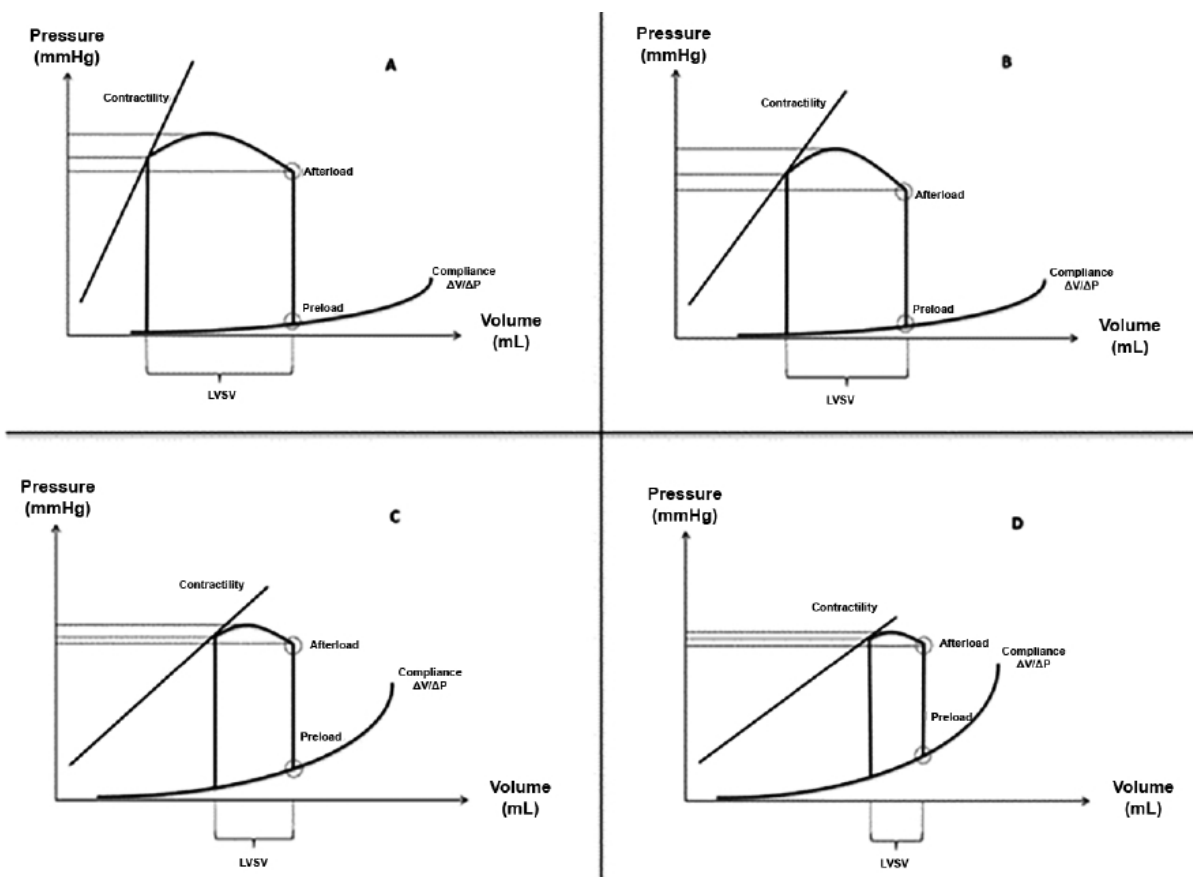
sepsis, the reduced tissue O_2 extraction capacity causes myocardial ischemia,^{51,52} which affects even more contractile function and leads to ventricular rigidity which, in turn, affects diastolic function⁵³ (Figures 1.C and D).

The circulating levels of biological markers of cardiovascular injury, like troponins T and I, have a high diagnostic correlation with sepsis severity and prognosis.⁵⁴⁻⁵⁶ The brain natriuretic peptide (BNP) and its precursor, pro-BNP, are

released prematurely during sepsis due to the cell stretching that accompanies ventricular dysfunction and the action of proinflammatory molecules, including lipopolysaccharides, IL-1, and C-reactive protein (CRP).⁵⁷⁻⁵⁹ Their plasma levels are associated with myocardial dysfunction and are used in some clinical scoring systems to predict short-term mortality in sepsis.^{60,61}

In newborns and infants, the cardiac muscle is particularly sensitive to the effects of sepsis.⁶²

FIGURE 1. Representation of the cardiac cycle of the left ventricle through the pressure-volume loop in normal conditions and during sepsis



ΔP : pressure difference; ΔV : volume difference; LVSV: left ventricular systolic volume.

A: Normal left ventricle pressure-volume loop. **B:** In sepsis, myocardial involvement starts with a decreased ventricular contractility. This translates into a smaller slope in the contractility curve (end-systolic pressure/end-systolic volume). Therefore, LV systolic pressure decreases and, if preload does not change, so does the LVSV. The latter is partially buffered by the reduced afterload due to peripheral vasodilation, which takes place in the initial stages of sepsis.

C and D: As aggressive inflammation advances, myocardial contractility becomes progressively more affected, and this is associated with diastolic dysfunction due to an increased ventricular rigidity (greater slope of the compliance curve). LV systolic pressure continues decreasing, just like LVSV. Although preload increases, this mechanism does not lead to an increased LVSV because it is mainly the result of pressure gain (end-diastolic pressure elevation) and not of a higher diastolic filling.

Note: Absolute volume and pressure values were not included due to the modifications resulting from age.

Source: Developed by the author.

Contractile immaturity, a greater extracellular calcium dependence, a scarce response to diastolic filling (Frank-Starling mechanism), a smaller relaxation capacity, and an immature sympathetic innervation confer little functional reserve,⁶² which is associated with a worse prognosis and progression to septic shock.⁶³

LUNG

The extensive pulmonary vascularization, in addition to the cardiac output that goes along with it, accounts for the high frequency of lung injury during sepsis.⁶⁴ Endothelial injury and microvascular thrombosis and occlusion are responsible for the initial disruption of the alveolar-capillary barrier, which leads to the development of acute respiratory distress.^{64,65}

Polymorphonuclear cell and platelet aggregation amplifies the local inflammatory response.⁶⁶ Together with the direct action of microorganisms and proinflammatory cytokines, they cause cell death (necroptosis and pyroptosis), increased capillary permeability, surfactant loss, and interstitial and alveolar edema. The latter causes an intrapulmonary shunt that adds to the ventilation/perfusion alteration to induce hypoxemia. The severity of hypoxemia correlates to the severity of respiratory distress.^{11,67}

The loss of alveolar surfactant increases superficial tension and lung elasticity. Therefore, the difference in pressure necessary to push the air volume is higher than normal. The resulting scarce alveolar recruitment, in addition to non-homogeneous ventilation caused by the coexistence of collapsed, ventilated alveoli with edema inside, leads to changes in lung tissue viscoelastic properties, and a greater resistance to air entry. Finally, the consecutive alveolar collapse and re-expansion and the resulting high difference in pressure amplify the alveolar-capillary barrier injury.⁶⁸

Newborns and infants have a smaller capacity to placate respiratory aggression during sepsis. The horizontal orientation of ribs and the circular shape of the chest restrict the diaphragm to a rather horizontal position, thus hindering its contractile performance (lower transdiaphragmatic pressure). Likewise, type I muscle fibers (related to resistance to muscle fatigue) develop scarcely and the metabolic

output from ventilatory effort is very high.⁶⁸ This leads to an early respiratory muscle wasting.

KIDNEY

Renal involvement is associated with an increased mortality⁶⁹ and is present in half of patients with sepsis.⁷⁰ Acute kidney injury is the result of a combination between a lower renal perfusion and the aggressive inflammation of the parenchyma.⁶⁹

Tubular necrosis and microvascular dysfunction are caused by an excessive vasoconstriction, the development of microthrombi in peritubular capillaries, polymorphonuclear cell infiltration, O₂ free radical release, and direct action of proinflammatory cytokines and bacterial products, such as lipopolysaccharides and formylmethionine-leucyl-phenylalanine (FMLP), a chemotactic tripeptide of the bacterial wall. This leads to a redistribution of blood flow to the renal medulla and the subsequent reduction in the glomerular filtration rate and a loss of fluid, electrolyte, and acid-base homeostasis.⁷¹

Although an increased level of serum creatinine is the standard method to define impairment of renal function,^{1,11} it occurs later than that of other markers.⁶⁹ Plasma cystatin C and proenkephalin correlate just as well with kidney function and show an early elevation during sepsis.⁷²⁻⁷⁴

LIVER AND DIGESTIVE TRACT

Cholestatic liver dysfunction usually starts more insidiously than other types of dysfunction and is characterized by an increased level of bilirubin, alkaline phosphatase, and gamma-glutamyl transferase.⁷⁵ It is the result of an altered hepatobiliary transport induced by proinflammatory cytokines, O₂ free radicals, and microvascular involvement.^{76,77}

An alteration in intestinal microcirculation affects the digestive tract immune barrier. This favors bacterial translocation, thus amplifying the inflammatory response. In addition, the saprophytic flora and its defensive function become altered, which is associated with a greater mortality.⁷⁸

NERVOUS SYSTEM

Brain dysfunction is caused by the diffuse alteration of neuronal metabolism and

intercellular signaling.⁷⁹ Proinflammatory cytokines reach the brain parenchyma through circumventricular organs and disruption of the blood-brain barrier. This causes brain inflammation, which implies the production of cytokines, NO, prostaglandins, and O₂ free radicals by neurons and glial cells. In addition to this, there is activated polymorphonuclear cell invasion and a direct lipopolysaccharide action, which, all together, affect central nervous system function.^{80,81}

Thus, encephalopathy, which affects approximately half of patients with sepsis, presents with progressive depression of the sensorium, confusion, and lethargy, and usually precedes the other clinical manifestations of sepsis.⁷⁹ Almost two-thirds of these patients develop critical illness polyneuropathy and myopathy in the following days or weeks. This occurs with generalized weakness and loss of thermoalgesic sensitivity. It usually lasts longer than encephalopathy and is associated with increased mortality.^{82,83}

NEUROENDOCRINE SYSTEM

Neuroendocrine function may be affected by the direct action of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1, and IL-6) and bacterial products.⁸⁴ It mainly occurs on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and arginine vasopressin (AVP). In addition, there is a tendency towards hyperglycemia (insulin resistance, counterregulation) and it may reduce thyroid function. The importance of neuroendocrine dysfunction contributes to other organ and system dysfunction, and is associated with a greater severity.^{84,85}

After an initial allostasis period, between 20 % and 60 % of patients with sepsis develop multifactorial HPA axis dysfunction.^{86,87} This leads to critical illness-related corticosteroid insufficiency, which is characterized by hemodynamic failure and progression to fluid- and catecholamine-refractory septic shock.⁸⁶⁻⁸⁹

AVP increases rapidly to supraphysiological values in the initial stages of sepsis (cytokines, lipopolysaccharides, hypovolemia) and decreases markedly during septic shock, thus affecting osmotic and cardiovascular homeostasis.^{90,91} Copeptin is released in equimolar amounts with

AVP following the fragmentation of its precursor (pro-AVP). AVP circulating levels increase during progression to septic shock, so it offers a high diagnostic correlation with sepsis severity and prognosis.⁹²⁻⁹⁵

CONCLUSION

The mechanisms leading to organ dysfunction in sepsis are various and intricate. Understanding them facilitates an early diagnosis and the choice of an adequate therapeutic approach. ■

REFERENCES

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. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, Van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1):36-44.
3. Bateman S, Seed P. Progression to Pediatric Bacteremia and Sepsis: Covert Operations and Failures in Diplomacy. *Pediatrics*. 2010; 126(1):137-50.
4. 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.
5. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13(12):862-74.
6. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014; 40(4):463-75.
7. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004; 364(9433):545-8.
8. Seymour CW, Liu V, 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.
9. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7):707-10.
10. Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998; 26(11):1793-800.
11. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(10):e172352.
12. Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review. *J Intensive Care*. 2017; 5:47.
13. McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Brookes ZL. ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. *Microvasc Res*. 2011; 81(3):281-8.

14. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002; 360(9328):219-23.
15. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22(2):143-9.
16. Crouser ED, Julian MW, Blahod DV, Pfeiffer DR. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Crit Care Med*. 2002; 30(2):276-84.
17. Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, Davis CG, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA*. 2002; 287(13):1716-21.
18. 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.
19. Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, Walczak H, et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(2):135-47.
20. Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol Rev*. 2015; 265(1):130-42.
21. Peters K, Unger RE, Brunner J, Kirkpatrick J. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovasc Res*. 2003; 60(1):49-57.
22. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, Van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol*. 2008; 83(3):536-45.
23. Lorente JA, García-Frade LJ, Landín L, De Pablo R, et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest*. 1993; 103(5):1536-42.
24. Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, Boisramé-Helms J, et al. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Crit Care Med*. 2016; 44(4):764-72.
25. Claushuis TAM, Van Vught LA, Scicluna BP, Wiewel MA, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood*. 2016; 127(24):3062-72.
26. Semeraro F, Colucci M, Ciaroni P, Masson S, et al. Platelet Drop and Fibrinolytic Shutdown in Patients With Sepsis. *Crit Care Med*. 2018; 46(3):e221-8.
27. Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost*. 2009; 101(3):439-51.
28. Tökés-Füzesi M, Woth G, Ernyey B, Vermes I, et al. Microparticles and acute renal dysfunction in septic patients. *J Crit Care*. 2013; 28(2):141-7.
29. Woth G, Tökés-Füzesi M, Magyarlaki T, Kovács GL, et al. Activated platelet-derived microparticle numbers are elevated in patients with severe fungal (*Candida albicans*) sepsis. *Ann Clin Biochem*. 2012; 49(Pt 6):554-60.
30. Vincent JL, Yagushi A, Pradier O. Platelet function in sepsis. *Crit Care Med*. 2002; 30(5 Suppl):S313-7.
31. Hurlley SM, Lutay N, Holmqvist B, Shannon O. The Dynamics of Platelet Activation during the Progression of Streptococcal Sepsis. *PLoS One*. 2016; 11(9):e0163531.
32. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2007; 35(9):2191-5.
33. Kreuz W, Veldmann A, Fischer D, Schlösser R, et al. Neonatal sepsis: a challenge in hemostaseology. *Semin Thromb Hemost*. 1999; 25(6):531-5.
34. Veldman A, Fischer D, Nold MF, Wong FY. Disseminated intravascular coagulation in term and preterm neonates. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36(4):419-28.
35. Murata T. Theory of non-Newtonian viscosity of blood at low shear rate--effect of rouleaux. *Biorheology*. 1976; 13(5):287-96.
36. Rasia ML, Bazzoni GB. Hemorreología: comportamiento intrínseco del flujo sanguíneo. *Rev Méd Rosario*. 2003; 69(3):56-61.
37. Popel AS, Johnson PC. Microcirculation and hemorrheology. *Annu Rev Fluid Mech*. 2005; 37:43-69.
38. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care*. 2003; 7(5):359-73.
39. Piagnarelli M, Zouaoui Boudjeltia K, Vanhaeberbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med*. 2003; 29(7):1052-61.
40. Jain A, Sankar J, Anubhuti A, Yadav DK, et al. Prevalence and outcome of sepsis-induced myocardial dysfunction in children with 'sepsis' 'with' and 'without shock': prospective observational study. *J Trop Pediatr*. 2018; 64(6):501-9.
41. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24(4):292-9.
42. Boyd JH, Mathur S, Wang Y, Bateman RM, et al. Toll-like receptor stimulation in cardiomyocytes decreases contractility and initiates an NF-kappaB dependent inflammatory response. *Cardiovasc Res*. 2006; 72(3):384-93.
43. Freitas AC, Figueiredo MJ, Campos EC, Figueiredo D, et al. Activation of both the calpain and ubiquitin-proteasome systems contributes to septic cardiomyopathy through dystrophin loss/disruption and mTOR inhibition. *PLoS One*. 2016; 11(11):e0166839.
44. Okuhara Y, Yokoe S, Iwasaku T, Eguchi A, et al. Interleukin-18 gene deletion protects against sepsis-induced cardiac dysfunction by inhibiting PP2A activity. *Int J Cardiol*. 2017; 243:396-403.
45. Davani EY, Boyd JH, Dorscheid DR, Wang Y, et al. Cardiac ICAM-1 mediates leukocyte-dependent decreased ventricular contractility in endotoxemic mice. *Cardiovasc Res*. 2006; 72(1):134-42.
46. Davani EY, Dorscheid DR, Lee CH, Van Breemen C, et al. Novel regulatory mechanism of cardiomyocyte contractility involving ICAM-1 and the cytoskeleton. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287(3):H1013-22.
47. Jianhui L, Rosenblatt-Velin N, Loukili N, Pacher P, et al. Endotoxin impairs cardiac hemodynamics by affecting loading conditions but not by reducing cardiac inotropism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 299(2):H492-501.
48. Boyd JH, Chau EH, Tokunaga C, Bateman RM, et al. Fibrinogen decreases cardiomyocyte contractility through an ICAM-1-dependent mechanism. *Crit Care*. 2008; 12(1):R2.
49. Herbertson MJ, Werner HA, Walley KR. Nitric oxide synthase inhibition partially prevents decreased LV contractility during endotoxemia. *Am J Physiol*. 1996; 270(6 Pt 2):H1979-84.
50. Neviere R, Delguste F, Durand A, Inamo J, et al. Abnormal mitochondrial cAMP/PKA signaling is involved in sepsis-induced mitochondrial and myocardial dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(12):2075.
51. Herbertson MJ, Werner HA, Russell JA, Iversen K, et al. Myocardial oxygen extraction ratio is decreased during endotoxemia in pigs. *J Appl Physiol (1985)*. 1995; 79(2):479-86.
52. Alders DJ, Groeneveld AB, Binsl TW, De Kanter FJ, et al. Endotoxemia decreases matching of regional blood flow and O₂ delivery to O₂ uptake in the porcine left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 300(4):H1459-66.
53. Sanfilippo F, Corredor C, Arcadipane A, Landesberg G,

- et al. Tissue doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017; 119(4):583-94.
54. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation. *Crit Care Med*. 2014; 42(4):790-800.
 55. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, et al. Role of admission troponin-T and serial troponin-T testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9):e005930.
 56. Bessière F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013; 39(7):1181-9.
 57. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004; 32(3):660-5.
 58. Post F, Weilemann LS, Messow CM, Sinning C, et al. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med*. 2008; 36(11):3030-7.
 59. Shor R, Rozenman Y, Bolshinsky A, Harpaz D, et al. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction. *Eur J Intern Med*. 2006; 17(8):536-40.
 60. Khoury J, Arow M, Elias A, Makhoul BF, et al. The prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) in non-cardiac patients with sepsis, ultra-long follow-up. *J Crit Care*. 2017; 42:117-22.
 61. Ryoo SM, Kim WY, Huh JW, Hong SB, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide with the sequential organ failure assessment score in septic shock. *Am J Med Sci*. 2015; 349(4):287-91.
 62. Dartiguelongue JB. Fisiología cardiovascular pediátrica. In *Fisiología pediátrica aplicada a la clínica*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal; 2020. Pages.81-119.
 63. Martin L, Derwall M, Zoubi SA, Zechendorf E, et al. The Septic Heart: Current Understanding of Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Chest*. 2019; 155(2):427-37.
 64. Englert JA, Bobba C, Baron RM. Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *JCI Insight*. 2019; 4(2):e124061.
 65. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005; 128(2):525-32.
 66. Wohlrab P, Kraft F, Tretter V, Ullrich R, et al. Recent advances in understanding acute respiratory distress syndrome. *F1000Res*. 2018; 7:F1000.
 67. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016; 315(8):788-800.
 68. Dartiguelongue JB. Fisiología respiratoria pediátrica. In *Fisiología pediátrica aplicada a la clínica*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal; 2020. Pages.121-54.
 69. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 2019; 364:k4891.
 70. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43(5):817-24.
 71. Shum HP, Yan WW, Chan TM. Recent knowledge on the pathophysiology of septic acute kidney injury: A narrative review. *J Crit Care*. 2016; 31(1):82-9.
 72. Kim H, Hur M, Lee S, Marino R, et al. Proenkephalin, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, and Estimated Glomerular Filtration Rates in Patients With Sepsis. *Ann Lab Med*. 2017; 37(5):388-97.
 73. Mårtensson J, Martling CR, Oldner A, Bell M. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(2):576-81.
 74. Dai X, Zeng Z, Fu C, Zhang S, et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Crit Care*. 2015; 19(1):223.
 75. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology*. 2007; 45(1):230-41.
 76. Brienza N, Dalfino L, Cinnella G, Diele C, et al. Jaundice in critical illness: promoting factors of a concealed reality. *Intensive Care Med*. 2006; 32(2):267-74.
 77. Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, Mesotten D, et al. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med*. 2016; 42(1):16-27.
 78. Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, Moody FG, et al. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock*. 2001; 15(1):1-10.
 79. Helbing DL, Böhm L, Witte O. Sepsis-associated encephalopathy. *CMAJ*. 2018; 190(36):E1083.
 80. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med*. 2009; 37(10 Suppl):S331-6.
 81. Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, Stahel PF. Pathophysiology of septic encephalopathy: an unsolved puzzle. *Crit Care*. 2010; 14(3):165.
 82. Axer H, Grimm A, Pausch C, Teschner U, et al. The impairment of small nerve fibers in severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2016; 20:64.
 83. Shepherd S, Batra A, Lerner DP. Review of critical illness myopathy and neuropathy. *Neurohospitalist*. 2017; 7(1):41-8.
 84. Gheorghită V, Barbu AE, Gheorghiu ML, Căruntu FA. Endocrine dysfunction in sepsis: a beneficial or deleterious host response? *Germs*. 2015; 5(1):17-25.
 85. Sharshar T, Hopkinson NS, Orlikowski D, Annane D. Science review: The brain in sepsis – culprit and victim. *Crit Care*. 2005; 9(1):37-44.
 86. Menon K, Ward RE, Lawson ML, Gaboury I, et al. A prospective multicenter study of adrenal function in critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(2):246-51.
 87. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003; 348(8):727-34.
 88. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med*. 2005; 33(4):855-9.
 89. Karagüzel G, Cakir E. Adrenal dysfunction in critically ill children. *Minerva Endocrinol*. 2014; 39(4):235-43.
 90. Russell JA. Bench-to bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care*. 2011; 15(4):226.
 91. Demiselle J, Fage N, Radermacher P, Asfar P. Vasopressin and its analogues in shock states: a review. *Ann Intensive Care*. 2020; 10(1):9.
 92. Latronico N, Castioni CA. Copeptin in critical illness. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(10):1391-3.
 93. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides*. 2005; 26(12):2500-4.

94. Palmiere C, Augsburg M. Copeptin as a diagnostic biomarker for sepsis-related deaths. *Peptides*. 2014;59:75-8.
95. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, et al.

Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock*. 2007; 28(2):219-26.

Importancia del síndrome de Li-Fraumeni, un síndrome genético de predisposición al cáncer

The importance of Li-Fraumeni syndrome, a hereditary cancer predisposition disorder

Dra. Belén Miranda Alcalde^a, Dra. Marta Villa Alcázar^a, Dra. Isabel Martínez Romera^a y Dra. Blanca López Ibor^a

RESUMEN

El cáncer en pediatría es una entidad infrecuente. Se estima que más de un 10-15 % de los tumores son secundarios a una variante patogénica en un gen de predisposición al cáncer.

Se conocen más de 100 genes de predisposición al cáncer y su asociación con síndromes o tumores aislados. Uno de los más descritos es el síndrome de Li-Fraumeni.

Los pacientes con este síndrome tienen alto riesgo de desarrollar uno o más tumores. Su conocimiento permite realizar un protocolo de seguimiento del paciente y de sus familiares afectos, con el que detectar precozmente nuevos tumores y disminuir la morbimortalidad del tumor y de su tratamiento.

Esta revisión pretende ser una guía útil para el pediatra. Utilizando como caso guía a una familia, se revisarán los motivos de sospecha de un síndrome de Li-Fraumeni, su diagnóstico clínico y genético, y el protocolo de seguimiento de los familiares portadores de la misma mutación.

Palabras clave: síndrome de Li-Fraumeni, síndromes neoplásicos hereditarios, gen TP53, neoplasias, pediatría.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e11>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e11>

Cómo citar: Miranda Alcalde B, Villa Alcázar M, Martínez Romera I, López Ibor B. Importancia del síndrome de Li-Fraumeni, un síndrome genético de predisposición al cáncer. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e11-e17.

INTRODUCCIÓN

El cáncer en pediatría es una entidad de baja incidencia (1300-1400 casos nuevos al año tanto en España como en la Argentina) y, hasta hace unos años, se consideraba una enfermedad esporádica, que se relacionaba, en menos del 5 % de los casos, con un síndrome genético. Sin embargo, con la aplicación de nuevas técnicas de secuenciación genómica, este número se está incrementando de forma constante, y ahora se estima que

más de un 10-15 % de los pacientes tiene una variante patogénica en un gen de predisposición al cáncer.

La predisposición genética que aumenta el riesgo de que un niño desarrolle un cáncer (síndrome de predisposición al cáncer, SPC) es un motivo de preocupación en los padres, en los pediatras y en los oncólogos pediatras. El pediatra puede ser el primero en sospechar un SPC por los antecedentes de cáncer en una familia; se ve involucrado en las decisiones éticas que este diagnóstico conlleva¹ y es el responsable de que se realice un seguimiento adecuado del niño con diagnóstico de SPC y de los hermanos portadores. Asimismo, el diagnóstico de un SPC cambia el manejo clínico ante la aparición de algunos signos o síntomas que, por otra parte, son frecuentes en pediatría (adenopatías, tumoraciones o alteraciones hematológicas),² lo que obliga a pensar en un tumor en el diagnóstico diferencial.

El oncólogo pediatra debe pensar en la posibilidad de que su paciente tenga una alteración genética subyacente y debe conocer la historia natural y las implicaciones de un SPC a la hora de planificar el tratamiento y el seguimiento para evitar, en la medida de lo posible, el uso de radiación en pruebas de imagen y en el tratamiento.³

Al día de hoy, se conocen muchos genes de predisposición al cáncer (más de 100) y su asociación con síndromes o tumores. Uno de los SPC más descritos es el síndrome de Li-Fraumeni (*Li-Fraumeni syndrome*; *LFS*, por sus siglas en inglés).

a. Hospital Universitario HM Montepíncipe, Boadilla del Monte, Madrid, España.

Correspondencia:
Dra. Belén Miranda Alcalde:
b.miranda.alc@gmail.com.

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 18-6-2020
Aceptado: 28-7-2020

CASO CLÍNICO: HISTORIA DE UNA FAMILIA

La familia en la que se basó este artículo estaba compuesta por los padres y tres hijos, nacidos en los años 2007, 2008 y 2010. El primer hijo era un varón que, en noviembre de 2008 (a los 19 meses de edad), consultó en Endocrinología por haber desarrollado, en los dos últimos meses, vello púbico y acné. Se realizó el estudio de pubertad precoz, que evidenció hiperandrogenismo, y una ecografía abdominal, en la que se detectó una masa suprarrenal derecha, que se resecó quirúrgicamente, y se realizó el diagnóstico de adenoma suprarrenal. En los controles posteriores, se observó la ausencia de enfermedad residual, por lo que no recibió más tratamiento.

En julio de 2014, la segunda hija, que entonces tenía 5 años y 6 meses, acudió a otro centro por una tumoración de la mejilla izquierda y se realizó una resección de esta. El diagnóstico fue de rhabdomyosarcoma alveolar. Se hizo un estudio de extensión y evaluación de grupo de riesgo, y se llegó a la determinación de que se trataba de un estadio I, grupo de alto riesgo de la *Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique* (SIOP) por histología desfavorable. Se planificó el tratamiento según el protocolo EpSSG RMS 2005 (grupo de tratamiento G) y recibió quimioterapia y radioterapia local (45 Gy), finalizada en julio de 2015. En el momento del diagnóstico de esta segunda hija, refirieron que al padre se le había diagnosticado, en 2009, un leiomyosarcoma del miembro superior izquierdo con 39 años y había recibido tratamiento.

En agosto de 2014, al primer hijo, que, en ese momento, tenía 7 años, a partir de una conjuntivitis bilateral refractaria, se le diagnosticó una masa heterogénea intraventricular. Se realizó la resección completa del tumor y el diagnóstico anatomopatológico fue de xantastrocitoma pleomórfico intraventricular. No precisó tratamiento de quimio ni radioterapia.

En octubre de 2014, se realizó el estudio genético de *LFS* en el padre (caso índice) y se confirmó el hallazgo de una deleción que afectaba a los exones 2-9 del gen *TP53* en heterocigosis. Se amplió el estudio a los 3 hijos y se detectó la misma mutación en los dos primeros hijos (los pacientes referidos previamente), pero no en el tercero.

Se instauró un protocolo de seguimiento de *LFS* en ambos niños, que consistió en una resonancia magnética nuclear (RMN) de cuerpo entero anual y ecografías abdominopélvicas y control analítico cada 4 meses. Además, cada uno

de los niños siguió los controles oportunos por sus tumores (rhabdomyosarcoma y xantastrocitoma pleomórfico intraventricular, respectivamente).

En mayo de 2016, estando en remisión del rhabdomyosarcoma y totalmente asintomática, se detectó, en la segunda hija, en uno de los controles del seguimiento del *LFS*, una tumoración en la fosa posterior. Se realizó la cirugía con resección completa y el diagnóstico fue de meduloblastoma de células grandes/anaplásico N-Myc (+) de cerebelo izquierdo. Se planificó el tratamiento adyuvante según protocolo, con radioterapia y quimioterapia, que finalizó en julio de 2017 sin enfermedad residual. Se mantuvo en remisión hasta febrero de 2018, cuando presentó una recidiva en vermis cerebeloso con metástasis en calota. Recibió quimioterapia de segunda línea y radioterapia paliativa. Falleció en marzo de 2019. El padre, además, había desarrollado un segundo tumor (linfoma) y había fallecido en noviembre de 2016.

EL SÍNDROME DE LI-FRAUMENI EN PEDIATRÍA

Se ha descrito que más del 10 % de los niños con cáncer tienen una alteración genética que aumenta el riesgo de desarrollar un tumor maligno. Reconocer qué pacientes pueden tener un SPC y cómo hacer el diagnóstico genético es, ahora mismo, uno de los retos de la oncología pediátrica. Las nuevas técnicas de secuenciación masiva están abriendo nuevos horizontes en este campo.⁴

En el año 2016, Jongmans y cols., publicaron los criterios que permiten identificar a los pacientes con "alto riesgo" de tener una susceptibilidad genética de cáncer.⁵ Esta herramienta es aplicable solo a pacientes pediátricos que ya tienen un cáncer diagnosticado (*Tabla 1*).

El *SLF* es un síndrome de predisposición al cáncer descrito por primera vez en 1969, cuando Li y Fraumeni reportaron a 4 familias con 2 o más sarcomas de partes blandas y otros cánceres en edad temprana.⁶ El gen descrito involucrado en la patogénesis del *LFS* es el *TP53*.⁷

Se transmite por herencia autosómica dominante y tiene una alta penetrancia. Se caracteriza por desarrollar, tanto en la edad pediátrica como en los adultos, un amplio espectro de tumores.

Epidemiología

La incidencia del *LFS* se ha estimado en 1:2000-1:5000 en Europa y Norteamérica. Sin

embargo, en determinadas zonas de Brasil, asciende hasta 1:300 por la alta incidencia de una mutación concreta del *p53*.⁸

La media de edad de aparición del primer tumor en pacientes con *LFS* y mutación en el gen *TP53* es a los 25 años, con un riesgo acumulado a los 30 años del 50 % y superior al 90 % a los 60 años. Para las mujeres con *LFS*, el riesgo de desarrollar cáncer es del 100 %, mientras que, para los hombres, es del 73 %.⁹ Esta diferencia entre géneros se debe a la alta incidencia de cáncer de mama entre las mujeres, descrita en todos los grupos de edad.¹⁰

El *LFS*, además de suponer un mayor riesgo para el desarrollo de distintos tumores, conlleva el riesgo de aparición de múltiples tumores primarios de forma sincrónica o metacrónica.⁸ Se ha descrito que el riesgo de segundas neoplasias es del 15 %, de una tercera es del 4 % y de cuatro o más es del 2 %. Se ha relacionado la edad de aparición del primer tumor con el riesgo de desarrollar más de uno de forma inversamente proporcional, con lo que pacientes con diagnóstico del primer tumor entre los 0 y los 19 años podrían tener hasta un 83 % de riesgo relativo de desarrollar una segunda neoplasia.¹¹

Manifestaciones clínicas: descripción de los cánceres

Los pacientes con *LFS* no tienen alteraciones fenotípicas que ayuden al diagnóstico, por lo que solo lo orientará la historia familiar o el tipo de tumor. En el espectro clínico del *LFS*, se ha detectado un amplio abanico de cánceres;

sin embargo, los que se han descrito con mayor frecuencia, que se denominan *Core Cancers* suponen el 70 % y son los siguientes:

- **Cáncer de mama:** Es la neoplasia más frecuente, con una incidencia del 25-30 %. La media de edad de aparición es a los 33 años, y se desarrolla solo en las mujeres.¹²
- **Sarcomas:** Representan el 25 % del total de cánceres. Los rhabdomyosarcomas son los tumores más frecuentes en la edad pediátrica y en la adolescencia, y aparecen, principalmente, antes de los 5 años, mientras que los osteosarcomas aparecen a cualquier edad. Entre los sarcomas no descritos en el *LFS*, se destacan el s. de Ewing, los tumores asociados al estroma gastrointestinal (*gastrointestinal stromal tumor*; *GIST*, por sus siglas en inglés) y los angiosarcomas, entre otros.¹³
- **Tumores del sistema nervioso central (SNC):** Se desarrollan en el 9-16 % de los pacientes. Principalmente, son astrocitomas, glioblastomas, meduloblastomas y carcinoma de plexos coroideos (*choroid plexus carcinoma*; *CPC*, por sus siglas en inglés). La media de edad de aparición es a los 16 años. Con respecto al *CPC*, hay una fuerte asociación entre él y la mutación germinal del *TP53*, incluso sin historia familiar de cáncer.¹⁴
- **Carcinoma adrenocortical (*adrenocortical carcinoma*; *ACC*, por sus siglas en inglés):** Se desarrolla en el 6-13 % de los individuos con una distribución etaria bimodal (antes de los 5 años y entre los 40 y los 50 años). Su presentación en la edad pediátrica también

TABLA 1. Datos de sospecha de predisposición al cáncer en un paciente oncológico pediátrico: criterios de Jongmans modificados. Adaptado de Jongmans et al. *Eur J Med Genet*. 2016

Datos de la historia familiar	2 o más neoplasias en miembros de la familia ≤ 18 años (con inclusión del caso índice). Padre o hermano con cáncer < 45 años. 2 o más familiares de 1 ^{er} o 2 ^{do} grado en la misma rama familiar con cáncer < 45 años. Consanguinidad de los padres del paciente.
Datos del tumor	Diagnóstico de un tipo de tumor hallado frecuentemente en los síndromes de predisposición al cáncer (Tabla 2). Hallazgo en el tumor o en muestras biológicas del paciente de una alteración que sugiere una predisposición en línea germinal. Paciente con 2 o más neoplasias, una de ellas antes de cumplir 18 años (sin incluir segundos tumores consistentes en tiempo y/o tipo histológico con los esperados por el tratamiento recibido).
Datos del paciente	Fenotipo compatible con algún síndrome de predisposición al cáncer. Pacientes con excesiva toxicidad al tratamiento oncológico (toxicidad no esperable en tipo, grado o duración para el tratamiento recibido).

sugiere una fuerte asociación con el *LFS*, y se detecta la mutación genética en el 30-80 % de los casos,¹² como se ha revelado en estudios sobre la población pediátrica en Brasil con *LFS*.

Otros tumores con incidencia mucho menor, que, en conjunto, representan el 30 % restante, son leucemia (leucemia linfoblástica aguda –LLA– o leucemia mieloide aguda –LMA–) y síndrome mielodisplásico (juntos representan el 2-4 %), tumores gastrointestinales, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, neuroblastoma y otras neoplasias de la infancia.¹²

Diagnóstico clínico

El diagnóstico del *LFS* se fundamenta en el cumplimiento de unos criterios clínicos que seleccionan a los pacientes que deben ser estudiados para mutaciones en *TP53*. En 1988, los Dres. Frederick P. Li y Joseph F. Fraumeni describieron los *Criterios Clásicos*. Su cumplimiento supone el diagnóstico del *LFS*, aunque no se confirme genéticamente.¹⁵

En 1990, D. Malkin y cols., describieron la mutación del *TP53*, lo que abrió la puerta al *screening* genético para identificar a sujetos con

mutación en *TP53* que no cumplían los criterios clásicos. Por ello, en los años 90, se definió el síndrome de Li-Fraumeni Like (*Li-Fraumeni-like Syndrome; LFL*, por sus siglas en inglés) para seleccionar a individuos con unos criterios clínicos más amplios, que se pudieran beneficiar del estudio genético.⁷ Se publicaron, entonces, los criterios de Birch et al.,¹⁶ y de Eeles,¹⁷ y, posteriormente, los de Chompret,^{18,19} que han resultado tener mayor valor predictivo positivo y mayor sensibilidad al combinarse con los criterios clásicos (*Tabla 2*). La mutación en el gen *TP53* se encuentra en un 70 % de los pacientes que cumplen los criterios clásicos, en el 22 % de los que cumplen los de Birch y en el 20 % de los que cumplen los de Chompret.

Diagnóstico genético

El gen descrito involucrado en la patogenia del *LFS* es el *TP53*, localizado en el cromosoma 17p13.1. En el 80 % de los casos, la mutación se produce en los exones 5-8.

Es un gen supresor de tumores y es el más habitualmente mutado en células tumorales de todas las estirpes (su mutación se encuentra

TABLA 2. Criterios clínicos de diagnóstico del síndrome de Li-Fraumeni

	Criterios clínicos
C. clásicos de <i>LFS</i>²⁰	Sarcoma diagnosticado en un individuo menor de 45 años. Y un familiar de primer grado con cualquier tipo de cáncer, menor de 45 años. Y un familiar de primer o segundo grado, con diagnóstico, antes de los 45 años, de cualquier cáncer o de sarcoma a cualquier edad.
LFL-Birch¹⁶	Cáncer pediátrico o sarcoma, tumor del SNC o ACC en menor de 45 años. Y familiar de primer o segundo grado con cáncer del espectro de <i>LFS</i> (sarcoma, cáncer de mama, tumor del SNC, ACC, leucemia) a cualquier edad. Y familiar de primer o segundo grado con cáncer diagnosticado con < 60 años.
LFL Criterios de Chompret modificados²¹	Caso índice con tumor del espectro de <i>LFS</i> (sarcoma, cáncer de mama, tumor del SNC, ACC, leucemia, carcinoma broncoalveolar) con < 46 años. Y un familiar de primer o segundo grado con un cáncer del espectro de <i>LFS</i> con < 56 años (excepto cáncer de mama si el caso índice lo tenía) o múltiples tumores a cualquier edad. O caso índice con múltiples tumores primarios (excepto múltiple de mama), al menos 2 de los cuales sean del espectro del <i>LFS</i> y se presente el primer tumor antes de los 46 años. O caso índice con ACC o carcinoma de plexos coroideos o rhabdomyosarcoma anaplásico a cualquier edad independientemente de la historia familiar. O cáncer de mama con < 31 años sin mutaciones <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> .

LFS: síndrome de Li-Fraumeni; *LFL*: síndrome de Li-Fraumeni Like; SNC: sistema nervioso central; ACC: carcinoma adrenocortical.

hasta en el 50 % de los tumores). Las técnicas de estudio de alteraciones genéticas tienen una sensibilidad del 70-90 % y, si se realiza a través de secuenciación directa, alcanza una sensibilidad del 98 %.²²

Es de herencia autosómica dominante, aunque se han detectado mutaciones *de novo* en un 7 % de los pacientes.⁸ La penetrancia génica es muy alta y se observa un fenómeno de “anticipación” dentro de la expresión clínica de las familias.²³

Se está estudiando la relación genotipo-fenotipo que explique la gran variedad de formas clínicas en las que se presenta el *LFS*, con el objetivo de orientar el seguimiento de los pacientes hacia los cánceres que más probabilidad tengan de presentar. Mutaciones *missense* en el dominio de la cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) del *p53* se han detectado en algunos cánceres de mama y del SNC,²⁴ mientras que la variante p.R337H está fuertemente asociada al desarrollo de *ACC* según los estudios realizados sobre la población infantil con *LSF* en Brasil.²⁵

Otras líneas de investigación están orientadas hacia el estudio de “modificadores genéticos”, que son anomalías genéticas que pueden influir sobre la expresión fenotípica de una alteración sobre el *p53*. Entre estos modificadores, se encuentran la alteración de *MDM2* (regulador negativo directo de *p53*) y la menor longitud telomérica, que suponen una edad más temprana de desarrollo de tumores.^{26,27} Se están estudiando otros genes que puedan estar implicados, como el *CHK2*,²⁸ en el resto de las familias con *LFS* o *LFL* en los que no se encuentra una mutación en *TP53*.

Seguimiento de los pacientes diagnosticados

Con el objetivo de detectar precozmente los tumores y de disminuir la morbimortalidad, se han desarrollado múltiples protocolos de seguimiento (protocolo de seguimiento de Australia, Toronto, *National Comprehensive Cancer*

Network).²⁹ Se han realizado varios estudios de supervivencia para aclarar si realizar el protocolo de seguimiento supone un aumento en la esperanza de vida.¹⁹ Hasta el momento, los resultados son favorables hacia el grupo de seguimiento: las tasas de supervivencia global en pacientes sometidos a seguimiento y en aquellos sin seguimiento fueron del 88,8 % y del 59,6 % a los 5 años, respectivamente.³⁰ Estas diferencias se justifican gracias al diagnóstico precoz de tumores en estadios iniciales o lesiones premalignas.³¹

Entre los distintos programas de seguimiento, se destaca el realizado por la *American Association for Cancer Research* (AACC) en 2016 (Tabla 3). Su recomendación es que se debe iniciar el seguimiento en todos los pacientes con diagnóstico genético de *LFS*, así como en todos aquellos que cumplan los criterios clínicos clásicos del síndrome, aun sin confirmación genética.³¹

Estudio familiar

El estudio familiar es el primer problema que hay que enfrentar cuando se realiza el diagnóstico de *LFS* en un miembro de una familia, con el objetivo de incluir a los portadores de la mutación en el protocolo de seguimiento. Deben ser estudiados todos los familiares de primer grado del caso índice.^{32,33} El consejo genético es otro de los grandes debates por enfrentar, dado el carácter autosómico dominante de la herencia y la alta penetrancia de la enfermedad.

COMENTARIOS DEL CASO CLÍNICO

La mayoría de los tumores adrenocorticales son esporádicos, pero algunos se desarrollan en el contexto de síndromes genéticos. Los más frecuentes son el *LFS*, el síndrome de Beckwith-Wiedemann (*Beckwith-Wiedemann Syndrome*; *WBS*, por sus siglas en inglés), la neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (*multiple endocrine neoplasia type 1*; *MEN1*, por sus siglas en inglés) y la poliposis denomatosa familiar (*familial*

TABLA 3. Recomendación de seguimiento del síndrome de Li-Fraumeni en los niños hasta 18 años (Kratz CP, et al. *Clin Cancer Res*; 23(11):e38-e45)

- Examen físico cada 3-4 meses (que incluye TA, gráficas de crecimiento, aspecto Cushing, signos de virilización y examen neurológico completo).
- Ecografía abdominopélvica cada 3-4 meses (para buscar especialmente descartar *ACC*).
- RMN cerebral anual (la primera debe hacerse con contraste; el resto, sin contraste si no es necesario).
- RMN de cuerpo completo anual (para buscar sarcoma óseo o de partes blandas).
- Ante cualquier síntoma relevante, debe acudir inmediatamente a su pediatra/oncólogo pediatra o médico de cabecera.

TA: tensión arterial; *ACC*: carcinoma adrenocortical; RMN: resonancia magnética nuclear.

adenomatous polyposis; FAP, por sus siglas en inglés).

Cuando se diagnosticó al primer hijo en 2008 con el adenoma corticoadrenal, se barajó la posibilidad de que se asociara a un cuadro genético, pero, en la historia familiar, no había ningún caso de cáncer y no tenía ningún rasgo fenotípico compatible con un síndrome genético. En ese momento, el paciente no cumplía los criterios de Jongmans de sospecha de SPC ni los criterios clásicos ni de Chompret de *LFS*.

Inicialmente, no se solicitó el estudio genético, y, solo un año después, el padre tuvo el diagnóstico de un sarcoma, dato del que no se tuvo constancia hasta 2014, cuando a la segunda hija se le diagnosticó el rhabdomyosarcoma de mejilla.

Si se hubiera llegado antes al diagnóstico de *LFS*, el manejo inicial de la hija hubiera sido distinto, ya que se abordó la lesión como un tumor benigno y se resecó en otro centro sin biopsia previa y sin márgenes libres adecuados. Con el diagnóstico de la segunda hija de otro sarcoma, ya fue evidente descartar un *LFS*, como así se hizo.

No se sabe si la supervivencia global del padre o de la hija hubieran cambiado, dada la alta agresividad de los tumores que presentaron cada uno de ellos, pero lo cierto es que el diagnóstico de *LFS* se retrasó desde noviembre de 2008 hasta agosto de 2014 y, en ese tiempo, se produjeron tres tumores malignos en la familia que no fueron detectados al no existir un protocolo de seguimiento. Desde que se conoció el diagnóstico de *LFS*, los dos siguientes tumores (meduloblastoma de la segunda hija y linfoma del padre) sí fueron diagnosticados en este contexto. Además, se evitó la radiación diagnóstica en el primer hijo.

En cuanto a la radioterapia en las personas con *LFS*, es evidente que debe evitarse, siempre que no se comprometa la curabilidad del tumor. En el primer hijo, no fue necesaria, pero, en la segunda hija, la agresividad histológica de los dos tumores hizo imposible no recurrir a ella.

CONCLUSIONES

El papel del pediatra es imprescindible en los pacientes con *LFS*. Será la historia recogida por el pediatra la que pueda hacer saltar la sospecha de *LFS*. Se insiste en la necesidad de registrar los antecedentes de cáncer en las historias de los niños de los familiares de primer y segundo grado, y hacerlo de forma periódica, ya que, como

se ha visto en este caso clínico, pueden variar significativamente de una visita a la siguiente. Son especialmente relevantes los tumores que aparecen en personas jóvenes (menores de 45 años y, más aún, en los menores de 18 años). Para ello, es bueno utilizar árboles genealógicos y anotar con cuidado el tipo de tumor y la edad a la que apareció.

Tan importante es diagnosticar un SPC como no crear la sensación de que puede haber una predisposición familiar si no es así. En el caso concreto del *LFS*, el pediatra debe trabajar conjuntamente con los oncólogos y genetistas para garantizar el diagnóstico genético correcto del paciente, el estudio de los familiares y asegurar el correcto cumplimiento de los seguimientos requeridos en los familiares afectados. Además, se deben extremar las precauciones en disminuir la radiación (diagnóstica y terapéutica) y recomendar las medidas de prevención secundarias elementales (exposición solar, tabaco y alcohol). ■

REFERENCIAS

1. Kumar RK, Ghali M. Li-Fraumeni syndrome - What does it mean for the general practitioner and general paediatrician? *Paediatr Child Health*. 1998; 3(6):411-2.
2. Teplick A, Kowalski M, Biegel JA, Nichols KE. Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(3):285-94.
3. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol*. 2009; 27(8):1250-6.
4. Field M, Shanley S, Kirk J. Inherited cancer susceptibility syndromes in paediatric practice. *J Paediatr Child Health*. 2007; 43(4):219-29.
5. Jongmans MC, Loeffen JL, Waaders E, Hoogerbrugge PM, et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet*. 2016; 59(3):116-25.
6. Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med*. 1969; 71(4):747-52.
7. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990; 250(4985):1233-8.
8. Giacomazzi CR, Giacomazzi J, Netto CB, Santos-Silva P, et al. Pediatric cancer and Li-Fraumeni /Li-Fraumeni-like syndromes: a review for the pediatrician. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2015; 61(3):282-9.
9. Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer*. 2000; 82(12):1932-7.
10. Hwang SJ, Lozano G, Amos CI, Strong LC. Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(4):975-83.
11. Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90(8):606-11.

12. Valdez JM, Nichols KE, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol*. 2017; 176(4):539-52.
13. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer*. 2012; 118(5):1387-96.
14. Guidi M, Giunti L, Lucchesi M, Scoccianti S, et al. Brain tumors in Li-Fraumeni syndrome: a commentary and a case of a gliosarcoma patient. *Future Oncol*. 2017; 13(1):9-12.
15. Kamihara J, Rana HQ, Garber JE. Germline TP53 mutations and the changing landscape of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat*. 2014; 35(6):654-62.
16. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res*. 1994; 54(5):1298-304.
17. Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv*. 1995; 25:101-24.
18. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugières L, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet*. 2001; 38(1):43-7.
19. Sorrell AD, Espenschied CR, Culver JO, Weitzel JN. Tumor protein p53 (TP53) testing and Li-Fraumeni syndrome: current status of clinical applications and future directions. *Mol Diagn Ther*. 2013; 17(1):31-47.
20. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988; 48(18):5358-62.
21. Bougeard G, Sesboüé R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, et al. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet*. 2008; 45(8):535-8.
22. Alonso Sánchez Á, Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica. Guía de manejo del Síndrome de Li Fraumeni. Guías Clínicas SEOM; 2006. [Acceso: 28 de julio de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/socios/2006/sindromeLiFraumeni/guiaSindromeLiFraumeni.pdf>.
23. Malkin D. Li-Fraumeni Syndrome. *Genes Cancer*. 2011; 2(4):475-84.
24. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res*. 2003; 63(20):6643-50.
25. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(16):9330-5.
26. Bougeard G, Brugières L, Chompret A, Gesta P, et al. Screening for TP53 rearrangements in families with the Li-Fraumeni syndrome reveals a complete deletion of the TP53 gene. *Oncogene*. 2003; 22(6):840-6.
27. Bougeard G, Baert-Desurmont S, Tournier I, Vasseur S, et al. Impact of the MDM2 SNP309 and p53 Arg72Pro polymorphism on age of tumour onset in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet*. 2006; 43(6):531-3.
28. Vahteristo P, Tamminen A, Karvinen P, Eerola H, et al. p53, CHK2, and CHK1 genes in Finnish families with Li-Fraumeni syndrome: further evidence of CHK2 in inherited cancer predisposition. *Cancer Res*. 2001; 61(15):5718-22.
29. Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, Berry M, et al. NCCN guidelines. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian and pancreatic. Version 1.2020. [Acceso: Diciembre de 2019]. Disponible en: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf.
30. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9):1295-305.
31. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(11):e38-45.
32. Kesserwan C, Friedman Ross L, Bradbury AR, Nichols KE. The Advantages and Challenges of Testing Children for Heritable Predisposition to Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016; 35:251-69.
33. Brozou T, Tæubner J, Velleuer E, Dugas M, et al. Correction to: Genetic predisposition in children with cancer - affected families' acceptance of Trio-WES. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(1):61.

The importance of Li-Fraumeni syndrome, a hereditary cancer predisposition disorder

Belén Miranda Alcalde, M.D.^a, Marta Villa Alcázar, M.D.^a,
Isabel Martínez Romera, M.D.^a and Blanca López Ibor, M.D.^a

ABSTRACT

Pediatric cancer is rare. It is estimated that more than 10-15 % of tumors are secondary to a pathogenic variant in a cancer predisposition gene.

More than 100 cancer predisposition genes and their association with syndromes or isolated tumors have been identified. Li-Fraumeni syndrome is one of those who have been most widely described. Patients with this syndrome present a high risk of developing one or more tumors. Its knowledge allows to establish a follow-up protocol for the patient and affected family members, so as to detect new tumors in an early manner and reduce tumor- and treatment-related morbidity and mortality.

The objective of this review is to offer useful guidelines for pediatricians. Based on a family case, reasons for Li-Fraumeni syndrome suspicion, clinical and genetic diagnosis, and the follow-up protocol of family members who carry the same mutation will be reviewed.

Key words: *Li-Fraumeni syndrome, hereditary neoplastic syndromes, TP53 gene, neoplasms, pediatrics.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e11>

To cite: Miranda Alcalde B, Villa Alcázar M, Martínez Romera I, López Ibor B. The importance of Li-Fraumeni syndrome, a hereditary cancer predisposition disorder. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e11-e17.

INTRODUCTION

The incidence of cancer is low in pediatrics (1300-1400 new cases every year, both in Spain and in Argentina) and, until a few years ago, it was considered a sporadic condition, which in less than 5 % of cases was related to a genetic disorder. However, with the implementation of new genome sequencing techniques, this figure is constantly increasing, and more than 10-15 % of patients are now estimated to have a pathogenic variant in a cancer predisposition gene.

The genetic predisposition increasing children's risk for developing cancer (cancer

predisposition syndrome, CPS) is a reason for concern among parents, pediatricians, and pediatric oncologists. Pediatricians may be the first to suspect a CPS due to a family history of cancer, are involved in the ethical decisions this diagnosis entails,¹ and are responsible for guaranteeing an adequate follow-up of the patient with CPS and carrier siblings. In addition, CPS diagnosis changes the clinical management of some signs or symptoms that are common in pediatrics (lymphadenopathies, lumps or hematological disorders),² which forces us to consider a tumor in the differential diagnosis.

Pediatric oncologists should contemplate the possibility of their patients having an underlying genetic disorder and must be aware of the natural history and the implications of a CPS when planning treatment and follow-up in order to avoid, as far as possible, radiation in imaging tests and treatment.³

Up to the present, many cancer predisposition genes (more than 100) and their association with syndromes or tumors have been identified. One of the most widely described CPSs is Li-Fraumeni syndrome (LFS).

CASE REPORT: A FAMILY HISTORY

The family on which this article was based was made up of the parents and three children, who were born in 2007, 2008, and 2010. In November 2008, the eldest child (19 months old at that time), a boy, was taken to consultation with an endocrinologist after having developed pubic hair and acne in the last two months. A precocious puberty test was

a. Hospital
Universitario HM
Montepríncipe,
Boadilla del Monte,
Madrid, Spain.

E-mail address:
Belén Miranda Alcalde,
M.D.:
b.miranda.alc@gmail.
com.

Funding:
None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-18-2020
Accepted: 7-28-2020

performed, which evidenced hyperandrogenism, and also an abdominal ultrasound, where a right suprarenal mass was detected and then surgically removed, and adrenal adenoma was diagnosed. In the following controls, no residual disease was observed, and treatment was therefore interrupted.

In July 2014, the second sibling, a girl, who was 5 years and 6 months old at the time, was taken to another facility for a consultation on a mass on the left cheek, which was resected. She was diagnosed with alveolar rhabdomyosarcoma. A staging test and a risk group assessment were performed, and stage I was determined, a high-risk group according to the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), due to its unfavorable histology. Treatment was planned as per the EpSSG RMS 2005 protocol (subgroup G) and she received chemotherapy and local radiotherapy (45 Gy), which was finished in July 2015. At the time of the second child's diagnosis, it was informed that, in 2009, the father had been diagnosed with leiomyosarcoma of the left upper limb when he was 39 years old and had received treatment.

In August 2014, because of a refractory bilateral conjunctivitis, the eldest child (who was 7 years old at the time) was diagnosed with a heterogeneous intraventricular mass. The tumor was completely removed, and the anatomopathological diagnosis was intraventricular pleomorphic xanthoastrocytoma. The patient did not require chemotherapy or radiotherapy.

In October 2014, genetic testing for LFS was performed in the father (index case) and a heterozygous deletion affecting exons 2-9 of the *TP53* gene was confirmed. The test was also performed in the 3 children, and the same mutation was identified in the 2 oldest ones (those previously mentioned), but not in the youngest one.

A LFS follow-up protocol was established for both children, which included an annual whole-body magnetic resonance imaging (MRI) and abdominal and pelvic ultrasound and lab tests every 4 months. In addition, both children continued with the adequate controls for their tumors (rhabdomyosarcoma and intraventricular pleomorphic xanthoastrocytoma, respectively).

In May 2016, while being completely asymptomatic and in remission of her rhabdomyosarcoma, a mass was detected in the second child's posterior cranial fossa in

one of the LFS follow-up controls. Surgery was performed and the mass was completely removed, and she was diagnosed with large cell/anaplastic medulloblastoma with N-Myc (+) in the left cerebellum. Adjuvant treatment was planned according to protocol, with radiotherapy and chemotherapy, which ended in July 2017 without residual disease. She was in remission until February 2018, when she presented a recurrence in the cerebellar vermis with cranial vault metastasis. She was treated with second-line chemotherapy and palliative radiotherapy. She died in March 2019. In addition, the father had developed a second tumor (lymphoma) and had died in 2016.

LI-FRAUMENI SYNDROME IN PEDIATRICS

It has been described that more than 10 % of children with cancer have a genetic disorder that increases their risk for developing malignant tumors. Identifying which patients may have a CPS and knowing how to perform the genetic diagnosis is currently one of the challenges of pediatric oncology. New massive sequencing techniques are opening up new horizons in this field.⁴

In 2016, Jongmans et al. published the criteria that allow to identify patients at "high risk" for cancer genetic susceptibility.⁵ This tool can only be used with pediatric patients already diagnosed with cancer (*Table 1*).

LFS is a cancer predisposition syndrome which was first described in 1969, when Li and Fraumeni reported the cases of 4 families with 2 or more soft-tissue sarcomas and other neoplasms at a young age.⁶ The *TP53* gene has been described to be involved in the pathogenesis of LFS.⁷

LFS is inherited in an autosomal dominant fashion and has a high penetrance. It is characterized by the development of a wide spectrum of tumors, both in childhood and adulthood.

Epidemiology

The incidence of LFS has been estimated at 1:2000-1:5000 in Europe and North America. However, in certain areas of Brazil, it occurs at a frequency of 1:300 due to the high incidence of a specific *p53* mutation.⁸

The mean age at onset of the first tumor in patients with LFS and *TP53* mutation is 25 years, with a cumulative risk of 50 % by the age of 30 and above 90 % by age 60. The risk of developing

cancer has been estimated at 100 % for women with LFS, whereas for men it is 73 %.⁹ This difference between genders is due to the high incidence of breast cancer among women, which has been described for all age groups.¹⁰

In addition to being associated with a higher risk for developing different tumors, LFS entails the risk of developing multiple synchronous or metachronous primary tumors.⁸ It has been described that there is a 15 % risk of having second neoplasms, a 4 % risk for third neoplasms, and 2 % risk for four or more. The age at the development of the first tumor has been described to be inversely proportional to the risk of having more than one tumor. Therefore, patients who are diagnosed with their first tumor at ages 0-19 years may have up to an 83 % relative risk of developing a second neoplasm.¹¹

Clinical manifestations: cancer descriptions

LFS patients do not have phenotypic alterations that would help with diagnosis; it will therefore only be guided by family history or the type of tumor. A wide variety of cancers have been detected in the clinical spectrum of LFS; nevertheless, those that have been most commonly described, which are known as “core cancers,” account for 70 % of cases and are the following:

- Breast cancer: The most common neoplasm, with a 25-30 % incidence. The mean age of onset is 33 years, and it occurs exclusively in women.¹²
 - Sarcomas: They account for 25 % of all cancers. Rhabdomyosarcomas are the most common tumors in pediatric and adolescent patients and their onset is mainly before the age of 5, whereas osteosarcomas occur at any age. Some of the sarcomas that have not been described in LFS are Ewing sarcomas, gastrointestinal stromal tumors (GISTs), and angiosarcomas, among others.¹³
 - Central nervous system (CNS) tumors: They occur in 9-16 % of patients. The most common types are astrocytomas, glioblastomas, medulloblastomas, and choroid plexus carcinomas (CPCs). The mean age of onset is 16 years. Regarding CPCs, they are strongly associated with a *TP53* germline mutation, even without a family history of cancer.¹⁴
 - Adrenocortical carcinoma (ACC): It develops in 6-13 % of patients with a bi-modal age distribution (before 5 years of age and between the fourth and fifth decades of life). Its presentation in childhood also suggests a strong association with LFS, and a genetic mutation is detected in 30-80 % of cases,¹² as revealed in studies on the LFS pediatric population conducted in Brazil.
- Other tumors with a much lower incidence, which together account for the remaining 30 % of cases, are leukemia (acute lymphoblastic leukemia [ALL] or acute myeloid leukemia [AML]) and myelodysplastic syndrome (together they represent 2-4 % of cases), gastrointestinal tumors, urogenital cancer, lung cancer, neuroblastoma, and other childhood neoplasms.¹²

TABLE 1. Data for suspicion of cancer predisposition in pediatric cancer patients: modified Jongmans criteria. Adapted from Jongmans et al. *Eur J Med Genet*. 2016

Family history data	2 or more malignancies in family members at \leq 18 years of age (including the index case). Parent or sibling with cancer at $<$ 45 years of age. 2 or more first- or second-degree relatives with cancer $<$ 45 years of age on the same side of the family. The parents of the patient are consanguineous.
Tumor data	Diagnosis of a tumor type commonly observed in cancer predisposition syndromes (Table 2). Detection of an alteration suggesting a germline predisposition in the tumor or biological samples from the patient. Patient with 2 or more malignancies, one of those with onset before 18 years of age (without including second tumors consistent in time and/or tissue type with those expected from treatment regimen).
Patient data	Phenotype consistent with cancer predisposition syndrome. Patient with excessive toxicity to cancer treatment (unexpected toxicity in type, degree or duration for treatment regimen).

Clinical diagnosis

LFS diagnosis is based on the compliance with clinical criteria that identify patients that should be screened for *TP53* mutations. In 1988, Frederick P. Li, M.D., and Joseph F. Fraumeni, M.D., described the “classic criteria.” Their compliance entails LFS diagnosis, even if it is not genetically confirmed.¹⁵

In 1990, D. Malkin et al., described the *TP53* mutation, which enabled genetic screening to identify individuals with a *TP53* mutation who did not meet the classic criteria. For this reason, in the 1990s, the Li-Fraumeni-like syndrome (LFL) was defined in order to identify individuals with broader clinical criteria, who could benefit from genetic studies.⁷ The criteria proposed by Birch et al.¹⁶ and by Eeles¹⁷ were then published, and later on those by Chompret,^{18,19} which have been shown to have the highest positive predictive value and higher sensitivity when combined with the classic criteria (Table 2). The *TP53* mutation is present in 70 % of patients who meet the classic criteria, 22 % of those who meet Birch criteria, and 20 % of those who meet Chompret criteria.

Genetic diagnosis

The *TP53* gene, located in chromosome 17p13.1, has been described to be involved in the pathogenesis of LFS. In 80 % of cases, the mutation occurs in exons 5-8.

It is a tumor suppressor gene and the most commonly mutated one in tumor cells of all cell lines (its mutation is present in up to 50 % of tumors). The sensitivity of testing methods for genetic disorders ranges from 70 % to 90 % and, when performed through direct sequencing, they reach a 98 % sensitivity.²²

LFS is characterized by an autosomal dominant inheritance pattern, although *de novo* mutations have been detected in 7 % of patients.⁸ Its genetic penetrance is very high and an “anticipation” phenomenon is observed in clinical expression within families.²³

The genotype-phenotype relation explaining the wide variety of LFS clinical presentations is being studied in order to guide patient follow-up towards the cancer types they are most likely to develop. Missense mutations in the DNA-binding

TABLE 2. Clinical criteria for the diagnosis of Li-Fraumeni syndrome

	Clinical criteria
LFS classic criteria ²⁰	Sarcoma diagnosed in a patient younger than 45 years. AND A first-degree relative with any type of cancer, younger than 45 years. AND A first- or second- relative diagnosed with any type of cancer before 45 years of age or sarcoma at any age.
LFL-Birch ¹⁶	Pediatric cancer or sarcoma, CNS tumor or ACC diagnosed under 45 years of age. AND First- or second-degree relative with typical LFS cancer (sarcoma, breast cancer, CNS tumor, ACC, leukemia) diagnosed at any age. AND First- or second-degree relative with any cancer diagnosed under age 60.
LFL Modified Chompret criteria ²¹	Index case with a tumor belonging to the LFS spectrum (sarcoma, breast cancer, CNS tumor, ACC, leukemia, bronchoalveolar carcinoma) before 46 years of age. AND A first- or second-degree relative with a cancer belonging to the LFS spectrum before 56 years of age (except breast cancer if the index case was affected by breast cancer) or multiple tumors at any age. OR Index case with multiple primary tumors (except multiple breast cancers), at least 2 of which belong to the LFS spectrum and the first tumor onset occurs under 46 years of age. OR Index case with ACC or choroid plexus carcinoma or anaplastic rhabdomyosarcoma at any age, irrespective of the family history. OR Breast cancer under 31 years of age without <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutations.

LFS: Li-Fraumeni syndrome; LFL: Li-Fraumeni-like syndrome; CNS: central nervous system; ACC: adrenocortical carcinoma.

domain of the *p53* protein have been detected in some cases of breast and CNS cancer,²⁴ whereas the p.R337H variant is strongly associated with the development of ACC, according to studies conducted in the pediatric LFS population in Brazil.²⁵

Other lines of research are focused on studying “genetic modifiers,” i.e. genetic anomalies that may affect the phenotypic expression of a *p53* alteration. Some of these modifiers are the *MDM2* alteration (direct negative regulator of *p53*) and a shortened telomere length, which are related to tumor development at a younger age.^{26,27} Other genes that may be involved are being studied, such as *CHK2*,²⁸ in the remaining families with LFS or LFL and no *TP53* mutation.

Follow-up of diagnosed patients

In order to detect tumors in an early manner and reduce morbidity and mortality, multiple follow-up protocols have been developed (Australia Protocol, Toronto Protocol, National Comprehensive Cancer Network).²⁹ Several survival studies have been conducted to determine if follow-up protocols are associated with increased life expectancy.¹⁹ To date, the follow-up group results are favorable: overall survival rates in patients with and without follow-up were 88.8 % and 59.6 % after 5 years, respectively.³⁰ These differences are due to the early diagnosis of tumors at an initial stage or premalignant lesions.³¹

Among the different follow-up programs, it is worth noting that developed by the American Association for Cancer Research (AACC) in 2016 (Table 3). The recommendation is initiating follow-up in all patients with a genetic diagnosis of LFS, as well as in those who meet the classic criteria of the syndrome, even without genetic confirmation.³¹

Family study

A family study is the first problem to be addressed when a family member is diagnosed with LFS, in order to include mutation carriers in the follow-up protocol. All first-degree relatives of the index case should be studied.^{32,33} Genetic counseling is another of the important discussions to be had, given its autosomal dominant inheritance and high penetrance.

COMMENTS ON THE CLINICAL CASE

Most adrenocortical tumors are sporadic, but some of them develop in association with genetic disorders. The most common ones are LFS, Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS), multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1), and familial adenomatous polyposis (FAP).

When the eldest child was diagnosed with adrenocortical adenoma in 2008, its association with a genetic condition was considered, but he had no family history of cancer nor phenotypic features consistent with a genetic disorder. At that time, the patient did not meet Jongmans criteria for CPS suspicion nor classic or Chompret LFS criteria.

Initially, genetic testing was not indicated and, just a year later, his father was diagnosed with sarcoma, but this information was not reported until 2014, when the second child was diagnosed with cheek rhabdomyosarcoma.

If LFS had been diagnosed before, the initial management of the second child would have been different, given that the lesion was treated as a benign tumor and resected at another facility with no prior biopsy nor adequate free margins. When the second child was diagnosed with another sarcoma, the need for ruling out LFS became evident, and screening was done.

It is not possible to determine whether the overall survival of the father or the daughter

TABLE 3. Follow-up recommendations for Li-Fraumeni syndrome in patients younger than 18 years (Kratz CP, et al. *Clin Cancer Res*; 23(11):e38-e45)

-
- Physical examination every 3-4 months (including BP, growth curves, Cushingoid appearance, signs of virilization, and full neurologic assessment).
 - Ultrasound of abdomen and pelvis every 3-4 months (to particularly rule out ACC).
 - Annual brain MRI (first MRI with contrast; thereafter without contrast if not necessary).
 - Annual whole-body MRI (to look for soft tissue and bone sarcoma).
 - When faced with any relevant symptom, the patient must immediately see their pediatrician/pediatric oncologist or primary care physician.
-

BP: blood pressure; ACC: adrenocortical carcinoma; MRI: magnetic resonance imaging.

would have been different, given the high level of aggressiveness of the tumors they both had, but the fact is that LFS diagnosis was delayed from November 2008 to August 2014, and in that period there were three malignant tumors in the family which were not detected due to the lack of follow-up protocol. After LFS diagnosis, the two following tumors (medulloblastoma in the second child and lymphoma in the father) were diagnosed in this context. In addition, diagnostic radiation was avoided in the eldest child.

It is evident that radiotherapy should be avoided in LFS patients, as long as tumor curability is not compromised. Radiotherapy was not necessary in the eldest son; however, it was impossible to avoid it in the case of the second child due to the histological aggressiveness of both tumors.

CONCLUSIONS

Pediatricians play a critical role in the management of patients with LFS. It will be the patient history collected by the pediatrician that will lead to LFS suspicion. We reaffirm the need for recording the history of cancer among first- and second-degree relatives in the medical records of pediatric patients, and this should be done regularly, since they change significantly from one visit to the next, as we have seen in this clinical case. Tumors in young people (younger than 45 years and, even more, in those younger than 18 years) are particularly relevant. To that end, it is advisable to use family trees and carefully record the type of tumor and the age at onset.

Diagnosing a CPS is as important as avoiding making the family feel they might have a predisposition if that is not the case. In the specific case of LFS, pediatricians should work together with oncologists and geneticists so as to ensure the correct diagnosis of the patient, the study of family members, and an adequate compliance of necessary follow-up protocols among affected relatives. In addition, radiation should be minimized (diagnostic and therapeutic) and recommendations on basic secondary preventive measures should be provided (avoiding sun exposure, tobacco, and alcohol). ■

REFERENCES

- Kumar RK, Ghali M. Li-Fraumeni syndrome - What does it mean for the general practitioner and general paediatrician? *Paediatr Child Health*. 1998; 3(6):411-2.
- Teplick A, Kowalski M, Biegel JA, Nichols KE. Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr*. 2011; 170(3):285-94.
- Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol*. 2009; 27(8):1250-6.
- Field M, Shanley S, Kirk J. Inherited cancer susceptibility syndromes in paediatric practice. *J Paediatr Child Health*. 2007; 43(4):219-29.
- Jongmans MC, Loeffen JL, Waaders E, Hoogerbrugge PM, et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet*. 2016; 59(3):116-25.
- Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med*. 1969; 71(4):747-52.
- Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF Jr, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990; 250(4985):1233-8.
- Giacomazzi CR, Giacomazzi J, Netto CB, Santos-Silva P, et al. Pediatric cancer and Li-Fraumeni/Li-Fraumeni-like syndromes: a review for the pediatrician. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2015; 61(3):282-9.
- Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer*. 2000; 82(12):1932-7.
- Hwang SJ, Lozano G, Amos CI, Strong LC. Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003; 72(4):975-83.
- Hisada M, Garber JE, Fung CY, Fraumeni JF Jr, et al. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90(8):606-11.
- Valdez JM, Nichols KE, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol*. 2017; 176(4):539-52.
- Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer*. 2012; 118(5):1387-96.
- Guidi M, Giunti L, Lucchesi M, Scoccianti S, et al. Brain tumors in Li-Fraumeni syndrome: a commentary and a case of a gliosarcoma patient. *Future Oncol*. 2017; 13(1):9-12.
- Kamihara J, Rana HQ, Garber JE. Germline TP53 mutations and the changing landscape of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat*. 2014; 35(6):654-62.
- Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ, Prosser J, et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res*. 1994; 54(5):1298-304.
- Eeles RA. Germline mutations in the TP53 gene. *Cancer Surv*. 1995; 25:101-24.
- Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D, Brugières L, et al. Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet*. 2001; 38(1):43-7.
- Sorrell AD, Espenschied CR, Culver JO, Weitzel JN. Tumor protein p53 (TP53) testing and Li-Fraumeni syndrome: current status of clinical applications and future directions. *Mol Diagn Ther*. 2013; 17(1):31-47.
- Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, Blattner WA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988; 48(18):5358-62.
- Bougeard G, Sesboüé R, Baert-Desurmont S, Vasseur S, et al. Molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome: an update from the French LFS families. *J Med Genet*. 2008; 45(8):535-8.
- Alonso Sánchez Á, Grupo de Trabajo en Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica. Guía de manejo del Síndrome de Li Fraumeni. Guías Clínicas SEOM; 2006. [Accessed on: July 28th, 2020]. Available

- at: <https://seom.org/seomcms/images/stories/recurros/sociosyprofs/documentacion/socios/2006/sindromeLiFraumeni/guiaSindromeLiFraumeni.pdf>.
23. Malkin D. Li-Fraumeni Syndrome. *Genes Cancer*. 2011; 2(4):475-84.
 24. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res*. 2003; 63(20):6643-50.
 25. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(16):9330-5.
 26. Bougeard G, Brugières L, Chompret A, Gesta P, et al. Screening for TP53 rearrangements in families with the Li-Fraumeni syndrome reveals a complete deletion of the TP53 gene. *Oncogene*. 2003; 22(6):840-6.
 27. Bougeard G, Baert-Desurmont S, Tournier I, Vasseur S, et al. Impact of the MDM2 SNP309 and p53 Arg72Pro polymorphism on age of tumour onset in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet*. 2006; 43(6):531-3.
 28. Vahteristo P, Tamminen A, Karvinen P, Eerola H, et al. p53, CHK2, and CHK1 genes in Finnish families with Li-Fraumeni syndrome: further evidence of CHK2 in inherited cancer predisposition. *Cancer Res*. 2001; 61(15):5718-22.
 29. Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, Berry M, et al. NCCN guidelines. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian and pancreatic. Version 1.2020. [Accessed in: December 2019]. Available at: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf.
 30. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(9):1295-305.
 31. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(11):e38-45.
 32. Kesserwan C, Friedman Ross L, Bradbury AR, Nichols KE. The Advantages and Challenges of Testing Children for Heritable Predisposition to Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016; 35:251-69.
 33. Brozou T, Taeubner J, Velleuer E, Dugas M, et al. Correction to: Genetic predisposition in children with cancer – affected families' acceptance of Trio-WES. *Eur J Pediatr*. 2018; 177(1):61.

Bilirrubina: mecanismos tóxicos de una molécula antioxidante

Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule

Dra. Constanza P. Soto Conti^a

RESUMEN

La hiperbilirrubinemia es el motivo más frecuente de consulta e internación en el período neonatal. Requiere la instauración oportuna de un tratamiento eficiente, ya que los recién nacidos son especialmente vulnerables a los daños que la bilirrubina puede causar en el sistema nervioso central, debido a características propias de esta etapa de la vida.

La bilirrubina en altas concentraciones produce neurotoxicidad y estrés oxidativo. Sin embargo, estudios de biología molecular demuestran que la misma molécula se comporta como un potente antioxidante.

El objetivo de esta actualización es revisar cuáles son los procesos por los que la bilirrubina genera daño celular y cuáles son sus efectos antioxidantes beneficiosos. Conocer estos mecanismos facilitaría una indicación más precisa de luminoterapia individualizada, eficaz y oportuna. Hasta nuevos avances científicos, la prescripción de este tratamiento debe ser orientada por consenso de expertos.

Palabras clave: bilirrubina, síndromes de neurotoxicidad, antioxidantes, estrés oxidativo, recién nacido.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e18>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e18>

Cómo citar: Soto Conti CP. Bilirrubina: mecanismos tóxicos de una molécula antioxidante. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e18-e25.

a. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Constanza P. Soto Conti:
cleosc@yahoo.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 29-5-2020
Aceptado: 18-8-2020

GLOSARIO

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ARN: ácido ribonucleico.

BiD: bilirrubina directa o conjugada.

Bii: bilirrubina indirecta o no conjugada.

BiiL: bilirrubina indirecta libre o no unida a albúmina.

BiS: bilirrubina sérica total.

BLVR: biliverdina reductasa.

HMOX: hemo oxigenasa.

RL: radicales libres.

RN: recién nacido.

RNPT: recién nacido prematuro.

SNC: sistema nervioso central.

TNF- α : factor de necrosis tumoral α .

UDP GT 1A1: uridindifosfato glucuroniltransferasa 1A1.

INTRODUCCIÓN

La hiperbilirrubinemia es el motivo más frecuente de consulta y de admisión hospitalaria en recién nacidos (RN), en quienes genera el riesgo de sufrir consecuencias neurológicas, en algunos casos, graves e irreversibles, especialmente, si son prematuros (RNPT).¹ Los mecanismos celulares y moleculares por los que la bilirrubina produce daño en el sistema nervioso central (SNC) se describieron a lo largo de los años. Sin embargo, quedan muchos interrogantes por resolver.²⁻⁷

Sus efectos beneficiosos como antioxidante fueron descritos mediante biología molecular. En los adultos, el aumento de bilirrubina sérica total (BiS) es un factor de buen pronóstico en algunas afecciones; incluso se especula con su empleo en futuras alternativas terapéuticas.⁸⁻¹¹

Es notorio que, en la especie humana, la bilirrubina aumente luego

del nacimiento, cuando ocurren cambios bruscos en las presiones de oxigenación y oxidación celular.¹² A su vez, sorprende que este potente antioxidante, en algunas circunstancias, se comporte de modo tóxico.

Los RN deben ser controlados de manera cercana y recibir tratamiento oportuno y eficaz según la mejor herramienta que se posee: recomendaciones de expertos, hasta tanto sean develados los interrogantes que permanecen sin respuesta.¹³ Actualizar los mecanismos de producción de daño y potenciales beneficios de la bilirrubina puede resultar útil a quienes indican luminoterapia a diario para reflexionar acerca de cómo la bilirrubina opera en el contexto de las características individuales de cada RN.

Metabolismo de la bilirrubina

La bilirrubina se origina a partir de moléculas que contienen hemo. El 80 % del hemo proviene de la hemoglobina liberada de los eritrocitos senescentes y de la eritropoyesis ineficaz. El resto corresponde a fuentes enzimáticas no eritroides: citocromos, catalasas, peroxidasa y triptófano pirrolasa.¹⁴

En las células del sistema retículo-endotelial, la enzima *hemo oxigenasa* (HMOX) hidroliza la molécula de hemo y la convierte en una de monóxido de carbono y otra de biliverdina. Esta reacción libera hierro y consume oxígeno. Luego la enzima *biliverdina reductasa* (BVLR) reduce la biliverdina en bilirrubina. Así constituida, la bilirrubina es denominada *bilirrubina indirecta* (Bii) o *no conjugada*. Esta molécula es hidrofóbica, por lo que debe unirse a la albúmina para ser transportada hasta el hígado, donde es conjugada con ácido glucurónico. La glucuronización la convierte en bilirrubina directa o conjugada (BiD) y le otorga hidrosolubilidad para ser incorporada en la bilis, a través de la cual llega al intestino.

La flora bacteriana intestinal convierte la BiD en estercobilinógeno y urobilinógeno, pigmentos eliminados a través de la materia fecal y la orina. En el intestino, antes de ser eliminada, existe la posibilidad de reconversión de BiD en Bii por la acción de una enzima denominada *beta-glucuronidasa* y reingreso de la Bii a la circulación. Esto constituye el circuito enterohepático de bilirrubina^{9,12} (Figura 1).

Los valores de bilirrubina dosados en sangre expresan los niveles de BiS, suma de la Bii y BiD. La cifra de BiS incluye las dos fracciones de la Bii: libre (BiiL), que constituye el 0,01 % de la Bii,⁹ y unida a albúmina. Ante la falta de un método de

laboratorio accesible en la práctica clínica para dosar BiiL, las decisiones terapéuticas se basan en el valor de la BiS.¹⁵

La bilirrubina es liposoluble, atraviesa las membranas y se incorpora a células y órganos. En la vida intrauterina, esta característica le permite atravesar la barrera placentaria en dirección del feto a la madre, quien la excreta a través del hígado.¹⁴

Características de vulnerabilidad en los recién nacidos

La especie humana es la única en la que el aumento de la bilirrubina en la etapa neonatal es fisiológico. Lo es por dos motivos: uno es la hemólisis fisiológica generada por estrés oxidativo debido al cambio de oxigenación placentaria a pulmonar. A este aspecto se agregan, ocasionalmente, en algunos individuos, hemólisis inmunológicas o hereditarias. El otro es de origen metabólico, ya que es a expensas de Bii. La enzima uridindifosfato glucuroniltransferasa 1A1 (UDP GT 1A1) conjuga la bilirrubina en el hígado. Existe evidencia de que esta enzima está presente en el intestino delgado y de su papel en la glucuronización de la bilirrubina en el enterocito.

Fujiwara y col., encontraron, en los RN alimentados exclusivamente con leche humana, supresión sobre la expresión de la UDP GT 1A1 en el enterocito, menos glucuronización, aumento del circuito enterohepático y mayor disponibilidad de Bii. Este mecanismo, no observado en RN alimentados con fórmula láctea, destaca el rol fisiológico, antioxidante, de la bilirrubina ante el estrés oxidativo del nacimiento.¹⁴ Además, algunos RN pueden presentar reabsorción de hematomas, bajo nivel de albúmina o disminución de la capacidad de unión Bi-albúmina y/o dificultades en el establecimiento de la lactancia, eventos que favorecen el aumento de la bilirrubina.²

A lo descrito, en los RN, se suma la vulnerabilidad del SNC. La barrera hematoencefálica de los neonatos es lábil, más aún en circunstancias perinatales patológicas que aumentan su permeabilidad capilar: asfixia perinatal, acidosis, sepsis.¹⁶

En el SNC, la bilirrubina ejerce efectos tóxicos, daño por oxidación y lesiones irreversibles. Las consecuencias incluyen impacto transitorio (disfunción neurológica inducida por bilirrubina) o crónico y devastador (encefalopatía hiperbilirrubinémica crónica), hipoacusia central

e, inclusive, la muerte. En los RNPT, estos cuadros pueden ocurrir con niveles bajos de bilirrubina, generar discapacidades neurológicas sutiles y presentar manifestaciones que varían, incluso, entre pacientes de igual edad gestacional.^{17,18}

Unión de la bilirrubina a la albúmina

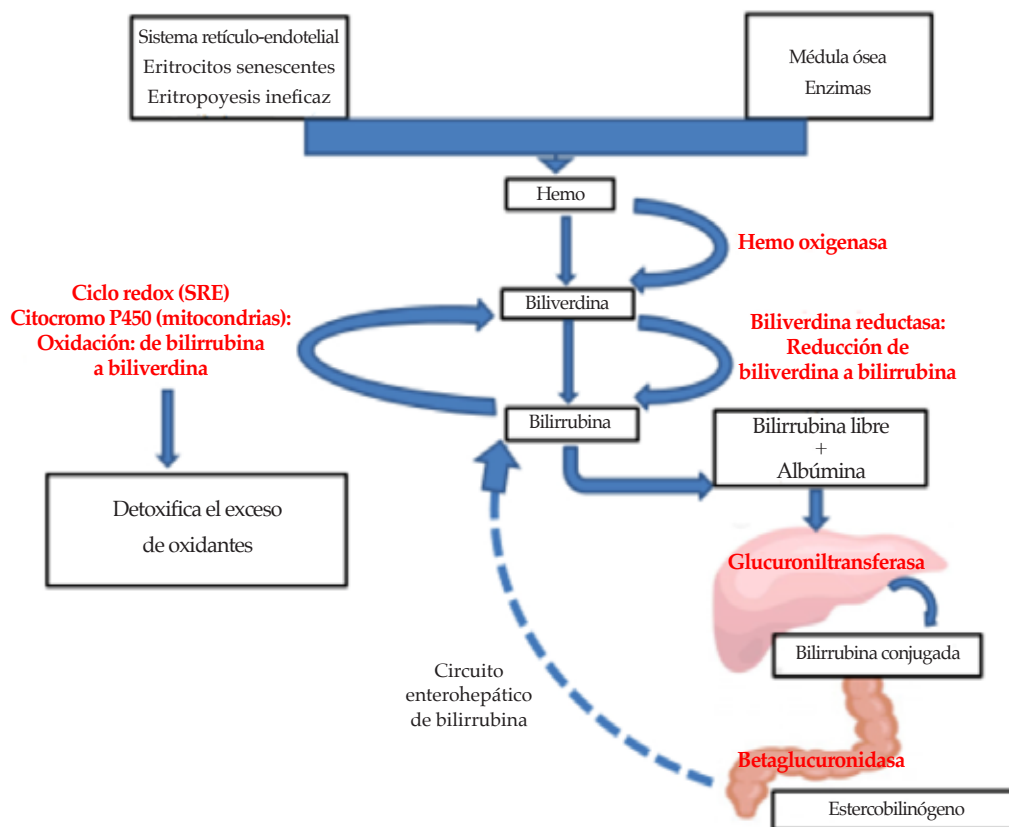
La albúmina es la proteína sérica más abundante. Comprende del 50 % al 60 % de la proteína plasmática total en humanos. Se une a una amplia variedad de ligandos endógenos y exógenos a los que transporta.¹⁹ La unión albúmina-bilirrubina es el principal factor protector de las células; depende de las concentraciones de ambas y de la afinidad de la albúmina por la bilirrubina.^{19,20}

Solo la BiiL, no unida a albúmina, atraviesa la barrera hematoencefálica, cruza las membranas e ingresa a las células.²⁰ La BiiL aumenta a medida que la Bii alcanza la capacidad total de unión de

la albúmina (1 g de albúmina sérica humana se une a 8 mg de Bii en RNT, cifra que disminuye en los RNPT).

La unión es reversible. El equilibrio unión-disociación es dinámico; varía según el pH y la temperatura.¹⁹ Condiciones como hipotermia, hipoxia, acidosis, asfixia favorecen la neurotoxicidad al disociar la unión y generar BiiL.^{21,22} Drogas como ceftriaxona e ibuprofeno compiten con la bilirrubina por la unión con la albúmina.¹⁹ El aporte de lípidos por encima de 1,5 g/kg disminuye significativamente la capacidad de unión albúmina-bilirrubina y aumenta la concentración de BiiL en los prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional.²¹ En estos pacientes, la relación albúmina-bilirrubina sería mejor predictor de neurotoxicidad inducida por bilirrubina que el valor de BiS, aunque son necesarios más estudios.^{19,21}

FIGURA 1. Metabolismo de producción y recuperación de bilirrubina



SRE: sistema retículo-endoplasmático.

En la mitad superior derecha de la figura, se observa el nivel en el que ocurre el proceso en sentido inverso por el cual la bilirrubina es convertida en biliverdina y capta radicales libres de oxígeno, lo que constituye el efecto antioxidante. (Elaboración propia).

Toxicidad celular de la bilirrubina

La neurotoxicidad por bilirrubina involucra complejas cascadas de eventos moleculares y celulares. Altera la barrera hematoencefálica y afecta algunas regiones del SNC en particular. Produce múltiples efectos en las neuronas y las células de la glía, en las membranas celulares y mitocondriales, y en el retículo endoplásmico. Genera falla en la producción de energía mitocondrial y excitotoxicidad por estimulación de los receptores de glutamato, aumento de concentraciones de calcio intracelular, necrosis y apoptosis. También desencadena cascadas de factores inflamatorios y estrés oxidativo, que pueden producir anomalías e, incluso, detención del ciclo celular² (Figura 2).

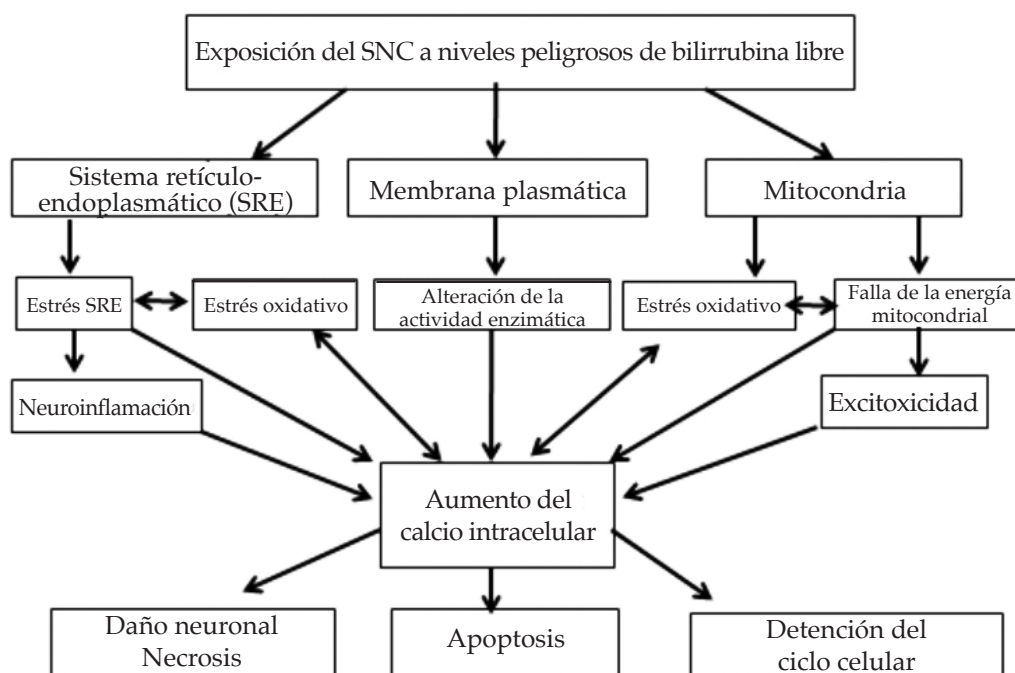
Bilirrubina y membranas celulares

La bilirrubina es anfipática, lo que implica dos propiedades. Una es que posee dos extremos de características diferentes (uno polar o hidrofílico y uno no polar o hidrofóbico). La otra es la longitud suficiente para que cada extremo manifieste sus propias características de solubilidad.²³

Varios estudios sugieren que las membranas celulares son el sitio inicial en el mecanismo de la toxicidad por bilirrubina. El extremo hidrofóbico de la bilirrubina tiene alta afinidad por los lípidos de las membranas.^{2,24,25} Zucker y col., demostraron que, por la naturaleza anfipática de la bilirrubina, la interacción con las bicapas de fosfolípidos sucede en la región polar más externa de la célula, cercana a la interfaz membrana-agua.²⁴ Luego de la unión con la membrana, ocurren alteración molecular de los fosfolípidos, inhibición de ATPasas unidas a membrana y peroxidación lipídica, entre otros eventos adversos.²⁵

En las membranas mitocondriales, la bilirrubina genera cambios análogos al descrito, con interrupción de la producción de energía.²⁶ La inhibición de diversos sistemas enzimáticos y de la síntesis de ácido ribonucleico (ARN), proteínas y carbohidratos en el SNC contribuyen al daño celular.²⁰ Son necesarios más estudios acerca de las características de la unión de la bilirrubina a las membranas, de su localización exacta y de las posibilidades terapéuticas que pueda brindar su conocimiento.²

FIGURA 2. Mecanismos de toxicidad celular por bilirrubina



SNC: sistema nervioso central; SRE: sistema retículo-endoplasmático; Ca: calcio.

Conjunto de mecanismos tóxicos de la bilirrubina: daño neuronal, necrosis y muerte celular programada, instancias en las que la lesión es irreversible. Tomado de Watchko J. Bilirubin-Induced Neurotoxicity in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol* 2016;43:297–311.

Neuroinflamación

Las afecciones asociadas con inflamación sistémica grave, como sepsis, enterocolitis necrotizante y el síndrome de respuesta inflamatoria fetal (corioamnionitis con funisitis), favorecen la neurotoxicidad de la bilirrubina.² Estos efectos son mayores en las células inmaduras de los RNPT.^{27,28} El entorno celular proinflamatorio generado por la bilirrubina activa la microglia y libera el factor de necrosis tumoral α (*tumor necrosis factor α ; TNF- α* , por sus siglas en inglés), interleuquina 1b e interleuquina 6, que potencian su neurotoxicidad^{18,29} (Figura 2).

Barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica, interfaz compleja y dinámica entre el SNC y la sangre, mantiene la homeostasis del SNC. Su integridad está garantizada por las características de unión y adherencia de las células endoteliales que la componen.

Palmela y col. demostraron que el efecto de la bilirrubina en la barrera hematoencefálica dependía del tiempo de exposición. En este estudio, una exposición de 4 horas incrementó, en las células endoteliales, los niveles del factor de crecimiento del endotelio vascular y de las caveolinas. Estas, que son proteínas contenidas en pequeñas invaginaciones de la membrana plasmática denominadas *caveolas*, modulan la permeabilidad, la transducción de señales y la endocitosis. Son importantes en la alteración de la barrera hematoencefálica y serían claves para futuros hallazgos terapéuticos.

En la exposición prolongada, de 24 horas, desaparecieron la unión y la adherencia celular, y aumentó la permeabilidad. La exposición de 72 horas gatilló respuestas de autofagia y apoptosis. Estos resultados permiten inferir la importancia de instaurar el tratamiento precoz, incluso con presencia de daño neurológico sutil, antes de la alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica e instalación de la apoptosis en las células endoteliales y en las del SNC, con manifestaciones neurológicas graves e irreversibles.³⁰

Estrés oxidativo

El desequilibrio entre la producción de radicales libres (RL) y la capacidad de defensas antioxidantes genera *estrés oxidativo*, al que los RNPT son especialmente vulnerables. La bilirrubina en concentraciones de bajas a moderadamente elevadas es un potente

antioxidante.⁸⁻¹¹ Pero, de modo paradójico, cuando supera cierto umbral, es dañina para el cerebro en desarrollo. Diferentes estudios demuestran que el estrés oxidativo es un mecanismo clave en la neurotoxicidad por bilirrubina.^{6,29}

Vodret y col. refirieron que el órgano más dañado por estrés oxidativo e inflamación por altas concentraciones de bilirrubina era el cerebelo.⁵ Rawat y col. demostraron, en su estudio, translocaciones y deleciones cromosomales que producían daño oxidativo en el ácido desoxirribonucleico (ADN) y detención del ciclo de funciones celulares que se incrementaban según el tiempo de exposición a la bilirrubina.⁷ Basu y col. describieron estos daños frente a niveles inclusive bajos de bilirrubina⁸ (Figura 2).

Efecto antioxidante

Los efectos biológicos más conocidos de la bilirrubina son los dañinos para el SNC de los RN cuando se encuentra en altas concentraciones séricas. Sin embargo, estudios de biología molecular en adultos evidencian que la bilirrubina es un citoprotector antioxidante.⁸⁻¹¹

Los RL se originan en la cadena respiratoria mitocondrial y son responsables del daño celular oxidativo.³¹ En los organismos aeróbicos, la respiración celular origina moléculas de ATP y agua. En situaciones de privación de oxígeno, esta función metabólica genera RL (anión superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo), que producen peroxidación lipídica de las membranas celulares y están implicados en la fisiopatología del cáncer, el envejecimiento, la enfermedad cardíaca, la inflamación crónica y las infecciones.³² En los RNPT, participan en la patogénesis de enfermedades, como displasia broncopulmonar, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, conducto arterioso permeable y retinopatía del prematuro.³³

El nacimiento es un evento que genera oxidación por los cambios de presiones de oxígeno que implica. En los RNPT, se suman la alta velocidad de crecimiento de los tejidos y la inmadurez o ausencia del conjunto de moléculas antioxidantes, tales como superóxido dismutasa, catalasa, las vitaminas E y C, y β -carotenos.³⁴

En 1937, Najib-Farah fue pionero en sostener que la bilirrubina formaba parte de un mecanismo protector diseñado para superar infecciones.³⁵ En 1989, Glazer presentó su hipótesis acerca del papel de los productos finales de las vías metabólicas como agentes de protección celular (el ácido úrico, producto final del metabolismo

de las purinas, la taurina del metabolismo de la cisteína).³⁶ En este contexto, Stocker observó, en un estudio *in vitro*, que la actividad antioxidante de la bilirrubina aumentaba a medida que la concentración de oxígeno disminuía del 21 % (concentración ambiental) al 2 % (concentración fisiológicamente relevante, ya que correspondía a la de los tejidos). Stocker documentó que la bilirrubina superaba la acción del α -tocoferol, el antioxidante liposoluble más eficiente en los humanos. Postuló el rol beneficioso de la bilirrubina como producto de desecho metabólico, disruptor de la cadena biológica de oxidación.³⁷

El nivel del metabolismo de la bilirrubina implicado en las funciones de antioxidación es en el que actúan las enzimas HMOX y BLVR (Figura 1). La HMOX, inducida por el hemo y por lesiones proinflamatorias, tiene efectos antiapoptóticos, antioxidantes y antiinflamatorios. Transforma la molécula de hemo en biliverdina. La vía metabólica se completa cuando la biliverdina es reducida por la BLVR a bilirrubina.^{38,39}

Nuevos postulados sugieren que las células, según el grado de oxidación al que estén expuestas y para mantener su homeostasis antioxidante, tienen vías de recuperación de bilirrubina. Estas son el ciclo redox biliverdina-bilirrubina en el sistema retículo-endoplasmático y la vía de la enzima citocromo P450 en las mitocondrias, ambas con acción en sentido inverso al del metabolismo de la bilirrubina^{10,38} (Figura 1). En estas rutas metabólicas, la bilirrubina es oxidada a biliverdina, que, mediante la enzima BLVR, será reducida nuevamente a bilirrubina. En virtud de estas secuencias de oxidación-reducción, la bilirrubina capta los RL, detoxifica hasta 10 000 veces el exceso de estos y protege de la peroxidación a los lípidos de las membranas.⁴⁰

En los anfibios, reptiles y aves, el metabolismo del hemo se detiene a nivel de la biliverdina. En los mamíferos, la potencia antioxidante de la bilirrubina justifica que la vía metabólica del hemo progrese hasta la formación de bilirrubina, aunque requiera mayor cantidad de agentes enzimáticos, mayor consumo de energía, unión a la albúmina para su transporte y conjugación para ser eliminada.³⁸

En los adultos, numerosas publicaciones relacionan la propiedad antioxidante de la bilirrubina con mejor pronóstico en enfermedades que generan estrés oxidativo: enfermedad de Alzheimer, lesiones por isquemia-reperusión, enfermedad cardiovascular, diabetes,

inflamación, cáncer. En el síndrome de Gilbert, que presenta altos valores de Bi, la frecuencia de enfermedad isquémica coronaria es inferior a la de la población general (el 2 % vs. el 12 %).³⁸

La ciencia avanza en el estudio del daño celular por estrés oxidativo. Descifrar con precisión el rol de los RL y de las moléculas que constituyen las defensas antioxidantes es un enorme desafío. En ese contexto, profundizar el conocimiento de la capacidad antioxidante de la bilirrubina, de sus metabolitos intermedios y de su complejo entramado enzimático, quizás, permita explotar su potencial beneficio para los RNPT.

Excitotoxicidad

Según estudios *in vivo* e *in vitro*, la excitotoxicidad sería otro de los mecanismos a través de los cuales la bilirrubina lesionaría el SNC. Están involucrados el glutamato, principal neurotransmisor excitatorio del SNC, y su receptor glutamato N-metil-D-aspartato.⁴¹

El glutamato aisladamente es necesario, pero no suficiente. La excitotoxicidad estaría precedida de la falla sostenida en la producción de energía en las mitocondrias, que propiciaría la despolarización neuronal y luego la apertura pasiva de los canales de glutamato NMDA.^{2,41} Con estos canales abiertos, se manifiestan los eventos posteriores propios de la excitotoxicidad:

- Aumento intracelular de sodio y cloro, que producen inflamación celular.
- Entrada de calcio a la célula y su liberación desde los compartimentos intracelulares.
- Activación de enzimas dependientes de calcio que activan la apoptosis y/o la necrosis.⁴²

La falla de energía mitocondrial y la excitotoxicidad justificarían la naturaleza regional del daño del SNC inducido por bilirrubina.^{2,41} En los RN, las neuronas del globo pálido muestran características que las hacen susceptibles a todos los eventos descritos: el alto nivel de actividad neuronal basal las hace susceptibles a las fallas agudas de energía mitocondrial y la alta densidad de receptores neuronales de glutamato acentuaría la excitotoxicidad⁴³ (Figura 2).

CONCLUSIONES

Los RN presentan características que los hacen vulnerables a la hiperbilirrubinemia. Por ser una condición clínica peligrosa para estos pacientes, es imperioso tratarlos oportuna y eficientemente.

La bilirrubina es una molécula de comportamiento dual. Es un potente antioxidante,

presente en un momento de gran exposición al daño oxidativo: el nacimiento, especialmente, si el paciente es prematuro. Pero, ante determinadas condiciones, tiene la capacidad de generar daño celular grave e irreversible, posible de evitar con la terapia adecuada. Quedan por develar cuáles son los niveles precisos de BilL o las condiciones del medio en el que actúa para que produzca uno u otro efecto.

Para refinar las indicaciones para el tratamiento, es necesario superar varios desafíos: obtener métodos para medir los niveles de BilL, detectar precozmente la disfunción neurológica mínima por bilirrubina y profundizar el conocimiento de sus potenciales beneficios antioxidantes para ser ponderados con los riesgos de daño celular que la misma molécula puede producir.

Cuando ocurran estos avances, probablemente, las indicaciones de luminoterapia deban ser adaptadas a estos logros de la ciencia para mayor exactitud en las indicaciones de tratamiento. Mientras tanto, la decisión de tratamiento debe ser individualizada y reflejar las recomendaciones del consenso de expertos. ■

REFERENCIAS

- Olusanya B, Kaplan M, Hansen T. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(8):610-20.
- Watchko J. Bilirubin-induced neurotoxicity in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2016;43(2):297-311.
- Riordan S, Shapiro S. Review of bilirubin neurotoxicity I: molecular biology and neuropathology of disease. *Pediatr Res*. 2020;87(2):327-31.
- Shapiro S, Riordan S. Review of bilirubin neurotoxicity II: preventing and treating acute bilirubin encephalopathy and kernicterus spectrum disorders. *Pediatr Res*. 2020;87(2):332-7.
- Vodret S, Bortolussi G, Jašprová J, Vitek L, et al. Inflammatory signature of cerebellar neurodegeneration during neonatal hyperbilirubinemia in Ugt1^{-/-} mouse model. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):64.
- Bortolussi G, Codarin E, Antoniali G, Vascotto C, et al. Impairment of enzymatic antioxidant defenses is associated with bilirubin-induced neuronal cell death in the cerebellum of Ugt1 KO mice. *Cell Death Dis*. 2015;6(5):e1739.
- Rawat V, Bortolussi G, Gazzin S, Tiribelli C, et al. Bilirubin-induced oxidative stress leads to DNA damage in the cerebellum of hyperbilirubinemic neonatal mice and activates DNA double-strand break repair pathways in human cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1801243.
- Basu S, De D, Dev Khanna H, Kumar A. Lipid peroxidation, DNA damage and total antioxidant status in neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2014;34(7):519-23.
- Zahir F, Rabbani G, Khan R, Rizvi S, et al. The pharmacological features of bilirubin: The question of the century. *Cell Mol Biol Lett*. 2015;20(3):418-47.
- Gazzin S, Vitek L, Watchko J, Shapiro S, et al. A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease. *Trends Mol Med*. 2016;22(9):758-68.
- Stocker R. Turning the catabolism in usefulness-A jaundiced view. *Clin Chem*. 2011;57(11):1612-3.
- Torres-Cuevas I, Parra-Llorca A, Sánchez-Illana A, Nuñez-Ramiro A, et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biol*. 2017;12:674-81.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297-316.
- Fujiwara R, Haag M, Schaeffeler E, Nies A, et al. Systemic regulation of bilirubin homeostasis: potential benefits of hyperbilirubinemia. *Hepatology*. 2018;67(4):1609-19.
- Iwatani S, Nakamura H, Kurokawa D, Yamana K, et al. Fluorescent protein-based detection of unconjugated bilirubin in newborn serum. *Sci Rep*. 2016;6:28489.
- Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter M, Watchko J. Magnetic resonance imaging of bilirubin encephalopathy: current limitations and future promise. *Semin Perinatol*. 2014;38(7):422-8.
- Shapiro SM. Kernicterus. In Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF (eds.). *Care of the jaundiced neonate*. New York: McGraw Hill; 2012:229-42.
- Watchko JF, Maisels MJ. The enigma of low bilirubin kernicterus in premature infants: why does it still occur, and is it preventable? *Semin Perinatol*. 2014;38(7):397-406.
- Amin S. Bilirubin binding capacity in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2016;43(2):241-57.
- Hansen T. Biology of bilirubin photoisomers. *Clin Perinatol*. 2016;43(2):277-90.
- Amin SB. Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Semin Perinatol*. 2004;28(5):340-7.
- Amin SB, Harte T, Scholer L, Wang H. Intravenous lipid and bilirubin-albumin binding variables in premature infants. *Pediatrics*. 2009;124(1):211-7.
- Cox C, Gottlieb P. Amphipathic molecules modulate PIEZO1 activity. *Biochem Soc Trans*. 2019;47(6):1833-42.
- Zucker SD, Goessling W, Bootle EJ, Sterritt C. Localization of bilirubin in phospholipid bilayers by parallax analysis of fluorescence quenching. *J Lipid Res*. 2001;42(9):1377-88.
- Brito M, Brites D, Butterfield D. A link between hyperbilirubinemia, oxidative stress and injury to neocortical synaptosomes. *Brain Res*. 2004;1026(1):33-43.
- Rodrigues C, Solá S, Castro R, Laires P, et al. Perturbation of membrane dynamics in nerve cells as an early event during bilirubin-induced apoptosis. *J Lipid Res*. 2002;43(6):885-94.
- Brites D. The evolving landscape of neurotoxicity by unconjugated bilirubin: role of glial cells and inflammation. *Front Pharmacol*. 2012;3:88.
- Kitamura M. Control of NF-κB and inflammation by the unfolded protein response. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):4-15.
- Watchko J, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches. *N Engl J Med*. 2013;369(21):2012-30.
- Palmela I, Sasaki H, Cardoso F, Moutinho M, et al. Time-dependent dual effects of high levels of unconjugated bilirubin on the human blood-brain barrier lining. *Front Cell Neurosci*. 2012;6:22.
- Morita T. Heme oxygenase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(9):1786-95.
- Kapitulnik J. Bilirubin: an endogenous product of heme degradation with both cytotoxic and cytoprotective properties. *Mol Pharmacol*. 2004;66(4):773-9.
- Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative stress related diseases in newborns. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2768365.
- Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh A, Glazer A, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological

- importance. *Science*. 1987;235(4792):1043-6.
35. Farah N. Defensive role of bilirubinaemia in pneumococcal infection. *Lancet*. 1937;229(5922):505-6.
 36. Glazer AN. Light guides. Directional energy transfer in a photosynthetic antenna. *J Biol Chem*. 1989;264(1):1-4.
 37. Stocker R, Perrella MA. Heme oxygenase-1. A novel drug target for atherosclerotic diseases? *Circulation*. 2006;114(20):2178-89.
 38. Otero Regino W, Velasco H, Sandoval H. Papel protector de la bilirrubina en el ser humano. *Rev Col Gastroenterol*. 2009;24(3):293-301.
 39. Ryter SW, Alam J, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev*. 2006;86(2):583-650.
 40. Sedlack TW, Snyder SH. Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics*. 2004;113(6):1776-82.
 41. Johnston M. Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain Pathol*. 2005;15(3):234-40.
 42. Slemmer JE, De Zeeuw CI, Weber JT. Don't get too excited: mechanisms of glutamate-mediated Purkinje cell death. *Prog Brain Res*. 2005;148:367-90.
 43. Greenamyre T, Penney JB, Young AB, Hudson C, et al. Evidence for transient perinatal glutaminergic innervation of globus pallidus. *J Neurosci*. 1987;7(4):1022-30.

Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule

Constanza P. Soto Conti, M.D.^a

ABSTRACT

Hyperbilirubinemia is the most common reason for consultation and hospitalization in the neonatal period. It requires a timely initiation of an effective treatment because newborn infants are especially vulnerable to damage caused by bilirubin in the central nervous system due to the characteristics typical of this stage of life.

High bilirubin levels result in neurotoxicity and oxidative stress. However, molecular biology studies have demonstrated that bilirubin itself acts as a potent antioxidant.

The objective of this update is to review the processes whereby bilirubin causes cell damage and determine its beneficial antioxidant effects. Knowing these mechanisms may facilitate a more accurate indication of a customized, effective, and timely phototherapy. Until new scientific advances are made, phototherapy should be prescribed based on expert consensus.

Key words: bilirubin, neurotoxicity syndromes, antioxidants, oxidative stress, newborn.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e18>

To cite: Soto Conti CP. Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(1):e18-e25.

a. Hospital Materno
Infantil Ramón
Sardá. Autonomous
City of Buenos Aires,
Argentina.

E-mail address:
Constanza P. Soto Conti,
M.D.:
cleosc@yahoo.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 5-29-2020
Accepted: 8-18-2020

GLOSSARY

BVR: biliverdin reductase.

CNS: central nervous system.

DB: direct (or conjugated) bilirubin.

DNA: deoxyribonucleic acid.

FIB: free indirect bilirubin (or bilirubin not bound to albumin).

FR: free radical.

HO: heme oxygenase.

IB: indirect (or unconjugated) bilirubin.

NBI: newborn infant.

PNBI: preterm newborn infant.

RNA: ribonucleic acid.

TNF- α : tumor necrosis factor alpha.

TSB: total serum bilirubin.

UGT1A1: uridine diphosphate
glucuronosyltransferase 1A1.

INTRODUCTION

Hyperbilirubinemia is the most common reason for consultation and hospitalization among newborn infants (NBIs), for whom it poses potential neurological consequences, sometimes severe and irreversible, especially if they are preterm NBIs (PNBIs).¹ The cellular and molecular mechanisms whereby bilirubin causes central nervous system (CNS) damage have been described over the years. However, many questions remain to be answered.²⁻⁷

Bilirubin's beneficial antioxidant effects have been described with molecular biology techniques. In adults, an increase in total serum bilirubin (TSB) is a good prognosis factor in some conditions; it has even been speculated that it may be used in future therapeutic options.⁸⁻¹¹

It is worth noting that, in humans, bilirubin increases after birth, with the sudden changes in oxygen pressures and cellular oxidation.¹² In turn, it is surprising that such potent antioxidant sometimes behaves in a toxic manner.

NBIs should be closely monitored and receive a timely and effective treatment based on the best available resources: expert recommendations, at least until unanswered questions are resolved.¹³ An update on the damage-causing mechanisms and potential benefits of bilirubin may be useful for those who prescribe phototherapy on a daily basis to reflect about how bilirubin works in the setting of each NBI's characteristics.

Bilirubin metabolism

Bilirubin originates from heme-containing molecules. Eighty percent of heme comes from hemoglobin released by senescent red blood cells and an ineffective erythropoiesis. The remaining 20 % comes from non-erythroid enzymatic sources: cytochromes, catalases, peroxidase, and tryptophan pyrrolase.¹⁴

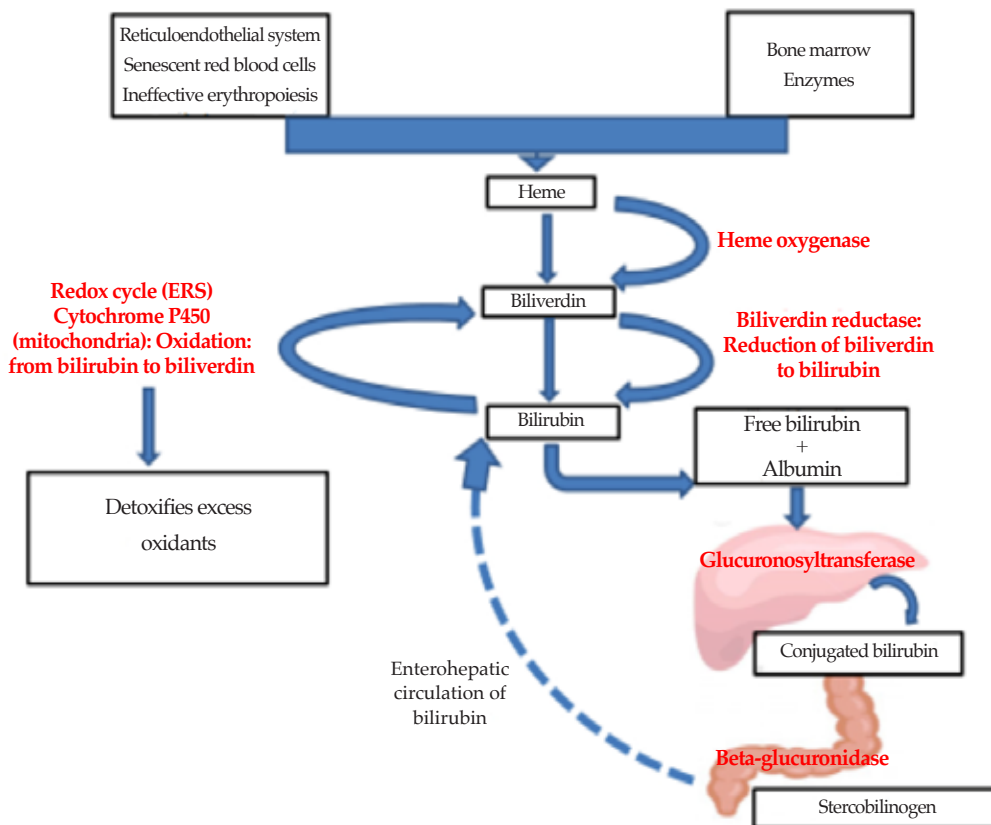
In the cells of the reticuloendothelial system, the *heme oxygenase* (HO) enzyme hydrolyzes the heme molecule and turns it into a carbon

monoxide molecule and a biliverdin molecule. Such reaction releases iron and consumes oxygen. Then, the *biliverdin reductase* (BVR) enzyme reduces biliverdin to bilirubin. Thus formed, bilirubin is known as *unconjugated* or *indirect bilirubin* (IB). This is a hydrophobic molecule, so it binds to albumin to be transported to the liver, where it is conjugated with glucuronic acid. The glucuronidation process turns it into conjugated or direct bilirubin (DB) and makes it water-soluble so it can be incorporated into bile, which carries it to the gut.

The gut bacterial flora turns DB into stercobilinogen and urobilinogen, pigments excreted through feces and urine. In the gut, before excretion, there is a possibility that DB may turn again into IB, due to the action of an enzyme called *beta-glucuronidase*, and then re-enter circulation as IB. This constitutes the enterohepatic circulation of bilirubin^{9,12} (Figure 1).

Bilirubin levels measured in blood account for

FIGURE 1. Metabolism of bilirubin production and recovery



ERS: endoplasmic reticulum system.

The upper right part of the figure shows the level where the process occurs reversely with bilirubin being turned into biliverdin and capturing oxygen free radicals, thus resulting in an antioxidant effect. (Developed by the author).

TSB concentrations, which is the sum of IB and DB. TSB levels include two fractions of IB: free indirect bilirubin (FIB), which accounts for 0.01 % of IB,⁹ and albumin-bound bilirubin. In clinical practice, there is no easily accessible lab test to measure FIB, so therapeutic decisions are based on TSB levels.¹⁵

Bilirubin is lipid-soluble, passes through the membranes, and is incorporated to cells and organs. In the setting of intrauterine life, this characteristic allows bilirubin to cross the placental barrier from the fetus to the mother, who excretes it through the liver.¹⁴

Vulnerability characteristics of newborn infants

The human species is the only one that experiences a physiological bilirubin increase in the neonatal period. This is for two reasons: one is the physiological hemolysis caused by oxidative stress due to the change from placental to pulmonary oxygenation. In addition to this aspect, some individuals occasionally experience immune or hereditary hemolysis. The other reason is of metabolic origin, due to an increase in IB. The uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) enzyme conjugates bilirubin in the liver. There is evidence of the presence of this enzyme in the small intestine and of its role in the glucuronidation of bilirubin in the enterocyte.

Fujiwara et al. found, in exclusively breast-fed NBIs, a suppression of UGT1A1 expression in the enterocyte, a lower glucuronidation, an increased enterohepatic circulation, and a greater IB availability. This mechanism, which has not been observed in formula-fed NBIs, highlights the physiological and antioxidant role of bilirubin in response to the oxidative stress caused by birth.¹⁴ In addition, some NBIs may have hematoma resorption, a low albumin level or a reduced bilirubin-albumin binding capacity and/or trouble establishing breastfeeding; such events favor increased bilirubin levels.²

In addition to what has been described, NBIs have a vulnerable CNS. In neonates, the blood-brain barrier is unstable, especially in pathological perinatal circumstances that increase its capillary permeability: perinatal asphyxia, acidosis, and sepsis.¹⁶

In the CNS, bilirubin causes toxic effects, oxidative damage, and irreversible injuries. Consequences include a transient (bilirubin-induced neurologic dysfunction) or chronic and devastating impact (chronic bilirubin

encephalopathy), central hearing loss, and even death. In PNBIs, these conditions may occur with low bilirubin levels, cause subtle neurological disabilities, and lead to manifestations that vary even among patients born at the same gestational age.^{17,18}

Bilirubin binding to albumin

Albumin is the most common serum protein. It accounts for 50-60 % of total plasma protein in human beings. It binds to a wide variety of endogenous and exogenous ligands, which it carries.¹⁹ Albumin-bilirubin binding is the main protective factor of cells; it depends on their levels and on albumin affinity for bilirubin.^{19,20}

Only FIB, which is not bound to albumin, crosses the blood-brain barrier, passes through the membranes, and enters cells.²⁰ FIB increases as IB reaches its total albumin binding capacity (1 g of human serum albumin binds to 8 mg of IB in term NBIs, but this is lower in PNBIs).

Binding is reversible. The binding-unbinding balance is dynamic and varies depending on pH and temperature.¹⁹ Conditions like hypothermia, hypoxia, acidosis, and asphyxia favor neurotoxicity by breaking the binding and generating FIB.^{21,22} Certain drugs like ceftriaxone and ibuprofen compete with bilirubin for albumin binding.¹⁹ A lipid intake of more than 1.5 g/kg significantly reduces the bilirubin-albumin binding capacity and increases FIB levels in PNBIs born at less than 28 weeks of gestational age.²¹ In these patients, the bilirubin-albumin ratio would be a better predictor of bilirubin-induced neurotoxicity than TSB levels, although further studies are required.^{19,21}

Cell toxicity by bilirubin

Bilirubin-induced neurotoxicity involves complex cascades of molecular and cellular events. It alters the blood-brain barrier and affects some CNS regions particularly. It has multiple effects on neurons and glial cells, cellular and mitochondrial membranes, and the endoplasmic reticulum. It causes a failure in mitochondrial energy production and excitotoxicity due to glutamate receptor stimulation, increased intracellular calcium levels, necrosis, and apoptosis. It also triggers inflammatory factor and oxidative stress cascades, which may cause abnormalities and even interrupt the cell cycle² (Figure 2).

Bilirubin and cell membranes

Bilirubin is amphiphilic, which implies two

properties. One property is that its ends have different characteristics (a polar or hydrophilic end and a nonpolar or hydrophobic end). The other property is that it is long enough so that each end expresses its own solubility characteristics.²³

Several studies have suggested that cell membranes are the initial site in the bilirubin-induced toxicity mechanism. The hydrophobic end of bilirubin shows a high affinity for membrane lipids.^{2,24,25} Zucker et al. demonstrated that, given the amphiphilic nature of bilirubin, interaction with phospholipid bilayers takes place in the outer polar region of the cell, close to the membrane-water interface.²⁴ After binding to the membrane, a molecular phospholipid alteration, membrane-bound ATPase inhibition, and lipid peroxidation occur, among other adverse events.²⁵

In mitochondrial membranes, bilirubin causes analogous changes, with an interruption in energy production.²⁶ The inhibition of several enzymatic systems and ribonucleic acid (RNA), protein, and carbohydrates synthesis in the CNS contribute to cell damage.²⁰ Further studies are required to investigate the characteristics of

bilirubin binding to membranes, its exact location, and the therapeutic possibilities that may be established with such knowledge.²

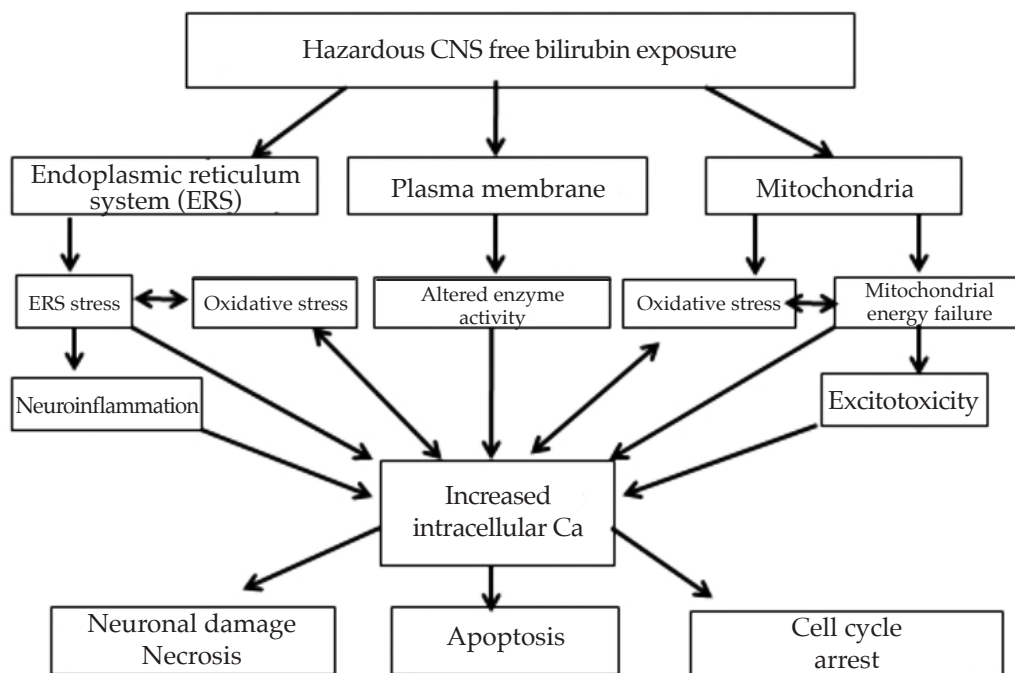
Neuroinflammation

Conditions associated with severe systemic inflammation, like sepsis, necrotizing enterocolitis, and fetal inflammatory response syndrome (chorioamnionitis with funisitis), favor bilirubin-induced neurotoxicity.² These effects are greater in the immature cells of PNBIs.^{27,28} The proinflammatory cell environment generated by bilirubin activates microglia and releases tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 1b, and interleukin 6, which promote neurotoxicity^{18,29} (Figure 2).

Blood-brain barrier

The blood-brain barrier, a complex and dynamic interface between the CNS and blood, maintains the CNS homeostasis. Its integrity is warranted by the characteristics of binding and adherence of the endothelial cells that make it up.

FIGURE 2. Mechanisms of bilirubin-induced cell toxicity



CNS: central nervous system; ERS: endoplasmic reticulum system; Ca: calcium.

Group of bilirubin toxicity mechanisms: neuronal damage, necrosis, and programmed cell death, all instances at which injury becomes irreversible. From Watchko J. Bilirubin-Induced Neurotoxicity in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol* 2016;43:297–311.

Palmela et al., demonstrated that the effect of bilirubin on the blood-brain barrier depended on exposure time. In this study, a 4-hour exposure increased, at the level of endothelial cells, vascular endothelial growth factor and caveolin levels. The latter are proteins contained in small plasma membrane invaginations called *caveolae* and modulate permeability, signal transduction, and endocytosis. They are important in blood-brain barrier alterations and may be key for future therapeutic findings.

With prolonged exposure (24 hours), cell binding and adherence vanished and permeability increased. A 72-hour exposure triggered autophagy and apoptosis responses. These results allow to infer the importance of establishing an early treatment, even in the presence of subtle neurological damage, before the alteration of the blood-brain barrier permeability and the initiation of apoptosis in the endothelial and CNS cells, with severe and irreversible neurological manifestations.³⁰

Oxidative stress

The imbalance between the production of free radicals (FRs) and the antioxidant defense capacity causes *oxidative stress*, to which PNBI are especially vulnerable. Low to moderately high bilirubin levels account for a potent antioxidant.⁸⁻¹¹ However, paradoxically, once certain threshold is exceeded, it is harmful for the developing brain. Different studies have demonstrated that oxidative stress is a key mechanism in bilirubin-induced neurotoxicity.^{6,29}

Vodret et al., referred that the cerebellum was the most affected organ by oxidative stress and inflammation due to high bilirubin levels.⁵ Rawat et al., conducted a study that found chromosomal translocations and deletions that caused oxidative damage in deoxyribonucleic acid (DNA) and an interruption of the cell function cycle that increased with bilirubin exposure time.⁷ Basu et al., described such damage even in the case of low bilirubin levels⁸ (Figure 2).

Antioxidant effect

The best-known biological effects of bilirubin are its harmful effects on the CNS of NBIs when it reaches high serum levels. However, molecular biology studies in adults have evidenced that bilirubin is a cytoprotective antioxidant.⁸⁻¹¹

FRs originate in the mitochondrial respiratory chain and are responsible for cellular oxidative damage.³¹ In aerobic organisms, cellular

respiration originates ATP and water molecules. In oxygen deprivation situations, this metabolic function generates FRs (superoxide anion, hydrogen peroxide, hydroxyl radical), which cause the lipid peroxidation of cell membranes and are involved in cancer pathophysiology, aging, heart disease, chronic inflammation, and infections.³² In PNBI, FRs participate in disease pathogenesis, such as bronchopulmonary dysplasia, periventricular leukomalacia, necrotizing enterocolitis, patent ductus arteriosus, and retinopathy of prematurity.³³

Birth is an event that causes oxidation due to the change in oxygen pressures. PNBI also experience a high tissue growth rate and immature or absent antioxidant molecules, such as superoxide dismutase, catalase, vitamins E and C, and beta-carotenes.³⁴

In 1937, Najib-Farah was the first person to postulate that bilirubin was part of a protective mechanism designed to overcome infections.³⁵ In 1989, Glazer presented a hypothesis about the role of end products of metabolic pathways as cell protection agents (uric acid, the end product of purine metabolism, and taurine, the end product of cysteine metabolism).³⁶ In this context, Stocker observed, in an *in vitro* study, that the antioxidant activity of bilirubin increased as oxygen levels decreased from 21 % (environmental concentration) to 2 % (physiologically relevant concentration, corresponding to that of tissues). Stocker documented that bilirubin had a greater action than alpha-tocopherol, the most effective lipid-soluble antioxidant in the human species. Stocker proposed the beneficial role of bilirubin as a product of metabolic waste, disruptor of the oxidation biological chain.³⁷

The bilirubin metabolism level involved in antioxidant functions is that where HO and BVR enzymes act (Figure 1). HO, which is induced by heme and proinflammatory lesions, has antiapoptotic, antioxidant, and anti-inflammatory effects. It transforms the heme molecule into biliverdin. The metabolic pathway is completed once biliverdin is reduced by BVR to bilirubin.^{38,39}

New hypotheses have suggested that, based on the extent of oxidation to which cells are exposed and in order to maintain their antioxidant homeostasis, they have bilirubin recovery pathways. These include the biliverdin-bilirubin redox cycle in the endoplasmic reticulum system and the cytochrome P450 pathway in the mitochondria, both with a reverse action compared to bilirubin metabolism^{10,38} (Figure 1).

In these metabolic pathways, bilirubin is oxidized to biliverdin, which will be once again reduced to bilirubin through the BVR enzyme. Based on such redox sequences, bilirubin captures FRs, detoxifies up to 10 000 times FR excess, and protects membrane lipids from peroxidation.⁴⁰

In amphibians, reptiles, and birds, heme metabolism stops at the level of biliverdin. In mammals, the antioxidant power of bilirubin justifies that the heme metabolic pathway progresses to bilirubin formation, although it requires a greater amount of enzymatic agents, a greater energy consumption, and albumin binding so it is transported and conjugated for excretion.³⁸

In adults, several publications established a relation between the antioxidant property of bilirubin and a better prognosis in diseases that cause oxidative stress: Alzheimer's disease, ischemia-reperfusion injuries, cardiovascular disease, diabetes, inflammation, cancer. In Gilbert's syndrome, which causes high IB levels, the frequency of ischemic heart disease is lower than in the general population (2 % versus 12 %).³⁸

Science has made advances in the study of cellular damage caused by oxidative stress. Accurately establishing the role of FRs and molecules that are part of antioxidant defenses is a major challenge. In this context, a better understanding of bilirubin's antioxidant capacity, its intermediate metabolites, and its complex enzymatic structure, will probably allow to take advantage of its potential benefit for PNBIs.

Excitotoxicity

According to *in vivo* and *in vitro* studies, excitotoxicity would be another mechanism through which bilirubin may harm the CNS. Glutamate, the main excitatory neurotransmitter of the CNS, and its receptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) are involved.⁴¹

Glutamate alone is necessary, but not enough. Excitotoxicity would be preceded by a sustained failure in the production of mitochondrial energy, which would promote neuronal depolarization, and then a passive opening of the NMDA glutamate channels.^{2,41} Once such channels are open, the events typical of excitotoxicity are manifested:

- a. Increased intracellular sodium and chloride levels, which cause cellular inflammation.
- b. Calcium entry to the cell and calcium release from intracellular stores.
- c. Activation of calcium-dependent enzymes that

activate apoptosis and/or necrosis.⁴²

Mitochondrial energy failure and excitotoxicity would explain the regional nature of bilirubin-induced CNS damage.^{2,41} In NBIs, the characteristics of globus pallidus neurons make them susceptible to all the events described here: a high baseline neuronal activity makes them susceptible to acute failures in mitochondrial energy and the high density of neuronal glutamate receptors may intensify excitotoxicity⁴³ (Figure 2).

CONCLUSIONS

The characteristics of NBIs make them vulnerable to hyperbilirubinemia. It is a clinically harmful condition in these patients, so it is imperative to treat it in a timely and effective manner.

Bilirubin is a molecule with a dual behavior. It is a potent antioxidant that is present at a time of great exposure to oxidative damage: birth, especially in the case of PNBIs. However, in certain conditions, it is capable of causing severe and irreversible cell damage, which can be prevented with an adequate management. We still need to determine the exact FIB levels or the environmental conditions in which it acts to cause one or other effect.

In order to perfect treatment indications, it is necessary to overcome several challenges: establishing methods to measure FIB levels, detecting minimum bilirubin-induced neurologic dysfunction in an early manner, and deepening knowledge about its potential antioxidant benefits so as to weigh them against the risks for cell damage that may be also caused by bilirubin.

Once such scientific advances are made, phototherapy indications will probably need to be adapted to them for a greater accuracy in relation to treatment indications. In the meantime, treatment decisions should be customized to each patient and reflect expert consensus recommendations. ■

REFERENCES

1. Olusanya B, Kaplan M, Hansen T. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2(8):610-20.
2. Watchko J. Bilirubin-induced neurotoxicity in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2016; 43(2):297-311.
3. Riordan S, Shapiro S. Review of bilirubin neurotoxicity I: molecular biology and neuropathology of disease. *Pediatr Res*. 2020; 87(2):327-31.
4. Shapiro S, Riordan S. Review of bilirubin neurotoxicity II: preventing and treating acute bilirubin encephalopathy and kernicterus spectrum disorders. *Pediatr Res*. 2020; 87(2):332-7.

5. Vodret S, Bortolussi G, Ja□prova J, Vitek L, et al. Inflammatory signature of cerebellar neurodegeneration during neonatal hyperbilirubinemia in Ugt1^{-/-} mouse model. *J Neuroinflammation*. 2017; 14(1):64.
6. Bortolussi G, Codarin E, Antoniali G, Vascotto C, et al. Impairment of enzymatic antioxidant defenses is associated with bilirubin-induced neuronal cell death in the cerebellum of Ugt1 KO mice. *Cell Death Dis*. 2015; 6(5):e1739.
7. Rawat V, Bortolussi G, Gazzin S, Tiribelli C, et al. Bilirubin-induced oxidative stress leads to DNA damage in the cerebellum of hyperbilirubinemic neonatal mice and activates DNA double-strand break repair pathways in human cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018:1801243.
8. Basu S, De D, Dev Khanna H, Kumar A. Lipid peroxidation, DNA damage and total antioxidant status in neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2014; 34(7):519-23.
9. Zahir F, Rabbani G, Khan R, Rizvi S, et al. The pharmacological features of bilirubin: The question of the century. *Cell Mol Biol Lett*. 2015; 20(3):418-47.
10. Gazzin S, Vitek L, Watchko J, Shapiro S, et al. A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease. *Trends Mol Med*. 2016; 22(9):758-68.
11. Stocker R. Turning the catabolism in usefulness—A jaundiced view. *Clin Chem*. 2011; 57(11):1612-3.
12. Torres-Cuevas I, Parra-Llorca A, Sanchez-Illana A, Nuez-Ramiro A, et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biol*. 2017; 12:674-81.
13. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004; 114(1):297-316.
14. Fujiwara R, Haag M, Schaeffeler E, Nies A, et al. Systemic regulation of bilirubin homeostasis: potential benefits of hyperbilirubinemia. *Hepatology*. 2018; 67(4):1609-19.
15. Iwatani S, Nakamura H, Kurokawa D, Yamana K, et al. Fluorescent protein-based detection of unconjugated bilirubin in newborn serum. *Sci Rep*. 2016; 6:28489.
16. Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter M, Watchko J. Magnetic resonance imaging of bilirubin encephalopathy: current limitations and future promise. *Semin Perinatol*. 2014; 38(7):422-8.
17. Shapiro SM. Kernicterus. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF (eds.). *Care of the jaundiced neonate*. New York: McGraw Hill; 2012. Pp.229-42.
18. Watchko JF, Maisels MJ. The enigma of low bilirubin kernicterus in premature infants: why does it still occur, and is it preventable? *Semin Perinatol*. 2014; 38(7):397-406. 19.
19. Amin S. Bilirubin binding capacity in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2016; 43(2):241-57.
20. Hansen T. Biology of bilirubin photoisomers. *Clin Perinatol*. 2016; 43(2):277-90.
21. Amin SB. Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Semin Perinatol*. 2004; 28(5):340-7.
22. Amin SB, Harte T, Scholer L, Wang H. Intravenous lipid and bilirubin-albumin binding variables in premature infants. *Pediatrics*. 2009; 124(1):211-7.
23. Cox C, Gottlieb P. Amphipathic molecules modulate PIEZO1 activity. *Biochem Soc Trans*. 2019; 47(6):1833-42.
24. Zucker SD, Goessling W, Bootle EJ, Sterritt C. Localization of bilirubin in phospholipid bilayers by parallax analysis of fluorescence quenching. *J Lipid Res*. 2001; 42(9):1377-88.
25. Brito M, Brites D, Butterfield D. A link between hyperbilirubinemia, oxidative stress and injury to neocortical synaptosomes. *Brain Res*. 2004; 1026(1):33-43.
26. Rodrigues C, Sola S, Castro R, Laires P, et al. Perturbation of membrane dynamics in nerve cells as an early event during bilirubin-induced apoptosis. *J Lipid Res*. 2002; 43(6):885-94.
27. Brites D. The evolving landscape of neurotoxicity by unconjugated bilirubin: role of glial cells and inflammation. *Front Pharmacol*. 2012; 3:88.
28. Kitamura M. Control of NF-κB and inflammation by the unfolded protein response. *Int Rev Immunol*. 2011; 30(1):4-15.
29. Watchko J, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches. *N Engl J Med*. 2013; 369(21):2012-30.
30. Palmela I, Sasaki H, Cardoso F, Moutinho M, et al. Time-dependent dual effects of high levels of unconjugated bilirubin on the human blood-brain barrier lining. *Front Cell Neurosci*. 2012; 6:22.
31. Morita T. Heme oxygenase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(9):1786-95.
32. Kapitulnik J. Bilirubin: an endogenous product of heme degradation with both cytotoxic and cytoprotective properties. *Mol Pharmacol*. 2004; 66(4):773-9.
33. Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative stress related diseases in newborns. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:2768365.
34. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh A, Glazer A, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*. 1987; 235(4792):1043-6.
35. Farah N. Defensive role of bilirubinaemia in pneumococcal infection. *Lancet*. 1937; 229(5922):505-6.
36. Glazer AN. Light guides. Directional energy transfer in a photosynthetic antenna. *J Biol Chem*. 1989; 264(1):1-4.
37. Stocker R, Perrella MA. Heme oxygenase-1. A novel drug target for atherosclerotic diseases? *Circulation*. 2006; 114(20):2178-89.
38. Otero Regino W, Velasco H, Sandoval H. Papel protector de la bilirrubina en el ser humano. *Rev Col Gastroenterol*. 2009; 24(3):293-301.
39. Ryter SW, Alam J, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev*. 2006; 86(2):583-650.
40. Sedlack TW, Snyder SH. Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics*. 2004; 113(6):1776-82.
41. Johnston M. Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain Pathol*. 2005; 15(3):234-40.
42. Slemmer JE, De Zeeuw CI, Weber JT. Don't get too excited: mechanisms of glutamate-mediated Purkinje cell death. *Prog Brain Res*. 2005; 148:367-90.
43. Greenamyre T, Penney JB, Young AB, Hudson C, et al. Evidence for transient perinatal glutaminergic innervation of globus pallidus. *J Neurosci*. 1987; 7(4):1022-30.

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños, relacionado con COVID-19: actualización a propósito de la presentación de 2 pacientes críticos

Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: An update regarding the presentation of two critically ill patients

Dr. Pedro Taffarel^a, Dr. Facundo Jorro Barón^a, Dra. Ana Paula Rodríguez^a, Dra. Jesica Widmer^a y Dra. Claudia Meregalli^a

RESUMEN

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado con enfermedad por coronavirus 2019 se define por la presencia de fiebre persistente, inflamación y disfunción orgánica, con evidencia de infección pasada o reciente por coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave, y exclusión de otra causa microbiana. Acarrea la superposición con otras enfermedades inflamatorias (enfermedad de Kawasaki y síndrome de *shock* tóxico) y comparte características con entidades que presentan hipercitocinemia (linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación macrofágica). Se diferencia de estas y de la forma aguda grave de enfermedad por coronavirus 2019 en su presentación clínica y parámetros de laboratorio. Su evolución es potencialmente grave y puede presentar falla cardiovascular; la mortalidad es baja (del 2 %).

Se realiza una actualización de este síndrome, y se describe la presentación de 2 casos clínicos con disfunción cardiovascular, que requirieron sostén vasoactivo y asistencia ventilatoria invasiva. El laboratorio sérico evidenció parámetros de inflamación. Ambos recibieron tratamiento con gammaglobulina endovenosa y corticoides sistémicos, con evolución favorable.

Palabras clave: enfermedad de Kawasaki, síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado al SARS-CoV-2, MIS-C, síndrome inflamatorio multisistémico en niños, COVID-19, SARS-CoV-2.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e26>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e26>

a. Servicio de Terapia Intensiva del Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde (HGNPE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Pedro Taffarel:
pedrotaffarel@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-8-2020
Aceptado: 9-9-2020

INTRODUCCIÓN

La pandemia causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2*, por sus siglas en inglés) acarrea una incidencia y gravedad en la población pediátrica menor en comparación con la población adulta.¹ Los reportes iniciales circunscriptos al ámbito pediátrico presentan una mortalidad entre el 0,1 % y el 4 %, con una presentación clínica grave similar a los pacientes adultos con enfermedad por coronavirus 2019 (*coronavirus disease 2019; COVID-19*, por sus siglas en inglés), caracterizada por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla múltiple de órganos, principalmente, en pacientes con comorbilidades.²⁻⁹

En mayo del corriente año, apareció el primer informe de compromiso multiorgánico con *shock* circulatorio e inflamación sistémica en 8 niños con COVID-19.¹⁰ Este síndrome presentaba características superpuestas a la enfermedad de Kawasaki (EK), síndrome de *shock* tóxico (SST), linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación macrofágica. El *Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH)*¹¹ y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*)¹² definieron esta enfermedad como síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado con COVID-19 (*Multisystem Inflammatory Syndrome*

Cómo citar: Taffarel P, Jorro Barón F, Rodríguez AP, Widmer J, Meregalli C. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños, relacionado con COVID-19: actualización a propósito de la presentación de 2 pacientes críticos. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(1):e26-e35.

in Children; MIS-C, por sus siglas en inglés) y publicaron los criterios diagnósticos (Tabla 1). En el Reino Unido, esta afección se conoce como síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado temporalmente con el SARS-CoV-2 (Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporarily Associated with SARS-CoV-2; PIMS-TS, por sus siglas en inglés), con definición de caso menos restrictiva.¹³

Las distintas series publicadas le otorgan al MIS-C una mortalidad cercana al 2 %, con una alta incidencia de ingresos a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y alta proporción de soporte múltiple de órganos.¹³⁻²⁰ Para orientar el abordaje diagnóstico del MIS-C, existen una guía elaborada por el American College of Rheumatology²¹ y un consenso de reciente publicación.²² La terapéutica recomendada por ambas directrices consiste en sostén orgánico, tratamiento inmunomediado de progresión gradual según la evolución de la enfermedad y la respuesta terapéutica, y tratamiento antiagregante y/o anticoagulante.^{21,22}

Nuestro objetivo es describir la presentación, la evolución y el tratamiento instaurado en dos pacientes con MIS-C y realizar una revisión bibliográfica del síndrome.

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Paciente de 4 años de edad, de 16 kg de peso y de 103 cm de talla, previamente sano, con antecedente de COVID-19 positivo de cuatro semanas previas, oligosintomático (fatiga y odinofagia), con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (reverse transcription polymerase chain reaction; RT-PCR, por sus siglas en inglés) para SARS-CoV-2

negativa e inmunoglobulina G (IgG) positiva al ingresar. Consultó por fiebre persistente de 48 h de evolución y adenopatía cervical.

Se internó en la Sala de Pediatría y, a las 24 horas, presentó rash generalizado y compromiso hemodinámico, con fracción de acortamiento del 27 % observada mediante ecocardiograma. Ingresó a la UCIP con clínica de shock cardiogénico e hipotensión refractaria a volumen (40 ml/kg). Requirió asistencia ventilatoria mecánica (AVM) invasiva por deterioro del sensorio, soporte inotrópico (adrenalina y noradrenalina a 0,1 y 0,25 mcg/kg/minuto, respectivamente, como dosis máxima), tratamiento inmunomediado y terapia antiagregante y anticoagulante (ácido acetilsalicílico y heparina de bajo peso molecular [HBPM] de 1 mg/kg/día).

La terapia inmunosupresora se instauró al ingreso a la UCIP, y se iniciaron, en forma concomitante, corticoides sistémicos (dexametasona a razón de 0,15 mg/kg/día) y gammaglobulina intravenosa (IgIV) a 2 g/kg/dosis. Necesitó una segunda dosis a las 24 h por la persistencia de fiebre y el requerimiento de drogas vasoactivas. Presentó análisis de laboratorio con inflamación sistémica (Figura 1). El paciente evolucionó favorablemente; fue liberado de la AVM y del soporte cardiovascular al cuarto día y permaneció en la UCIP por 7 días.

Caso 2: Paciente de 5 años de edad, de 20 kg de peso y de 110 cm de talla, previamente sano, sin antecedentes de infección pasada o contacto estrecho con un paciente COVID-19 positivo, que comenzó, en los 7 días previos a su ingreso, con un cuadro de fiebre, dolor abdominal y vómitos, y tuvo un rash generalizado. Al momento del

Tabla 1. Definición de caso para el síndrome inflamatorio multisistémico en niños*

Persona < 21 años que presenta fiebre, ^a evidencia de laboratorio de inflamación ^b y evidencia de enfermedad clínicamente grave que requiere hospitalización, con afectación multisistémica (> 2) de órganos (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)
y
sin diagnósticos alternativos posibles
y
positiva para infección actual o reciente de SARS-CoV-2 por RT-PCR, serología o prueba de antígeno; o exposición a COVID-19 dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas.

^a > 38,0 °C durante ≥ 24 horas o informe de fiebre subjetiva que dura ≥ 24 horas.

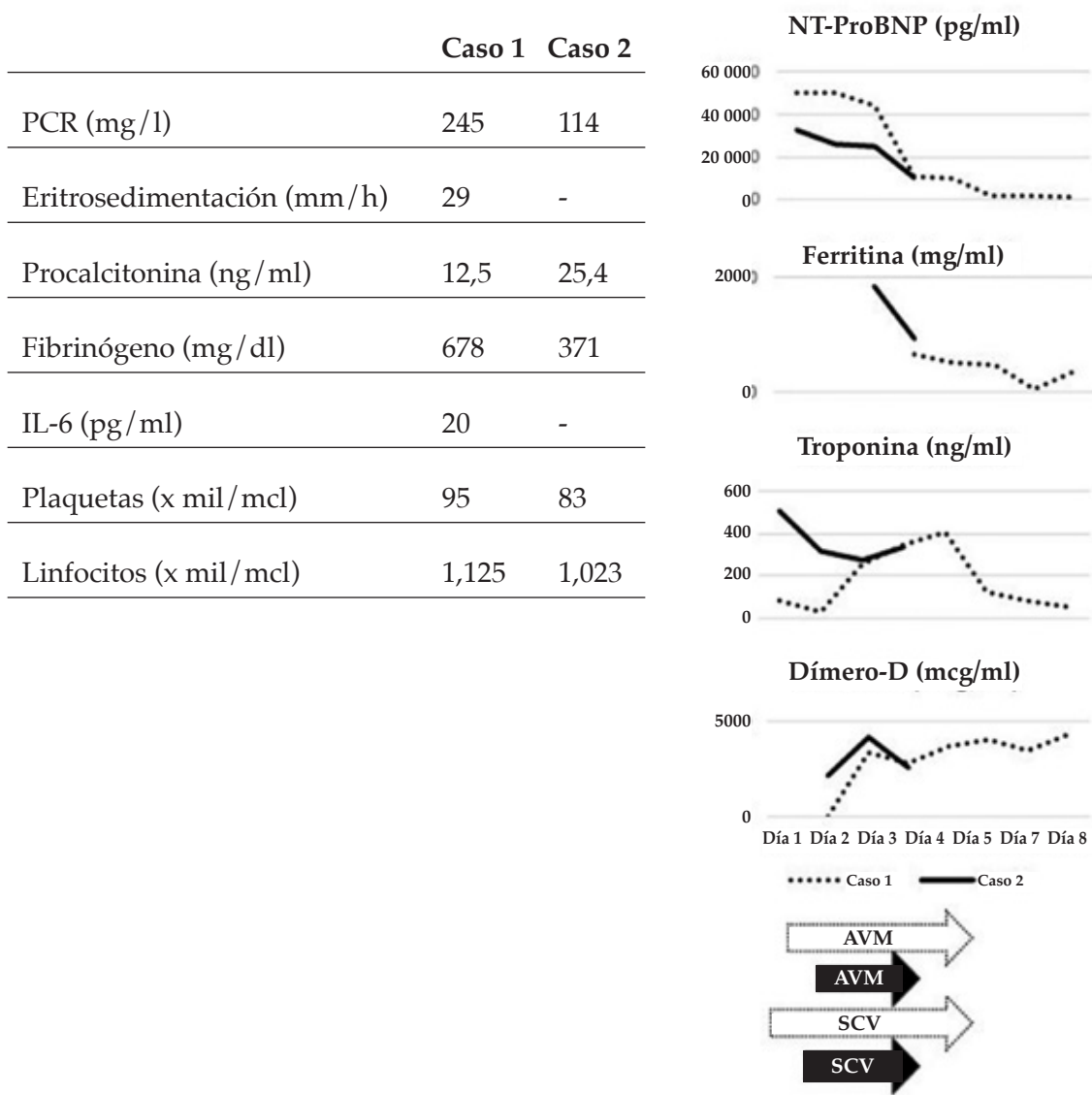
^b Uno o más de los siguientes: proteína C reactiva (PCR), eritrosedimentación, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, ácido láctico deshidrogenasa (LDH), interleuquina 6 (IL-6), neutrófilos elevados, linfocitos reducidos y baja albúmina.

* Modificado de CDC Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019.¹²

ingreso hospitalario, presentaba deshidratación grave, inyección conjuntival, queilitis, adenopatías cervicales bilaterales y una disfunción ventricular sistólica leve observada por ecocardiograma. Progresó con hipotensión refractaria a líquidos, ingresó a la UCIP y requirió soporte inotrópico (noradrenalina a razón de 0,3 mcg/kg/minuto, como dosis máxima) y AVM, tratamiento inmunomediado (IgIV de 2 g/kg y dexametasona de 0,15 mg/kg/día) y terapia antiagregante y anticoagulante (ácido acetilsalicílico y HBPM de 1 mg/kg/día).

Presentó análisis de laboratorio de reacción inflamatoria sistémica (Figura 1). Madre con RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva, y el niño con RT-PCR negativa en dos oportunidades, con serología (inmunoglobulina M -IgM- e inmunoglobulina G -IgG-) para SARS-CoV-2 positiva. Evolucionó favorablemente; se suspendió el goteo de agente vasoactivo en 72 horas y se suspendió la ventilación mecánica a las 48 horas de su inicio. Su estadía en la UCIP fue de 4 días.

FIGURA 1. Laboratorio al ingresar, progresión y soporte instaurado en los 2 casos reportados



PCR: proteína C reactiva; DD: dímero D; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; IL-6: interleuquina 6. AVM: asistencia ventilatoria mecánica; SCV: soporte cardiovascular.

En ambos pacientes, no se evidenció compromiso pulmonar en la radiografía de tórax, y presentaron electrocardiogramas y análisis de laboratorio de la función renal y hepática normales. Al momento del alta hospitalaria, se programó el control semanal de los pacientes por parte del Servicio de Reumatología, y se estipuló un descenso gradual de los corticoides sistémicos.

RESULTADOS DE LAS SERIES DE CASOS PUBLICADAS

Desde el advenimiento de esta nueva entidad, se han publicado numerosos reportes. Las principales series descritas se recopilan y resumen en la *Tabla 2*.¹³⁻²⁰ Whittaker y col.,¹⁹ describen tres patrones de evolución clínica en 58 pacientes con MIS-C: un grupo (N = 23) integrado por pacientes con fiebre persistente y marcadores inflamatorios elevados, sin características de insuficiencia orgánica o mucocutáneas sugestivas de EK o SST; un segundo grupo (N = 29) de pacientes que desarrollaron *shock* con evidencia de disfunción ventricular izquierda y elevación de marcadores miocárdicos [troponina y propéptido natriurético cerebral N-terminal (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*; *NT-proBNP*, por sus siglas en inglés)], y un último grupo (N = 7), que cumplía con los criterios de diagnóstico de la *American Heart Association* (AHA) para EK. Uno de estos 7 pacientes progresó a *shock*, por lo que también se registró en el grupo anterior.

Los pacientes con MIS-C descrito en esta serie se compararon con una cohorte histórica de pacientes con enfermedades inflamatorias (1132 pacientes con EK, 45 con síndrome de *shock* por EK y 37 con SST). Los pacientes descritos por Whittaker¹⁹ en relación con los pacientes con EK y *shock* por EK del registro histórico eran de mayor edad, presentaron PCR más elevada, leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, anemia, plaquetopenia y niveles superiores de fibrinógeno y troponina. En la comparación de los pacientes con MIS-C (N = 58) con el registro histórico de pacientes con SST (N = 37), también eran mayores [9 años (5,7-14) para el grupo de MIS-C y 7,4 años (2,4-15,4) en el grupo de SST] y presentaron niveles de hemoglobina más bajos.

El reciente consenso de PIMS-TS segmenta la presentación clínica del síndrome en dos fenotipos, enfermedad tipo Kawasaki, completa o incompleta, y no específico, niños que presentan *shock* y/o fiebre y síntomas gastrointestinales, respiratorios o neurológicos, que no cumplen con los criterios para la EK.²²

El 68 % de los pacientes reportado en las distintas series¹³⁻²⁰ analizadas en este manuscrito (N = 1092) carecían de enfermedad previa. El sobrepeso y la obesidad fueron las principales afecciones concomitantes. La fiebre es el síntoma cardinal del síndrome, presente en el 99,8 % de los casos, secundada en orden de frecuencia por los siguientes signos y síntomas: manifestaciones gastrointestinales en el 94,2 %, mucocutáneas en el 64,5 % y conjuntivitis en el 63 %.

La definición de PIMS-TS es menos estricta en la observación de infección reciente o pasada por SARS-CoV-2, por lo que algunos de los pacientes analizados en las series de Davies¹³ (33 de 78) y Whittaker¹⁹ (13 de 58) no cumplían los criterios de MIS-C. La asociación etiológica se documentó mediante PCR y/o serologías positivas para SARS-CoV-2 en el 47 % y en el 62 %, respectivamente, de los 1092 pacientes descritos en las 8 series.¹³⁻²⁰

Los marcadores inflamatorios se encontraron aumentados en todas las series analizadas. Los valores promedios de los distintos reactantes fueron PCR: 202 mg/l; dímero D (DD): 2986 mg/ml; procalcitonina: 15 mg/ml; ferritina: 550 mg/ml; y fibrinógeno: 598 mg/dl. El compromiso cardiovascular tuvo una alta incidencia en los distintos reportes; la clínica de *shock* estuvo presente en el 43,3 % de todos los pacientes; la afección miocárdica observada por troponina elevada se documentó en el 31 %, en el 50 % y en el 71 % de las series de Godfred-Cato,²⁰ Feldstein¹⁶ y Dufort,¹⁷ respectivamente. Los valores promedios para estos marcadores inflamatorios miocárdicos fueron de 119 mg/l para la troponina y de 2656 pg/ml para el *NT-proBNP*. La disfunción ventricular izquierda evaluada mediante ecocardiograma estuvo presente en el 42 % de los pacientes. Las anomalías en las arterias coronarias se observaron en el 18,5 % de todos los casos.¹³⁻²⁰

Se desprende del análisis de las distintas series que el MIS-C es una presentación grave, con alta tasa de soporte orgánico. De los 1092 pacientes descritos en las 8 series principales,¹³⁻²⁰ el 49 % requirió soporte vasoactivo; el 19,2 %, AVM invasiva y oxigenación por membrana extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation*; ECMO, por sus siglas en inglés) el 5,5 % (en las 7 series en las que se especifica su utilización, N = 522). En relación con el tratamiento inmunomodulador, el 58 % recibió corticoide sistémico; el 74 %, IgIV, y el 22 %, agentes biológicos, anakinra, tocilizumab y/o

Tabla 2. Principales series de pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico en niños

	Número de personas	Davies (13)	Capone (14)	Kaushik (15)	Feldstein (16)	Dufort (17)	Belhadjer (18)	Whittaker ^b (19)	Codrífed-Cato (20)		
									Clase I	Clase II	Clase III
	78	33	186	99	35	58	203	169	198		
Edad (años)	11 (8-14)	8,6 (5,5-12,6)	8,3 (3,3-12,5)	NE	10 (2-16)	9 (5-14)	9 (6-13)	10 (5-15)	6 (3-10)		
Comorbilidad	17 (22 %)	14 (42 %)	51 (27 %)	36 (36 %)	10 (28 %)	7 (12 %)	78 (38,5 %)	56 (39,1 %)	50 (25,3 %)		
PCR ag. positiva	17 (22 %)	30 (91 %)	73 (39,2 %)	50 (50 %)	14 (40 %)	15 (26 %)	62 (30,5 %)	169 (100 %)	71 (35,8 %)		
Serología positiva	24 (31 %)	3 (9 %)	58 (31 %)	76 (77 %)	30 (86 %)	40 (69 %)	199 (98 %)	27 (16 %)	192 (96 %)		
C	78 (100 %)	33 (100 %)	186 (100 %)	99 (100 %)	35 (100 %)	58 (100 %)	203 (100 %)	169 (100 %)	198 (100 %)		
I	35 (45 %)	NE	110 (59 %)	59 (60 %)	20 (57 %)	30 (52 %)	121 (59 %)	70 (41,4 %)	124 (63 %)		
I	70 (90 %)	32 (97 %)	171 (92 %)	79 (80 %)	29 (83 %)	31 (53 %)	198 (97 %)	146 (86 %)	174 (88 %)		
n	Sintomas gastrointestinales										
i	68 (87 %)	25 (76 %)	70 (38 %)	32 (32 %)	28 (80 %)	29 (50 %)	154 (76 %)	48 (28,4 %)	0 (0,0 %)		
c	23 (29 %)	NE	103 (55 %)	55 (56 %)	NE	26 (45 %)	118 (58 %)	54 (32 %)	104 (52 %)		
a	264 (192-316)	206 (122-291)	> 300 (91 %)	219 (150-300)	241 (150-311)	229 (156-338)	21 (14-29)	16 (9-25)	14 (6-23)		
L	PCR (mg/l)	NE	> 40 (77 %)	61,5 (43-77,5)	NE	NE	NE	NE	NE		
a	Eritrosedimentación (mm/h)	NE	NE	NE	6,2 (2-19,7)	NE	NE	NE	NE		
b	Procalcitonina (ng/ml)	12 (2,8-24,9)	5,4 (1,8-16,7)	NE	2,4	3,6	3,0	1,6	1,7		
r	DD (mg/l)	1,7	3,7	4,1	(1,2-3,7)	(2,1-8,2)	(1,6-4,9)	(1,2-5,1)	(8-3,2)		
t	Troponina (ng/l)	157 (43-810)	310 (60-780)	50 % elevada	71 % elevada	347 (186-1267)	90 (20-480)	50 (10-300)	10 (10-80)		
o	Ferritina (µg/l)	1042 (538-1746)	640 (313-1192)	> 500 (61 %)	522 (305-820)	NE	610 (347-1139)	422 (207-825)	242 (116-466)		

Continúa en página siguiente.

Tabla 2 (Continuación)

Fibrinógeno (mg/dl)	566 (430-662)	546 (426-681)
NT-proBNP (pg/ml)	1503 (247-6846)	506 (176-2153)
IL-6 (pg/ml)	41 (21-131)	69 (7-118)
Plaquetas (por mil/l)	172 (103-245)	150 (113-237)
Respiratorio	37 (18,7 %) ARMI 30 (19,6 %) ARMI ASR ASR 104 (52,5 %) VNI 129 (65,2 %) CAFO	2 (1,1 %) ARMI 2 (1,1 %) ARMI ASR ASR 18 (10,2 %) VNI 28 (15,9 %) CAFO
Inotrópico	64 (41,8 %) ARMI 2 (1,3 %) ARMI	0 (0,0 %) ARMI
Renal (TRR)	2 (1,3 %) ARMI	0 (0,0 %) ARMI
ECMO	NE	NE
Glucocorticoides	80 (52 %) ARMI	106 (60 %) ARMI
IgIV	96 (62,7 %) ARMI	154 (87 %) ARMI
Ag. biológicos	34 (22,2 %) ARMI	33 (18,8 %) ARMI
Anomalías de AC	22 (15,8 %) ARMI	33 (18,2 %) ARMI
Estadía en ARM	6 (3-9) ARMI	3 (2-5) ARMI
Mortalidad	9 (5,3 %) ARMI	0 (0,0 %) ARMI

N = número de pacientes; PCR ag.: reacción en cadena de la polimerasa para antígenos; PCR: proteína C reactiva; DD: dímero D; NT-proBNP: propeptido natriurético cerebral N-terminal; IL-6: interleuquina 6; IgIV: inmunoglobulina intravenosa; TRR: terapia de reemplazo renal; ARMI: asistencia respiratoria mecánica invasiva; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; Ag. biológicos: agentes biológicos; NE: no específico; Anomalías de AC: arterias coronarias; VNI: ventilación no invasiva; CAFO: cánula de alto flujo nasal; ASR: algún soporte respiratorio.

^a 45 pacientes (el 58 %) cumplían los criterios para un diagnóstico de MIS-C. El resto se incluyó en la definición menos estricta de síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado temporalmente con el SARS-CoV-2 (PIMS-T5).

^b 45 de 58 pacientes (el 78 %) tenían evidencia de infección actual o previa por SARS-CoV-2.

infiximab, y los dos primeros fueron los más utilizados. La mortalidad global de los 1092 casos analizados fue del 1,7 %.

En la mayor serie descrita (N = 570)²⁰ de niños con MIS-C, los autores realizaron un análisis de clases latentes (ACL), que era una técnica de modelado estadístico que permitía dividir los casos en grupos por similitudes subyacentes. Las variables indicadoras utilizadas en el ACL fueron la presencia o ausencia de resultados positivos para el SARS-CoV-2 mediante RT-PCR o serología, shock, neumonía y afectación orgánica o de sistemas (cardiovascular, dermatológico, gastrointestinal, hematológico, neurológico, renal o respiratorio). De esta manera, se dividió a los individuos en tres clases distintas:

La clase 1 (N = 203, el 35,61 %), con pacientes que tenían el mayor número de órganos y sistemas afectados, mayor prevalencia de dolor abdominal, shock, miocarditis, linfopenia, PCR marcadamente elevada, ferritina, troponina, péptido (BNP) o pro-BNP y resultados positivos en la prueba serológica del SARS-CoV-2 (el 98 %) con o sin resultados positivos de la prueba de RT-PCR del SARS-CoV-2. La clase 2 (N = 169, el 29,65 %), con pacientes que tenían afectación del sistema respiratorio (el 76,3 %), con una tasa de positividad por RT-PCR para SARS-CoV-2 (sin seropositividad) significativamente más alta (el 84,0 %) que la de los pacientes de la clase 1 (el 0,5 %) o de la clase 3 (el 2,0 %) ($p < 0,01$) y con mayor letalidad. La clase 3 (N = 198, el 34,74 %) incluyó a niños de menor edad, con mayor prevalencia de exantema y lesiones mucocutáneas, que cumplieron con más frecuencia los criterios para EK completa (el 6,6 %).

DISCUSIÓN

La definición del síndrome abordado por las distintas entidades presenta diferencias mínimas. La utilizada por el Ministerio de Salud de la Nación de Argentina²³ adopta la de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁴ y difiere de la utilizada por el CDC, que hace referencia el presente manuscrito (Tabla 1) en la menor edad de los pacientes (de 0 a 18 años) y el mayor tiempo de duración de la fiebre (más de 3 días). Asimismo, la documentación de una infección reciente o pasada por SARS-CoV-2 (RT-PCR y/o serología) es un requisito para el Ministerio de Salud de nuestro país, mientras que, tanto para la OMS como para el CDC, la exposición o el posible contacto con un enfermo

de COVID-19 es suficiente.

La aparición de los primeros reportes del MIS-C plantearon la duda de si se trataba de una neoenfermedad, una variante en la presentación del COVID-19 agudo, o bien de una expresión exacerbada en frecuencia, dada la pandemia, de síndromes inflamatorios conocidos. La superposición de síntomas con la EK puede generar incertidumbre diagnóstica. Es así que distintas series la incluyen en el reporte de pacientes con MIS-C, dado que cumplen los criterios diagnósticos de este. Sin embargo, a diferencia de la presentación habitual de la EK, la asociada a SARS-CoV-2 se presenta en pacientes de mayor edad, con mayor falla cardíaca y resistencia a inmunoglobulinas, observada mediante el índice de Kobayashi.^{25,26} Este permite predecir la falta de respuesta a la IgIV en la EK a partir de 7 variables (edad, porcentaje de neutrófilos, recuento de plaquetas, aspartato aminotransferasa sérica, natremia, PCR y días de fiebre), considerando de alto riesgo a los pacientes con puntuaciones iguales o por encima de cuatro puntos.²⁷

En relación con la clínica de presentación, el MIS-C afecta, sobre todo, a pacientes previamente sanos, a diferencia del COVID-19 agudo, en el que la mayor gravedad guarda estrecha relación con la existencia de comorbilidades. Además de orientar el diagnóstico, el perfil hematológico, bioquímico y la evaluación cardiológica permiten evaluar la progresión de la enfermedad y guiar el tratamiento.

Con respecto a la división en clases de presentación del MIS-C propuesta por Godfred-Cato y col.,²⁰ los niños de la clase 1 presentaban un curso clínico compatible con los informes del MIS-C publicados anteriormente sin superposición con COVID-19 agudo o EK. Los pacientes de la clase 2 tenía mayor afectación del sistema respiratorio, lo que indica que la enfermedad podría haber sido, principalmente, COVID-19 agudo o una combinación de este y MIS-C, que acarrea la mayor tasa de letalidad (el 5,3 %) entre las tres clases ($p < 0,01$). Mientras que la clase 3 se encontró más relacionada con la EK clásica, con pacientes de menor edad, mayor afectación mucocutánea y de aneurismas coronarios. Los dos casos presentados en el presente trabajo se encuadran dentro de la clase 1 de las propuestas por Godfred-Cato.²⁰

Existen características clínicas y de laboratorio que pueden orientar la diferencia entre MIS-C y EK secundaria a SARS-CoV-2. El dolor abdominal,

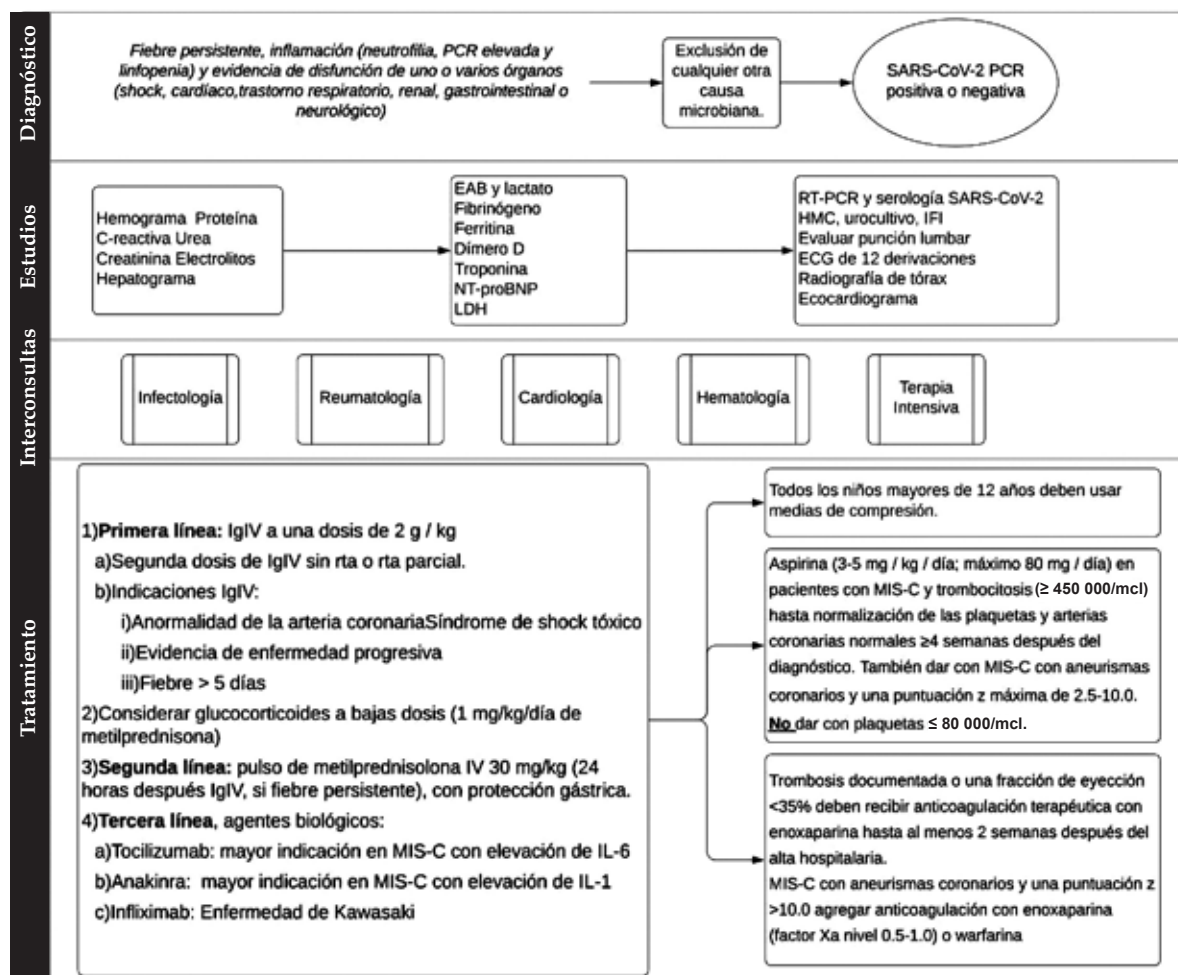
la linfopenia, los valores elevados de *NT-proBNP* y la disfunción miocárdica evaluada mediante ecocardiografía son comunes en el MIS-C.²⁸ Asimismo, la respuesta inflamatoria en el MIS-C es similar a la EK, pero se diferencia de esta en relación con los subconjuntos de células T, IL-17A y biomarcadores asociados con daño arterial. El perfil de autoanticuerpos sugiere la endoglina, una glucoproteína endotelial, como uno de varios objetivos de autoanticuerpos en el MIS-C.²⁹

Los 2 casos descritos en este manuscrito guardan relación con la presentación clínica y la progresión de las distintas series analizadas,

con morbilidad significativa a corto plazo, en términos de la necesidad de intervenciones de cuidados críticos, pero con baja mortalidad y evolución favorable.

En cuanto al tratamiento, estará supeditado al sostén de los órganos involucrados, mientras que el tratamiento específico del síndrome está dado por agentes inmunomoduladores. El momento de inicio y su progresión son consecuencia de la evolución de la enfermedad y de la respuesta terapéutica. Harwood y col., segmentan el tratamiento según el fenotipo de presentación de la enfermedad (EK o no específico).²² Para

FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico en niños



RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; EAB: estado ácido base; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; LDH: lactato deshidrogenasa; HMC: hemocultivos; IFI: inmunofluorescencia indirecta de secreciones nasofaríngeas; ECG: electrocardiograma; IgIV: gammaglobulina intravenosa; IL: interleuquinas.

Extraído y modificado *American College of Rheumatology*²¹ y Harwood R.²²

ambos subtipos, la IgIV es el tratamiento de primera línea (2 g/kg), y puede ser necesaria una segunda dosis. Los corticoides en bajas dosis están planteados como una opción en el tratamiento en ambos fenotipos de presentación.

La segunda línea de tratamiento son los corticoides sistémicos (metilprednisolona); su instauración es precoz, ante la no respuesta a la IgIV (24 horas), y la persistencia de pirexia es el principal marcador. En los pacientes con fenotipo de EK menores de 12 meses o con afección coronaria, la 1ª y 2ª línea se administran conjuntamente. Nuestros pacientes recibieron como corticoterapia dexametasona equivalente a 1 mg/kg/día de prednisolona.

La tercera línea de tratamiento son los agentes biológicos. El infliximab es el indicado para el fenotipo EK, mientras que, para la presentación no específica, no existe consenso entre tocilizumab, anakinra e infliximab.²² Se resumen las recomendaciones de la bibliografía en la *Figura 2*.

COMENTARIOS FINALES

En los 2 casos reportados, el MIS-C se presentó como un estado inflamatorio florido en relación con una infección pasada por SARS-CoV-2. Ambos pacientes evolucionaron con compromiso cardiovascular, por lo que requirieron soporte hemodinámico y respiratorio. La respuesta al tratamiento inmunomediado fue favorable en ambos casos.

Dado que los pacientes pediátricos, a menudo, presentan síntomas leves de COVID-19 o son asintomáticos, la incidencia del MIS-C entre los niños infectados con SARS-CoV-2 no se ha podido establecer. Por esto, es fundamental establecer una vigilancia estricta para pesquisar los casos, que requiere de análisis de laboratorio, estudios complementarios, como ecocardiograma, y seguimiento multidisciplinario (infectología, cardiología, reumatología, terapia intensiva), a fin de orientar el diagnóstico en los casos sospechosos y guiar el tratamiento. ■

REFERENCIAS

- Ong JSM, Tosoni A, Kim Y, Kissoon N, et al. Coronavirus Disease 2019 in Critically Ill Children: A Narrative Review of the Literature. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(7):662-6.
- Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. May 2020; 383(2):187-90.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020. [Acceso: 9 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://](https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf)

- pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020; 382(17):1663-5.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(9):882-9.
- 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.
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs B, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(9):868-73.
- González-Dambrauskas S, Vázquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, et al. Pediatric Critical Care and COVID-19. *Pediatrics*. 2020; 146(3):e20201766.
- 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; 4(9):653-61.
- 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.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. [Acceso: 18 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019. 2020. [Acceso: 17 de julio de 2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
- 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; 4(9):669-77.
- Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider 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; 224:141-5.
- Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 2020; 224:24-9.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020; 383(4):334-46.
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020; 383(4):347-58.
- Belhadj 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; 142(5):429-36.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324(3):259-69.

20. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster M, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(32):1074-80.
21. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, et al. 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. Version 1. *Arthritis Rheumatol.* [Acceso: 8 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>.
22. Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, et al. A national consensus management pathway for Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome - Temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): The results of a national Delphi process. [Acceso: 8 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.17.20156075v1.full.pdf>.
23. Argentina. Ministerio de Salud. Vigilancia, diagnóstico y manejo institucional de casos en pediatría. [Acceso: 7 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/casos-pediatria>.
24. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief, 15 May 2020. [Acceso: 7 de septiembre 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332095>.
25. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10239):1771-8.
26. Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, Beyler C, et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4(9):662-8.
27. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006; 113(22):2606-12.
28. Rowley AH. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Two Different Illnesses with Overlapping Clinical Features. *J Pediatr.* 2020; 224:129-32.
29. Rosat Consiglio C, Cotugno N, Sardh F, Pou C, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. [Acceso: 8 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.08.20148353v2>.

Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: An update regarding the presentation of two critically ill patients

Pedro Taffarel, M.D.^a, Facundo Jorro Barón, M.D.^a, Ana Paula Rodríguez, M.D.^a,
Jesica Widmer, M.D.^a and Claudia Meregalli, M.D.^a

ABSTRACT

Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19 is defined as the presence of persistent fever, inflammation, and organ dysfunction, with evidence of past or recent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, and excluding other microbial causes. It overlaps with other inflammatory diseases (Kawasaki disease and toxic shock syndrome) and shares some features with hypercytokinemia conditions (hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome). It differs from these and severe acute COVID-19 in its clinical presentation and laboratory parameters. It has a potentially severe course and may occur with cardiovascular failure; mortality is low (2%).

Here we provide an update on this syndrome and describe the presentation of two clinical cases with cardiovascular dysfunction who required vasoactive support and invasive ventilation. Serum lab tests showed inflammation parameters. Both patients were treated with intravenous immunoglobulin and systemic corticosteroids and had a favorable course.

Key words: *Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome in children temporally associated with SARS-CoV-2, MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children, COVID-19, SARS-CoV-2.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e26>

To cite: Taffarel P, Jorro Barón F, Rodríguez AP, Widmer J, Meregalli C. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: An update regarding the presentation of two critically ill patients. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e26-e35.

a. Department of Intensive Care of Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" (HGNPE), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Pedro Taffarel, M.D.:
pedrotaffarel@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 8-11-2020
Accepted: 9-9-2020

INTRODUCTION

The incidence and severity of the pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are lower in the pediatric population compared to the adult population.¹ The initial reports limited to the field of pediatrics state that mortality ranges from 0.1 % to 4 %, with a severe clinical presentation similar to that of adult patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19), which is characterized by acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiple organ failure, mostly in patients with comorbidities.²⁻⁹

In May 2020, cases of multiorgan involvement with circulatory shock and systemic inflammation were first reported in 8 children with COVID-19.¹⁰ The characteristics of this syndrome overlapped with Kawasaki disease (KD), toxic shock syndrome (TSS), hemophagocytic lymphohistiocytosis, and macrophage activation syndrome. The Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH)¹¹ and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)¹² defined this disease as multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19 (MIS-C) and published its diagnostic criteria (Table 1). In the United Kingdom, this condition is known as Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS), whose case definition is less restrictive.¹³

The different published series indicate that mortality due to MIS-C is close to 2 %, with a high incidence of admissions to the pediatric intensive

care unit (PICU) and a high rate of multiple organ support therapy.¹³⁻²⁰ Guidelines developed by the American College of Rheumatology²¹ and a recent consensus have been published as guidance to the diagnostic approach of MIS-C.²² Both guidelines recommend organ support, stepwise progression of immunomodulatory therapy based on disease course and treatment response, and antiplatelet and/or anticoagulation therapy.^{21,22}

Our objective is to describe the presentation, course, and treatment implemented in two patients with MIS-C and to perform a bibliographic review of this syndrome.

CLINICAL CASE PRESENTATIONS

Case 1: Previously healthy 4-year-old patient with a weight of 16 kg and a height of 103 cm, a history of positive COVID-19 in the previous 4 weeks, few symptoms (fatigue and odynophagia), negative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) for SARS-CoV-2, and positive immunoglobulin G (IgG) upon admission. The patient sought care due to persistent fever for 48 hours and cervical lymphadenopathy.

The patient was admitted to the Pediatric Ward and, 24 hours later, developed generalized rash and hemodynamic involvement, with a 27 % fractional shortening observed in the echocardiogram. The patient was admitted to the PICU with cardiogenic shock and hypotension refractory to volume (40 mL/kg). The patient required invasive mechanical ventilation (MV) due to impaired sensorium, inotropic support (epinephrine and norepinephrine at 0.1 and 0.25 mcg/kg/minute, respectively, as maximum dose), immunomodulatory therapy, and antiplatelet and anticoagulation therapy

(acetylsalicylic acid and low molecular weight heparin [LMWH] at 1 mg/kg/day).

Immunosuppressive therapy was started upon admission to the PICU and systemic corticosteroids (dexamethasone at 0.15 mg/kg/day) and intravenous immunoglobulin (IVIG) at 2 g/kg/dose were administered concomitantly. A second dose was required at 24 hours due to persistent fever and vasoactive drug requirement. The lab tests indicated systemic inflammation (*Figure 1*). The patient had a favorable course and was weaned from MV and cardiovascular support on the fourth day; in total, the patient stayed at the PICU for 7 days.

Case 2: Previously healthy 5-year-old patient with a weight of 20 kg and a height of 110 cm, no history of past COVID-19 infection nor close contact with a positive COVID-19 patient, who developed fever, abdominal pain, vomiting, and generalized rash in the 7 days prior to admission. At the time of hospital admission, the patient was severely dehydrated and had conjunctival injection, cheilitis, bilateral cervical lymphadenopathy, and mild systolic ventricular dysfunction as per echocardiogram. The patient progressed to hypotension refractory to fluids, was admitted to the PICU, and required inotropic support (norepinephrine at 0.3 mcg/kg/minute, as maximum dose), MV, immunomodulatory therapy (IVIG at 2 g/kg and dexamethasone at 0.15 mg/kg/day), and antiplatelet and anticoagulation therapy (acetylsalicylic acid and LMWH at 1 mg/kg/day).

The lab tests indicated a systemic inflammatory reaction (*Figure 1*). The patient's mother had a positive RT-PCR for SARS-CoV-2, while the child tested negative in the RT-PCR

TABLE 1. Case definition of multisystem inflammatory syndrome in children*

An individual aged < 21 years presenting with fever, ^a laboratory evidence of inflammation, ^b and evidence of clinically severe disease requiring hospitalization, with multisystem (> 2) organ involvement (cardiac, renal, respiratory, hematologic, gastrointestinal, dermatologic or neurological)
and
no alternative plausible diagnoses
and
positive for current or recent SARS-CoV-2 infection by RT-PCR, serology, or antigen test; or COVID-19 exposure within the 4 weeks prior to the onset of symptoms.

^a Fever > 38.0 °C for ≥ 24 hours, or report of subjective fever lasting ≥ 24 hours.

^b One or more of the following: an elevated C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen, procalcitonin, D-dimer, ferritin, lactic acid dehydrogenase (LDH), interleukin 6 (IL-6), elevated neutrophils, reduced lymphocytes, and low albumin.

* Modified from CDC *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019*.¹²

twice, but had a positive SARS-CoV-2 serology (immunoglobulin M [IgM] and immunoglobulin G [IgG]). The patient had a favorable course; the vasoactive drip was discontinued after 72 hours and MV was stopped 48 hours after its initiation. The patient stayed at the PICU for 4 days.

None of these two patients showed pulmonary involvement in the chest X-ray, and their electrocardiograms and renal and liver function tests were normal. At the time of hospital discharge, a weekly follow-up appointment was scheduled with the Department of Rheumatology,

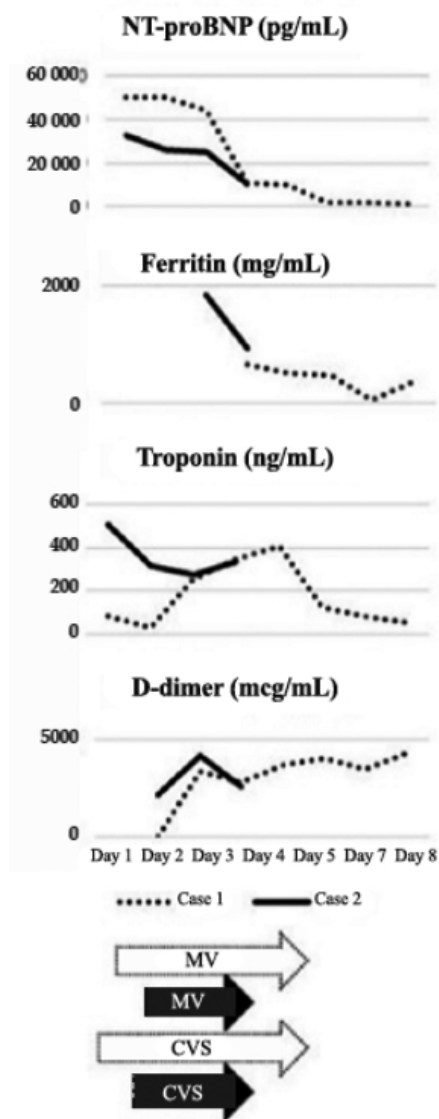
with a progressive reduction in the systemic corticosteroid dose.

RESULTS OF PUBLISHED CASE SERIES

Since the onset of this new entity, several reports have been published. The main series described are compiled and summarized in Table 2.¹³⁻²⁰ Whittaker et al.¹⁹ described three clinical course patterns in 58 patients with MIS-C: a group (N = 23) made up of patients with persistent fever and high inflammatory markers, but without organ failure or mucocutaneous

FIGURE 1. Lab test results upon admission, course, and support provided in the two case reports

	Case 1	Case 2
CRP (mg/L)	245	114
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	29	-
Procalcitonin (ng/mL)	12.5	25.4
Fibrinogen (mg/dL)	678	371
IL-6 (pg/mL)	20	-
Platelets (x 10 ³ /mcl)	95	83
Lymphocytes (x 10 ³ /mcl)	1.125	1.023



CRP: C-reactive protein; DD: D-dimer; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; IL-6: interleukin 6; MV: mechanical ventilation; CVS: cardiovascular support.

characteristics suggestive of KD or TSS; a second group (N = 29) of patients who developed shock with evidence of left ventricular dysfunction and high myocardial markers (troponin and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide [NT-proBNP]), and a third group (N = 7) of patients who met the diagnostic criteria of the American Heart Association (AHA) for KD. One of these 7 patients progressed to shock, so they were also registered in the former group.

Patients with MIS-C described in this series were compared to a historical cohort of patients with other inflammatory diseases (1132 patients with KD, 45 with KD shock syndrome, and 37 with TSS). When the patients described by Whittaker¹⁹ were compared to those with KD and KD shock in the historical cohort, they were older, had higher CRP values, leukocytosis, neutrophilia, lymphopenia, anemia, and thrombocytopenia, and higher fibrinogen and troponin levels. When the patients with MIS-C (N = 58) were compared to the historical cohort of patients with TSS (N = 37), they were also older (9 years old [5.7-14] in the MIS-C group and 7.4 years old [2.4-15.4] in the TSS group) and had lower hemoglobin levels.

The recent consensus on PIMS-TS divides the clinical presentation into two phenotypes: Kawasaki disease-like (complete or incomplete) and non-specific, i.e. children presenting with shock and/or fever and gastrointestinal, respiratory or neurological symptoms that do not meet KD criteria.²²

Sixty-eight percent of patients reported in the different series¹³⁻²⁰ analyzed in this article (N = 1092) did not have a prior disease. Overweight and obesity were the main concomitant conditions. Fever is the cardinal symptom of this syndrome, present in 99.8 % of cases, followed, in order of frequency, by the following signs and symptoms: gastrointestinal manifestations in 94.2 %, mucocutaneous manifestations in 64.5 %, and conjunctivitis in 63 %.

The definition of PIMS-TS is less strict in terms of recent or past SARS-CoV-2 infection, so some patients analyzed in the series by Davies¹³ (33 out of 78) and Whittaker¹⁹ (13 out of 58) did not meet the MIS-C criteria. The etiological association was documented by positive PCR and/or serology for SARS-CoV-2 in 47 % and 62 %, respectively, in the 1092 patients described in the 8 series.¹³⁻²⁰

Inflammatory markers were high in all analyzed series. The average values of the

different reactants were CRP: 202 mg/L; D-dimer (DD): 2986 mg/mL; procalcitonin: 15 mg/mL; ferritin: 550 mg/mL; and fibrinogen: 598 mg/dL. The incidence of cardiovascular involvement was high in the different reports; clinical characteristics of shock were observed in 43.3 % of all patients; myocardial involvement based on high troponin levels was documented in 31 %, 50 %, and 71 % of the patients in the series by Godfred-Cato,²⁰ Feldstein,¹⁶ and Dufort,¹⁷ respectively. The average values of these myocardial inflammatory markers were 119 mg/L for troponin and 2656 pg/mL for NT-proBNP. Left ventricular dysfunction as observed in the echocardiogram was present in 42 % of patients. Coronary artery abnormalities were observed in 18.5 % of all cases.¹³⁻²⁰

The analysis of the different series suggests that MIS-C has a severe presentation with a high rate of organ support requirement. Out of the 1092 patients described in the main 8 series,¹³⁻²⁰ 49 % required vasoactive support; 19.2 %, invasive MV; and 5.5 %, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) (in the 7 series that specified its use, N = 522). In relation to immunomodulatory therapy, 58 % of patients received systemic corticosteroids; 74 %, IVIG; and 22 %, biological agents, anakinra, tocilizumab and/or infliximab (the first two were most commonly used). The overall mortality rate in the 1092 analyzed cases was 1.7 %.

In the largest series (N = 570)²⁰ described in children with MIS-C, the authors performed a latent class analysis (LCA), a statistical modeling technique that allowed to divide cases into groups with underlying similarities. The indicator outcome measures used in the LCA were presence or absence of positive RT-PCR or serology for SARS-CoV-2, shock, pneumonia, and organ or system involvement (cardiovascular, dermatologic, gastrointestinal, hematologic, neurological, renal or respiratory). This way, individuals were divided into three different classes:

Class 1 (N = 203, 35.61 %) included patients with the highest number of affected organs and systems, a higher prevalence of abdominal pain, shock, myocarditis, lymphopenia, markedly high CRP, ferritin, troponin, B-type natriuretic peptide (BNP) or pro-BNP, and positive SARS-CoV-2 serology (98 %) with or without positive RT-PCR for SARS-CoV-2. Class 2 (N = 169, 29.65 %) included patients with respiratory system involvement (76.3 %), a significantly higher rate of positive RT-

TABLE 2. Main series of pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children

	Godfred-Cato (20)									
	Class I	Class II	Class III	Whittaker* (19)	Belhadjer (18)	Dufort (17)	Feldstein (16)	Kaushtik (15)	Capone (14)	Davies* (13)
Number of individuals	203	169	198							
Age (years)	9 (6-13)	10 (5-15)	6 (3-10)	9 (5-14)	10 (2-16)	NS	8.3 (3.3-12.5)	10 (6-13)	8.6 (5.5-12.6)	11 (8-14)
Comorbidity	78 (38.5%)	56 (39.1%)	50 (25.3%)	7 (12%)	10 (28%)	36 (36%)	51 (27%)	16 (48%)	14 (42%)	17 (22%)
Positive antigen PCR	62 (30.5%)	169 (100%)	71 (35.8%)	15 (26%)	14 (40%)	50 (50%)	73 (39.2%)	11 (33%)	30 (91%)	17 (22%)
Positive serology	199 (98%)	27 (16%)	192 (96%)	40 (69%)	30 (86%)	76 (77%)	58 (31%)	27 (81%)	3 (9%)	24 (31%)
Fever	203 (100%)	169 (100%)	198 (100%)	58 (100%)	35 (100%)	99 (100%)	186 (100%)	31 (93%)	33 (100%)	78 (100%)
Rash	121 (59%)	70 (41.4%)	124 (63%)	30 (52%)	20 (57%)	59 (60%)	110 (59%)	21 (63.6%)	NS	35 (45%)
Gastrointestinal symptoms	198 (97%)	146 (86%)	174 (88%)	31 (53%)	29 (83%)	79 (80%)	171 (92%)	23 (70%)	32 (97%)	70 (90%)
Shock	154 (76%)	48 (28.4%)	0 (0.0%)	29 (50%)	28 (80%)	32 (32%)	70 (38%)	17 (51%)	25 (76%)	68 (87%)
Conjunctivitis	118 (58%)	54 (32%)	104 (52%)	26 (45%)	NS	55 (56%)	103 (55%)	NS	NS	23 (29%)
CRP (mg/L)	21 (14-29)	16 (9-25)	14 (6-23)	229 (156-338)	241 (150-311)	219 (150-300)	> 300 (91%)	250 (156-302)	206 (122-291)	264 (192-316)
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	NS	NS	NS	NS	NS	61.5 (43-77.5)	> 40 (77%)	53 (28-77)	NS	NS
Procalcitonin (ng/mL)	NS	NS	NS	NS	36 (8-99)	6.2 (2-19.7)	NS	5.4 (1.8-16.7)	12 (2.8-24.9)	NS
DD (ng/L)	3.0 (1.6-4.9)	1.6 (1.2-5.1)	1.7 (8-3.2)	3.6 (2.1-8.2)	5.3 (4.1-9.1)	2.4 (1.2-3.7)	4.1 (2.2-8.4)	3.7 (2.4-5.1)	1.7 (9.6-2.4)	4.0 (2.3-7.4)
Troponin (ng/L)	90 (20-480)	50 (10-300)	10 (10-80)	45 (8-294)	347 (186-1267)	71% high	50% high	80 (20-170)	310 (60-780)	157 (43-810)
Ferritin (µg/L)	610 (347-1139)	422 (207-825)	242 (116-466)	610 (350-1280)	NS	522 (305-820)	> 500 (61%)	568 (340-954)	640 (313-1192)	1042 (538-1746)
Fibrinogen (mg/dL)	557 (449-713)	566 (430-662)	546 (426-681)	570 (440-700)	NS	624 (506-764)	> 400 (80%)	627 (455-782)	736 (619-870)	NS
NT-proBNP (pg/mL)	4700 (1262-13 646)	1503 (247-6846)	506 (176-2153)	788 (174-10 548)	5743 (2648-11 909)	High	1194 (390-4833)	4328 (2117-13 370)	3325 (640-6776)	NS
IL-6 (pg/mL)	65 (24-258)	41 (21-131)	69 (7-118)	NS	135 (87-175)	116 (37-315)	NS	200 (56-330)	NS	NS
Platelets (x 10 ⁹ /L)	131 (102-203)	172 (103-245)	150 (113-237)	155 (104-210)	NS	155 (105-233)	< 155 (55%)	176 (130-282)	154 (104-205)	125 (75-178)
Respiratory	IMV 37 (18.7%)	IMV	IMV	25 IMV (43%)	22 (62%) IMV and NIV 11 (32%)	10 IMV (10%) and 23 HFNC or NIV (23%)	37 (20%) IMV and 81 (43.5%) NIV or HFNC	IMV 5 (15%) and NIV 12 (36%)	6 (18%) IMV	36 (46%) IMV
Inotropes	129 (65.2%)	64 (41.8%)	28 (15.9%)	27 (47%)	28 (80%)	61 (62%)	90 (48%)	17 (51%)	25 (76%)	65 (83%)
Renal (RRT)	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	NS	NS	NS	NS	0	0	1 (1%)
ECMO	NS	NS	NS	3 (5%)	10 (28%)	4 (4%)	8 (4%)	1 (3%)	0	3 (3.8%)
Glucocorticoids	145 (73%)	80 (52%)	106 (60%)	37 (64%)	12 (34%)	63 (64%)	91 (49%)	17 (51%)	23 (70%)	57 (73%)
IVIG	174 (88%)	96 (62.7%)	154 (87%)	41 (71%)	25 (71%)	69 (70%)	144 (77%)	18 (54%)	33 (100%)	59 (76%)
Biological agents	52 (26.3%)	34 (22.2%)	33 (18.8%)	11 (19%)	3 (8%)	NS	38 (20%)	22 (67%)	8 (24.2%)	17 (22%)
CA abnormalities	40 (21.1%)	22 (15.8%)	33 (18.2%)	8 (14%)	6 (17%)	9 (9%)	NS	NS	16 (48%)	28 (36%)
Length of stay	5 (4-7)	6 (3-9)	3 (2-5)	NS	NS	6 (4-9)	7 (4-10)	4.7 (4-8)	4 (4-8)	5 (3-6.5)
Mortality	1 (0.5%)	9 (5.3%)	0 (0.0%)	1 (2%)	0	2 (2%)	4 (2%)	1 (3%)	0	2 (2.6%)

N = number of patients; PCR: polymerase chain reaction; CRP: C-reactive protein; DD: D-dimer; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; IL-6: interleukin 6; IVIG: intravenous immunoglobulin; RRT: renal replacement therapy; IMV: invasive mechanical ventilation; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; NS: not specified; CA: coronary arteries; NIV: non-invasive ventilation; HFNC: high-flow nasal cannula; ARS: any respiratory support.

* 45 patients (58%) met the criteria for MIS-C. The rest were included in the less strict definition of Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS).
 † 45 out of 58 patients (78%) showed evidence of current or previous SARS-CoV-2 infection.

PCR for SARS-CoV-2 (without positive serology) (84.0 %) than patients in class 1 (0.5 %) or class 3 (2.0 %) ($p < 0.01$), and a higher fatality rate. Class 3 ($N = 198$, 34.74 %) included younger children with a higher prevalence of rash and mucocutaneous lesions who most commonly met the criteria for complete KD (6.6 %).

DISCUSSION

The differences in the definition of this syndrome as proposed by the different entities are small. The one used by the National Ministry of Health of Argentina²³ is that proposed by the World Health Organization (WHO)²⁴ and differs from that used by the CDC, which is mentioned in this article (*Table 1*), in relation to the younger age of patients (0 to 18 years) and the longer duration of fever (more than 3 days). In addition, a documented recent or past SARS-CoV-2 infection (RT-PCR and/or serology) is a requirement of the National Ministry of Health of our country, whereas according to both the WHO and the CDC, exposure to COVID-19 or potential contact with a COVID-19 patient is enough.

The publication of the early reports on MIS-C raised the question about whether this was a new disease, a variant of acute COVID-19 presentation or an exacerbation of the frequency of known inflammatory syndromes resulting from the pandemic. Overlapping KD symptoms may lead to diagnostic uncertainty. Therefore, different series included KD in the reports of patients with MIS-C because they met KD diagnostic criteria. However, unlike the usual presentation of KD, the one associated with SARS-CoV-2 occurs in older patients with worse cardiac failure and resistance to immunoglobulins, observed based on the Kobayashi score.^{25,26} This allows to predict a lack of response to IVIG in KD based on 7 variables (age, neutrophil percentage, platelet count, serum aspartate aminotransferase, blood sodium, CRP, and length of fever in days), considering patients with a score of 4 or more to be high risk.²⁷

In relation to the clinical characteristics of MIS-C, it particularly affects previously healthy patients, unlike acute COVID-19 infection, whose most severe presentation is strictly related to the presence of comorbidities. In addition to aid in diagnosis, a hematological and biochemical profile and heart assessment allow to evaluate disease progression and guide its management.

Regarding the classes proposed for MIS-C presentation by Godfred-Cato et al.,²⁰ children in class 1 had a clinical course compatible with

previous reports of MIS-C that did not overlap with acute COVID-19 or KD. Patients in class 2 had a greater involvement of the respiratory system, indicating that the disease could have been mainly acute COVID-19 or a combination of COVID-19 and MIS-C, which resulted in a higher fatality rate (5.3 %) across the 3 classes ($p < 0.01$). Class 3 showed a greater relation with typical KD and was observed in younger patients with a greater mucocutaneous involvement and a higher frequency of coronary artery aneurysm. Both cases described in this article correspond to class 1, as proposed by Godfred-Cato.²⁰

Certain clinical and laboratory characteristics may help to differentiate MIS-C from KD secondary to SARS-CoV-2. Abdominal pain, lymphopenia, high NT-proBNP levels, and myocardial dysfunction as per echocardiogram are common in MIS-C.²⁸ In addition, the inflammatory response in MIS-C is similar to that of KD, but it differs from the latter in the subsets of T cells, IL-17A, and biomarkers associated with artery damage. The autoantibody profile suggests that endoglin, an endothelial glycoprotein, is one of several targets of autoantibodies in MIS-C.²⁹

The two cases described in this article are related to the clinical presentation and progression observed in the different analyzed series, with a significant short-term morbidity, in terms of critical care requirements, but with a low mortality rate and a favorable course.

Treatment will depend on affected organs, whereas the specific treatment of this syndrome is based on immunomodulators. The onset time and progression are the result of disease course and therapeutic response. Harwood et al. segmented the treatment based on the presenting phenotype (KD or non-specific).²² In both sub-types, IVIG is the first-line treatment (2 g/kg), and a second dose may be needed. Low-dose corticosteroids are proposed as an optional treatment in the case of both phenotypes.

Systemic corticosteroids (methylprednisolone) are the second-line treatment in the case of lack of response to IVIG (24 hours), and persistent fever is its main marker. Among patients with KD phenotype who are younger than 12 months or have coronary artery involvement, the first and second lines are administered in combination. Our patients received corticosteroid therapy in the form of dexamethasone equivalent to 1 mg/kg/day of prednisolone.

Biological agents constitute the third line of treatment. Infliximab is indicated for the KD

phenotype, whereas there is no consensus among tocilizumab, anakinra, and infliximab for the non-specific presentation.²² The recommendations mentioned in the bibliography are summarized in Figure 2.

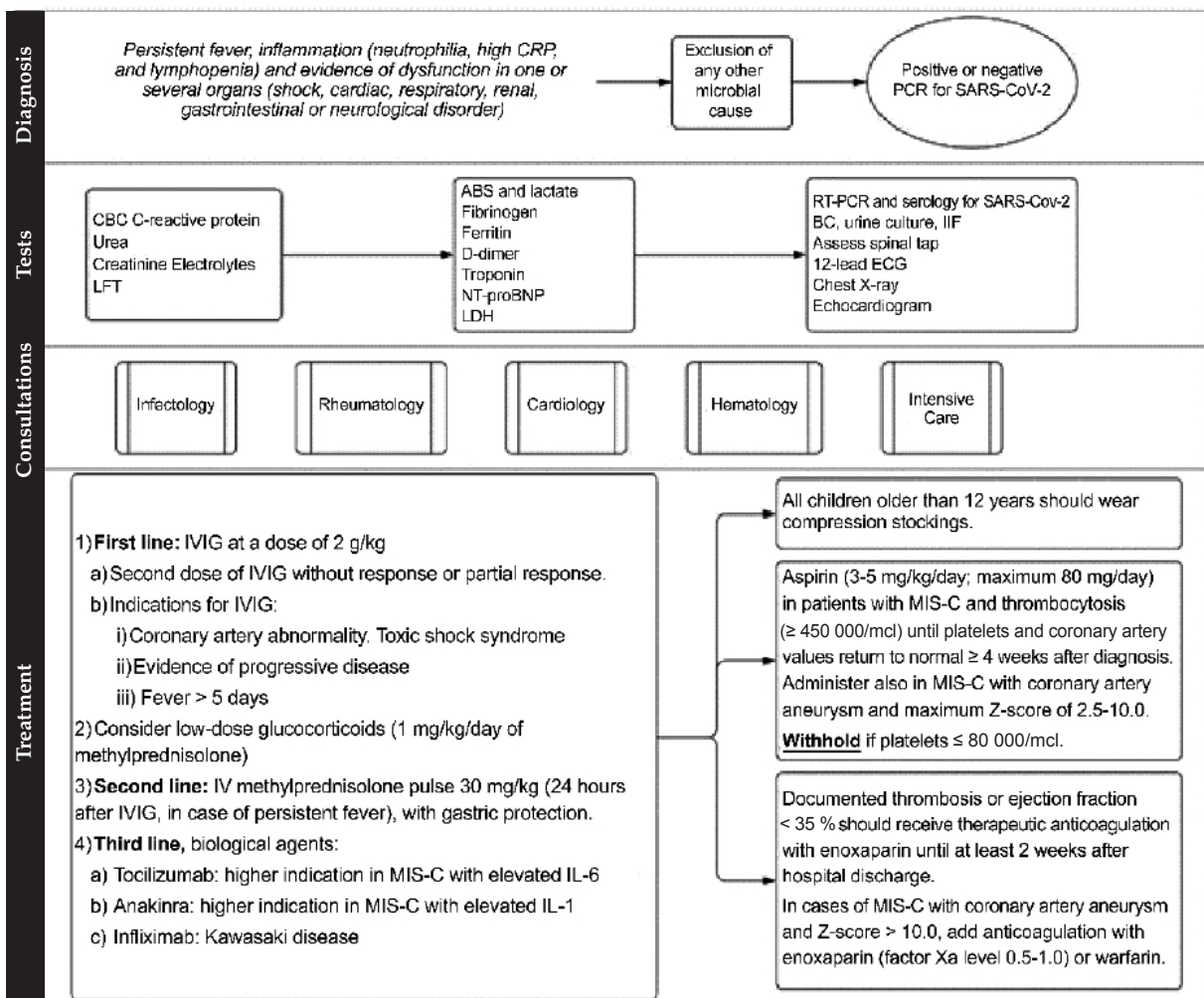
FINAL COMMENT

In both case reports, MIS-C presented as a florid inflammatory condition in relation to a past SARS-CoV-2 infection. Both patients showed cardiovascular involvement, so they required hemodynamic and respiratory support. The response to immunomodulatory therapy was

favorable in both cases.

Since pediatric patients often present with mild or no COVID-19 symptoms, it has not been possible to establish the incidence of MIS-C in children with SARS-CoV-2 infection. Therefore, it is critical to implement a strict surveillance for case screening, which requires lab tests, ancillary studies, including an echocardiogram, and multidisciplinary follow-up (by the departments of infectology, cardiology, rheumatology, intensive care), in order to guide the diagnosis and management of suspected cases.

FIGURE 2. Diagnostic and therapeutic algorithm for patients with multisystem inflammatory syndrome in children



RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction; CBC: complete blood count; LFT: liver function tests; ABS: acid-base status; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; LDH: lactate dehydrogenase; BC: blood cultures; IIF: indirect immunofluorescence of nasopharyngeal secretions; ECG: electrocardiogram; IVIG: intravenous immunoglobulin; IL: interleukin.

Obtained and modified from the American College of Rheumatology²¹ and Harwood R.²²

REFERENCES

- Ong JSM, Tosoni A, Kim Y, Kissoon N, et al. Coronavirus Disease 2019 in Critically Ill Children: A Narrative Review of the Literature. *Pediatr Crit Care Med.* 2020; 21(7):662-6.
- Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med.* May 2020; 383(2):187-90.
- 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: September 9th, 2020]. Available at: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf>.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020; 382(17):1663-5.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr.* 2020; 174(9):882-9.
- 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.
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs B, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 2020; 174(9):868-73.
- González-Dambrasuskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, et al. Pediatric Critical Care and COVID19. *Pediatrics.* 2020; 146(3):e20201766.
- Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanaspa M, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4(9):653-61.
- 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.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. [Accessed on: July 18th, 2020]. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
- Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019. 2020. [Accessed on: July 17th, 2020]. Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
- 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; 4(9):669-77.
- Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider 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; 224:141-5.
- Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr.* 2020; 224:24-9.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383(4):334-46.
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020; 383(4):347-58.
- 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; 142(5):429-36.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324(3):259-69.
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster M, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(32):1074-80.
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, et al. 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. Version 1. *Arthritis Rheumatol.* [Accessed on: August 8th, 2020]. Available at: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>.
- Harwood R, Allin B, Jones CE, Whittaker E, et al. A national consensus management pathway for Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome - Temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): The results of a national Delphi process. [Accessed on: August 8th, 2020]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.17.20156075v1.full.pdf>.
- Argentina. Ministerio de Salud. Vigilancia, diagnóstico y manejo institucional de casos en pediatría. [Accessed on: September 7th, 2020]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/casos-pediatrica>.
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief, 15 May 2020. [Accessed on: September 7th, 2020]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332095>.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10239):1771-8.
- Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, Beyler C, et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4(9):662-8.
- Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006; 113(22):2606-12.
- Rowley AH. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Two Different Illnesses with Overlapping Clinical Features. *J Pediatr.* 2020; 224:129-32.
- Rosat Consiglio C, Cotugno N, Sardh F, Pou C, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. [Accessed on: August 8th, 2020]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.08.20148353v2>.

Hemangioma fusocelular en las fosas nasales y los senos etmoidales en un lactante de 4 meses de edad

Spindle cell hemangioma of nasal passage and ethmoidal sinus in a 4-month old infant

Dra. Tugba Tastemel Ozturk^a, Prof. Ahmet E. Suslu^b, Dr. Altan Kavuncuoglu^c, Dra. Ekim Gumeler^d, Prof. Asoc. Kemal Kosemehmetoglu^e y Dr. Bilgehan Yalcin^e

RESUMEN

El hemangioma fusocelular es una neoplasia vascular benigna infrecuente. Afecta la dermis y la hipodermis de la parte distal de las extremidades; la afectación de la cabeza y el cuello es muy poco frecuente y nunca se informó compromiso de los senos paranasales. Este es el caso de un lactante de 4 meses con obstrucción nasal desde las 2 semanas debido a un tumor en los senos etmoidales que obstruía las fosas nasales. Se diagnosticó hemangioma fusocelular y se extirpó parcialmente el tumor. A los seis meses de seguimiento, se observó una regresión mínima con lesiones residuales. A los 30 meses, se observó que el tumor residual había desaparecido. El hemangioma fusocelular es infrecuente en cabeza y cuello y, a veces, la presentación no es indicativa del diagnóstico. El examen histopatológico ayuda con el diagnóstico diferencial y el tratamiento. La sensibilización sobre el hemangioma fusocelular podría aumentar los casos informados.

Palabras clave: *pediatría, neoplasias de cabeza y cuello, senos paranasales, hemangioma fusocelular.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e36>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e36>

Cómo citar: Tastemel Ozturk T, Suslu AE, Kavuncuoglu A, Gumeler E, et al. Hemangioma fusocelular en las fosas nasales y los senos etmoidales en un lactante de 4 meses de edad. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e36-e40.

INTRODUCCIÓN

El hemangioma fusocelular es una lesión vascular infrecuente descrita en 1986 por Weiss y Enzinger como hemangioendotelioma fusocelular similar al hemangioma cavernoso y sarcoma de Kaposi.¹ Esta lesión se definió inicialmente como angiosarcoma de evolución lenta, pero debido a la ausencia de metástasis y al excelente pronóstico, se consideró una neoplasia vascular benigna, a pesar del elevado índice de recidivas locales; en 1996, se lo denominó hemangioma fusocelular.^{1,2} No se observa una diferencia en la prevalencia del hemangioma fusocelular entre hombres y mujeres, y puede producirse a cualquier edad. Afecta principalmente la dermis y la hipodermis de la parte distal de las extremidades.² La afectación de la cabeza y el cuello es muy poco frecuente. Hasta donde sabemos, se informaron 11 casos de hemangioma fusocelular en la región de cabeza y cuello hasta el momento, y nunca antes se había informado compromiso de los senos paranasales.³

En este artículo, presentamos el caso de un lactante de 4 meses de edad con obstrucción nasal causada por un hemangioma fusocelular en los senos etmoidales que obstruía las fosas nasales.

A PROPÓSITO DE UN CASO

Se ingresó al consultorio de otorrinolaringología a un lactante de sexo masculino de 4 meses de edad con obstrucción nasal. Según sus padres, tenía una inflamación leve en el párpado izquierdo y obstrucción nasal desde las 2 semanas de vida. Habían notado un bulto en la nariz a los 2 meses de edad. Se derivó al paciente a otro hospital, donde se lo sometió a una extirpación quirúrgica de la mayor parte del tumor, que obstruía la fosa nasal izquierda.

No se dispuso de la información sobre el examen histopatológico inicial de los tejidos extirpados. Debido a la naturaleza prominentemente vascular de la lesión, en el primer hospital se había iniciado propranolol por

- a. Departamento de Pediatría.
- b. Departamento de Otorrinolaringología.
- c. Departamento de Patología.
- d. Departamento de Radiología.
- e. División de Oncología Pediátrica, Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Tugba Tastemel Ozturk: t_tastemel@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 26-2-2020

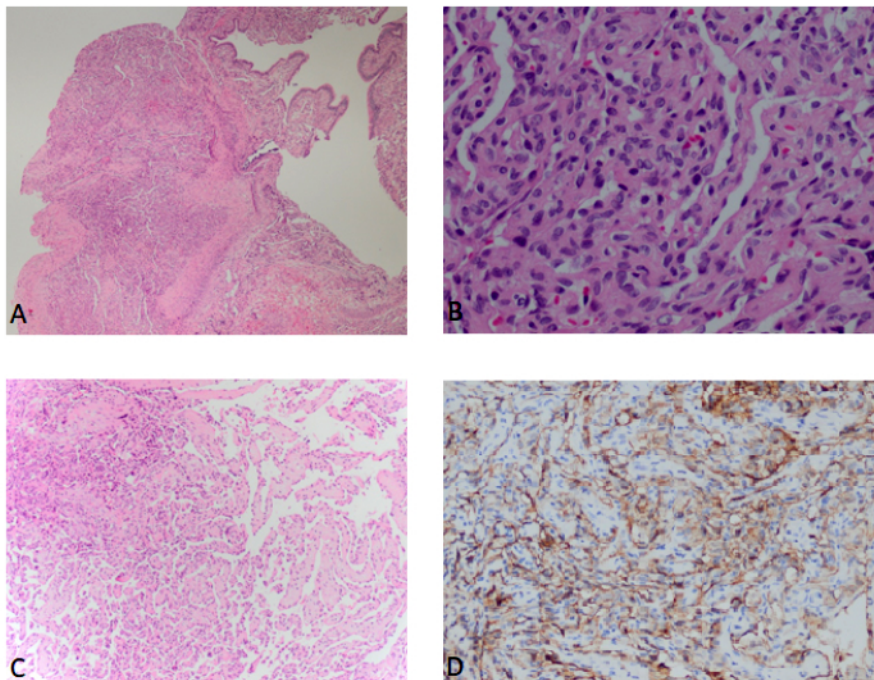
Aceptado: 28-8-2020

vía oral. El paciente ingresó a nuestro hospital por presentar nuevamente obstrucción nasal dos meses después de la cirugía. Fue evaluado por el Departamento de Otorrinolaringología y se hizo una biopsia por incisión del tumor de la fosa nasal izquierda. En el examen histopatológico, se observó un tumor fusocelular con espacios vasculares sólidos tipo hendidura debajo del epitelio respiratorio (*Figura 1A*). Al observarlo bajo un gran aumento, se notó que el tumor tenía células endoteliales epitelioides sin atipia citológica y que contenía vacuolas intracitoplasmáticas. Se observó extravasación eritrocitaria (*Figura 1B*). El tumor estaba acompañado de áreas papilares hialinizadas revestidas de una única capa de células endoteliales que coincidía con hiperplasia endotelial papilar (*Figura 1C*). En el examen inmunohistoquímico, se observó que las células tumorales eran positivas para CD31, lo que denotó su origen vascular (*Figura 1D*). El tumor fue negativo para HHV-8, D2-40, GLUT1 y desmina, lo que sirvió para diferenciarlo, respectivamente,

del sarcoma de Kaposi, del hemangioendelioma kaposiforme, del hemangioma infantil y del rhabdomyosarcoma. Con base en estos hallazgos, al paciente se le diagnosticó hemangioma fusocelular e hiperplasia endotelial papilar.

En la resonancia magnética (RM), se observó un tumor lobulado en el seno etmoidal izquierdo, que se extendía hacia abajo, hacia el meato nasal medio y superior, y hacia arriba, hacia el seno frontal izquierdo a través de los senos frontoetmoidales. En el área extracónica orbitaria inferior y superior, se observaron infiltraciones a través de la lámina papirácea y la pared inferior del seno frontal. Se encontró un festoneado en la pared superior del seno frontal. Las señales del tumor fueron hiperintensas en las imágenes ponderadas en T2, pero hipointensas en las imágenes ponderadas en T1; el tumor mostró un claro realce, aunque heterogéneo, después de la administración de un medio de contraste de gadolinio en las imágenes ponderadas en T1 (*Figura 2*). Se observaron vacíos de flujo vascular en las imágenes ponderadas en T2 y en aquellas

FIGURA 1. Imágenes representativas de cortes patológicos de la biopsia del tumor de la fosa nasal izquierda



- (A) Se observa el tumor debajo del epitelio respiratorio, contiene hendiduras vasculares (tinción con hematoxilina y eosina, x4).
 (B) Proliferación de células endoteliales con vacuolas intracitoplasmáticas acompañadas de extravasación eritrocitaria (tinción con hematoxilina y eosina, x40).
 (C) Áreas de hiperplasia endotelial papilar (tinción con hematoxilina y eosina, x10).
 (D) En el examen inmunohistoquímico, las células tumorales fueron positivas para CD31.

ponderadas en T1 posgadolinio.

Al paciente se le realizó un seguimiento conservador porque se consideró que la cirugía era riesgosa, y se continuó el tratamiento con propranolol por vía oral. Sin embargo, la obstrucción nasal no mejoró, y el paciente comenzó a tener hemorragias nasales frecuentes. Se discontinuó el propranolol cuando el paciente tenía 8 meses de edad y se optó por la extirpación quirúrgica del tumor de manera endoscópica bajo anestesia general. El tumor era frágil y vascular y ocupaba la región etmoidal. Se exploraron la base anterior del cráneo y la órbita; la lámina papirácea era anormal. Se extirpó el tumor del área de la periórbita y de la base del cráneo con abordaje endoscópico. Se extirpó en cuatro fragmentos: el más grande medía 3 cm x 2,5 cm x 1,3 cm; a nivel macroscópico, la muestra era marrón e irregular. En el examen histopatológico, se observó un hemangioma fusocelular, resultado similar al de la biopsia inicial.

En la RM realizada tres meses después de la cirugía, se notó una lesión residual de 1,5 cm x 1,7 cm x 1 cm en el seno frontal izquierdo y

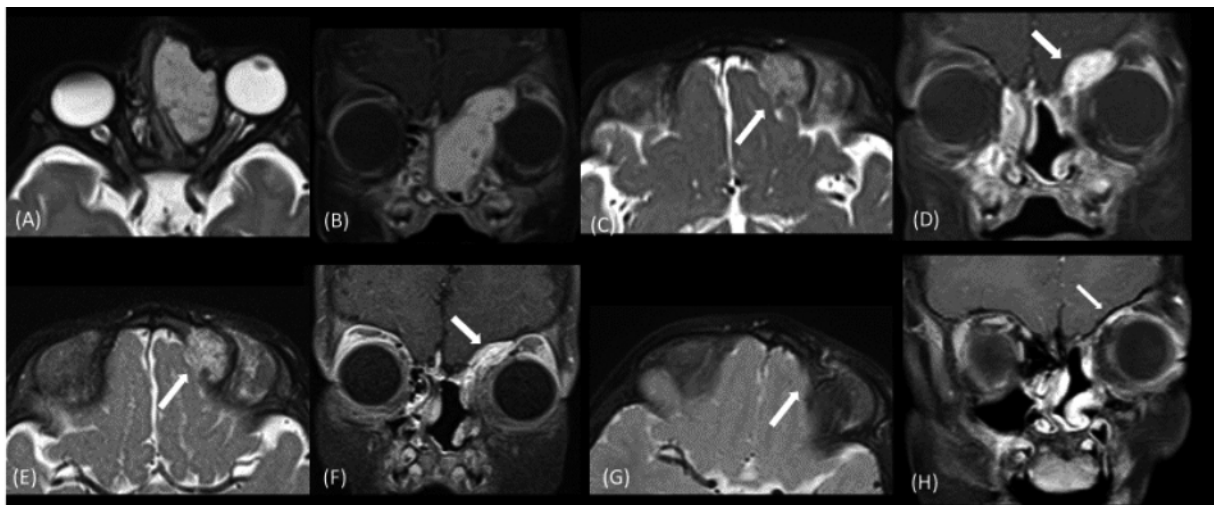
en los senos frontoetmoidales, con las mismas características mencionadas anteriormente (Figura 2). A los seis meses de seguimiento, se observó una regresión mínima con lesiones residuales. Durante el seguimiento, el paciente no presentó otros síntomas y, en los estudios de diagnóstico por imagen realizados 30 meses después de la cirugía, se observó que el tumor residual había desaparecido.

La familia del paciente otorgó el consentimiento informado.

DISCUSIÓN

El hemangioma fusocelular es una lesión benigna poco frecuente, que afecta principalmente las extremidades y podría presentarse como un tumor solitario o multifocal, doloroso o indoloro.^{2,4} En general, el hemangioma fusocelular se presenta como un nódulo en las extremidades.² Si bien ya se informaron 11 casos de hemangioma fusocelular en la región de cabeza y cuello,³ nuestro caso es de interés e inusual debido a que, hasta donde sabemos, es el primer paciente con compromiso de los senos paranasales. Si bien

FIGURA 2. Imágenes de RM del paciente antes (A, B) y después (C, D, E, F, G, H) de la cirugía.



La imagen transversal ponderada en T2 con supresión grasa muestra un tumor hiperintenso con adelgazamiento festoneado de la lámina papirácea que se extiende hacia la grasa orbitaria extracónica (A). La imagen de plano frontal ponderada en T1 con supresión grasa posterior a la administración del contraste muestra realce del tumor intenso, aunque heterogéneo (B). La imagen transversal ponderada en T2 (C) y la imagen de plano frontal ponderada en T1 con supresión grasa posterior a la administración del contraste (D), tres meses después de la cirugía, muestran un tumor residual en los senos frontoetmoidales (flechas). El tumor residual muestra una disminución gradual del tamaño seis meses después de la cirugía (flechas), como se observa en la imagen transversal ponderada en T2 (E) y en la imagen de plano frontal ponderada en T1 con supresión grasa posterior a la administración del contraste (F). En la RM más reciente como parte del seguimiento, 30 meses después de la cirugía, la imagen transversal ponderada en T2 (G) y la imagen de plano frontal ponderada en T1 con supresión grasa posterior a la administración del contraste (H) no muestran señales de enfermedad activa (flechas).

la mayoría de los casos informados no tenían síntomas, nuestro paciente tenía tumefacción del párpado izquierdo, obstrucción nasal y hemorragias nasales. El hemangioma fusocelular puede observarse a cualquier edad;² en nuestro paciente, puede considerarse congénito dado que la tumefacción del párpado izquierdo se observó desde el nacimiento y la obstrucción nasal, desde las 2 semanas de vida.

Si bien la mayoría de las lesiones de hemangioma fusocelular miden menos de 2 cm,⁵ en nuestro caso, fue notorio que el material extirpado era mucho más grande.

En el examen histopatológico del hemangioma fusocelular, se observan espacios vasculares cavernosos que podrían contener un trombo y que están revestidos por células endoteliales y áreas sólidas de células fusiformes. Las áreas de células fusiformes también incluyen células endoteliales epitelioides con vacuolas citoplasmáticas. En general, la atipia nuclear es leve en el hemangioma fusocelular y, raramente, muestra actividad mitótica.⁶ Sin embargo, este caso de hemangioma fusocelular también tenía áreas de hiperplasia endotelial papilar, pocas veces informada en la bibliografía.^{5,7,8} En el examen inmunohistoquímico del hemangioma fusocelular, los vasos capilares y cavernosos son positivos para CD31, y el área de células fusiformes es positiva para la actina de músculo liso.⁹ Si bien se creía que la lesión se originaba en los vasos sanguíneos, un estudio reciente indicó que las células endoteliales del hemangioma fusocelular son positivas para PROX-1 (que se expresa en la proliferación linfática) y sugirió que el hemangioma fusocelular es una malformación linfática.¹⁰ Recientemente, se describieron mutaciones somáticas en mosaico en la enzima isocitrato deshidrogenasa IDH1 e IDH2 en el hemangioma fusocelular, aunque no en otras lesiones vasculares. Kurek y cols., demostraron que el 71 % de los casos de hemangioma fusocelular tenían una mutación en *IDH1/IDH2*.¹¹ Otro estudio reveló que 16/17 casos de hemangioma fusocelular tenían una mutación en *IDH1/IDH2*, y estas mutaciones no se encontraron en otras anomalías vasculares con malformación linfática. Por lo tanto, se concluyó que esta mutación es sumamente específica del hemangioma fusocelular y puede usarse a modo de diagnóstico.¹²

Varias lesiones del hemangioma fusocelular podrían estar asociadas con el síndrome de Maffucci, el síndrome de Klippel-Trenaunay, el linfedema congénito y las várices.^{2,7} No se observó

ninguno de estos síndromes en nuestro paciente.

Si bien el hemangioma fusocelular es una lesión benigna, se informaron recidivas en hasta el 58 % de los casos.² Más de la mitad de las lesiones son parcial o totalmente intravasculares, y las recidivas locales se producen en los vasos de la región donde se encuentra la lesión primaria. El pronóstico general es excelente con la extirpación quirúrgica total. No se informaron metástasis ni defunciones a causa del hemangioma fusocelular.² Además, se reportaron casos de regresión espontánea.⁷ A nuestro paciente se le realizó una cirugía transnasal endoscópica debido a las ventajas que ofrecen su baja morbilidad, el hecho de que no requiere incisión y la visualización detallada. Sin embargo, no fue posible la extirpación total debido a la ubicación del tumor. Afortunadamente, el tumor residual de nuestro paciente presentó regresión espontánea y desapareció. Además, también se informó el caso de una niña de 10 años con nódulos de hemangioma fusocelular en el tobillo y el pie tratados satisfactoriamente con escleroterapia.¹³ No se recomienda la radioterapia, ya que se informó un caso con transformación maligna y metástasis ganglionar después de la radioterapia.¹ Por lo tanto, se planificó el seguimiento riguroso del paciente para detectar cualquier recidiva tras la regresión espontánea.

El hemangioma fusocelular no es un tumor frecuente en la región de cabeza y cuello, y los síntomas podrían no ser indicativos del diagnóstico, como en el caso de nuestro paciente. Dado que esta entidad es poco conocida y tiene el potencial clínico de confundirse en el diagnóstico con hemangiomas u otras lesiones vasculares, es muy relevante realizar el diagnóstico histopatológico para planificar el tratamiento. De este modo, la sensibilización sobre este diagnóstico podría aumentar los casos informados. ■

REFERENCIAS

1. Weiss SW, Enzinger FM. Spindle cell hemangioma. A low-grade angiosarcoma resembling a cavernous hemangioma and Kaposi's sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1986; 10(8):521-30.
2. Perkins P, Weiss SW. Spindle cell hemangioma. An analysis of 78 cases with reassessment of its pathogenesis and biologic behavior. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20(10):1196-204.
3. French KE, Felstead AM, Haacke N, Theaker J, et al. Spindle cell hemangioma of the tongue. *J Cutan Pathol*. 2016; 43(11):1025-7.
4. Hakoziaki M, Tajino T, Watanabe K, Yamada H, et al. Intraosseous spindle cell hemangioma of the calcaneus: a case report and review of the literature. *Ann Diagn Pathol*.

- 2012; 16(5):369-73.
5. Tosios KI, Gouveris I, Sklavounou A, Koutlas IG. Spindle cell hemangioma (hemangioendothelioma) of the head and neck: case report of an unusual (or underdiagnosed) tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105(2):216-21.
 6. Marušić Z, Billings SD. Histopathology of Spindle Cell Vascular Tumors. *Surg Pathol Clin.* 2017; 10(2):345-66.
 7. Fletcher CD, Beham A, Schmid C. Spindle cell haemangioendothelioma: a clinicopathological and immunohistochemical study indicative of a non-neoplastic lesion. *Histopathology.* 1991; 18(4):291-301.
 8. Tosios K, Koutlas IG, Kapranos N, Papanicolaou SI. Spindle-cell hemangioendothelioma of the oral cavity. A case report. *J Oral Pathol Med.* 1995; 24(8):379-82.
 9. Tsukamoto S, Honoki K, Shimada K, Fujii H, et al. Periosteal spindle cell hemangioma of the fibula: a case report. *Skeletal Radiol.* 2013; 42(8):1165-8.
 10. Wang L, Gao T, Wang G. Expression of Prox1, D2-40, and WT1 in hemangioma fusocelular. *J Cutan Pathol.* 2014; 41(5):447-50.
 11. Kurek KC, Pansuriya TC, van Ruler MA, van den Akker B, et al. R132C IDH1 mutations are found in spindle cell hemangiomas and not in other vascular tumors or malformations. *Am J Pathol.* 2013; 182(5):1494-500.
 12. Ten Broek RW, Bekers EM, de Leng WWJ, Strengman E, et al. Mutational analysis using Sanger and next generation sequencing in sporadic spindle cell hemangiomas: A study of 19 cases. *Genes Chromosomes Cancer.* 2017; 56(12):855-60.
 13. Kramer D, Downey C, Vargas P, Castro A. Multifocal spindle cell hemangioma: Report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016; 82(1):93-5.

Spindle cell hemangioma of nasal passage and ethmoidal sinus in a 4-month old infant

Tugba Tastemel Ozturk, M.D.^a, Ahmet E. Suslu, Professor^b, Altan Kavuncuoglu, M.D.^c, Ekim Gumeler, M.D.^d, Kemal Kosemehmetoglu, Associated Professor^e and Bilgehan Yalcin, Professor^e

ABSTRACT

Spindle cell hemangioma (SCH) is a benign unusual vascular neoplasm. It does not have gender predilection and can occur at all ages. The disease affects dermis and subcutis of distal extremities predominantly; head and neck involvement is very rare, paranasal sinus involvement has not been reported before. Herein we present a 4-month-old infant with nasal obstruction since two weeks of age due to a mass in ethmoid sinus obliterating the nasal passage. After the histopathological diagnosis of SCH, the tumor was partially resected. In the sixth month follow-up, there was minimal regression of residual lesions. In the imaging studies performed 30 months after the surgery, the residual mass was found to be disappeared. SCH is not frequent in the head and neck, and presentation of some patients may not suggest the diagnosis. Histopathology is important for differential diagnosis and to orientate treatment. Awareness of SCH may increase the reported cases.

Key words: *pediatrics, head and neck neoplasms, paranasal sinuses, spindle cell hemangioma.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e36>

To cite: Tastemel Ozturk T, Suslu AE, Kavuncuoglu A, Gumeler E, et al. Spindle cell hemangioma of nasal passage and ethmoidal sinus in a 4-month old infant. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e36-e40.

INTRODUCTION

Spindle cell hemangioma (SCH) is an unusual vascular lesion described in 1986 by Weiss and Enzinger as spindle cell hemangioendothelioma resembling cavernous hemangioma and Kaposi sarcoma.¹ This lesion was defined as a low-grade angiosarcoma initially, but owing to lack of metastasis and excellent prognosis, it was considered as a benign vascular neoplasm despite the high rate of local recurrences, and termed as SCH in 1996.^{1,2} Spindle cell hemangioma does not have gender predilection and can occur at all ages. It affects dermis and subcutis of distal extremities predominantly.² Head and neck region involvement is very rare. To our knowledge, 11 cases of SCH have been reported in the head and neck region so far, and paranasal sinus involvement has not been reported before.³ Herein we present a 4-month-old baby with nasal obstruction due to a SCH mass in ethmoid sinus obliterating the nasal passage.

CASE REPORT

A 4-month-old baby boy was admitted to the otorhinolaryngology clinic with the complaint of nasal obstruction. His parents said he had slight swelling on his left eyelid and a nasal obstruction from the second week after birth. They had noticed a mass in the nose in the second month after birth. The patient was taken to another hospital where he underwent a surgical excision and most of the mass was removed, which was found to obstruct the left nasal passage.

We didn't have any information concerning the initial histopathology of the resected tissues. Considering the prominent vascular nature of the lesion, oral propranolol had been started at the previous hospital. The patient was admitted to our hospital when he experienced nasal obstruction again two months after surgery. He was assessed in the Otorhinolaryngology Department, and an incisional biopsy of the mass in the left nasal passage was performed. Histopathological examination revealed a spindle cell tumor with solid and cleft-like vascular spaces beneath the respiratory epithelium (*Figure 1A*). On

- a. Department of Pediatrics.
- b. Department of Otolaryngology.
- c. Department of Pathology.
- d. Department of Radiology.
- e. Division of Pediatric Oncology, Department of Pediatrics. Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.

E-mail address:

Tugba Tastemel Ozturk, M.D.: t_tastemel@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-26-2020

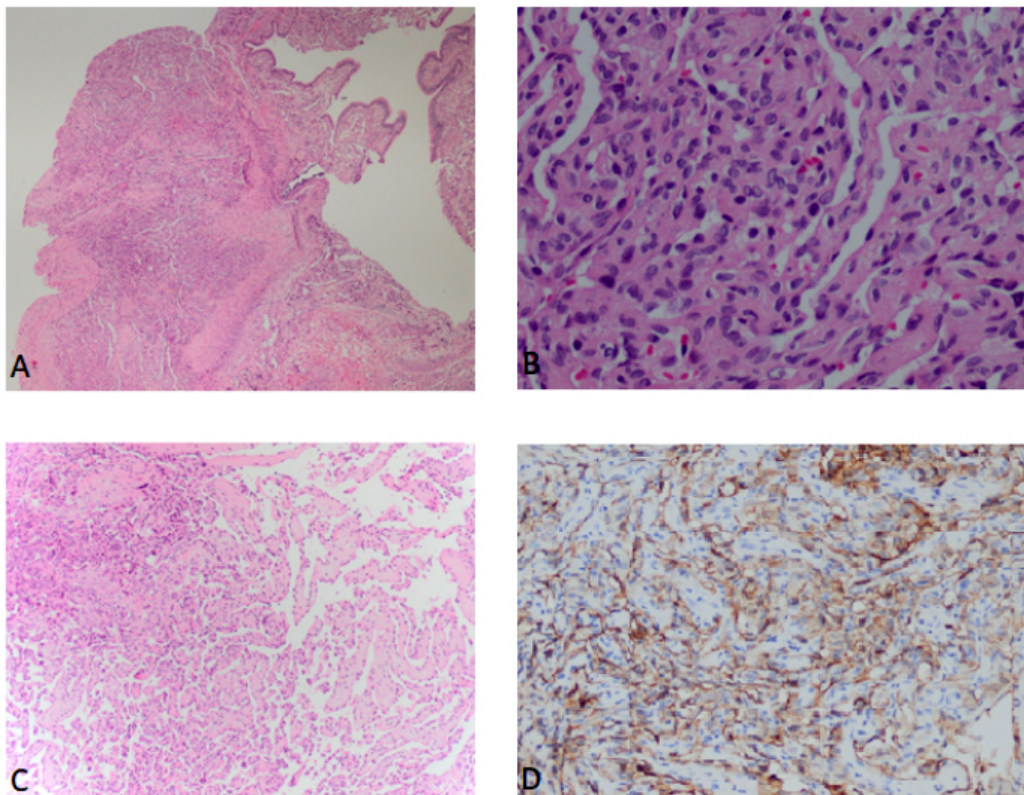
Accepted: 8-28-2020

high magnification, the tumor consisted of bland epithelioid endothelial cells that did not display cytological atypia and contained intracytoplasmic vacuoles. Erythrocyte extravasation was present (Figure 1B). The tumor was also accompanied by hyalinized papillary areas lined by single layer endothelial cells consistent with papillary endothelial hyperplasia (Figure 1C). Immunohistochemical studies showed that the tumor cells were positive with CD31 supporting its vascular origin (Figure 1D). The tumor was negative with HHV-8, D2-40, GLUT1, and desmin, respectively helping differentiation from Kaposi sarcoma, Kaposiform hemangioendothelioma, infantile hemangioma, and rhabdomyosarcoma. Based on these findings, the patient was diagnosed with SCH and papillary endothelial hyperplasia.

Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a lobulated mass in the left ethmoid sinus, extending inferiorly to the middle and superior nasal meatus, superiorly to left frontal sinus via frontoethmoidal recesses. The medial and superior orbital extraconal area was infiltrated through lamina papyracea and inferior wall of the frontal sinus. Scalloping of the superior wall of the frontal sinus was present. The mass was hyperintense on T2 weighted images and hypointense on T1 weighted images, enhanced vividly but heterogeneously after gadolinium-based contrast media injection on T1 weighted images (Figure 2). Vascular flow voids were present in the T2 weighted images and postcontrast T1 weighted images.

The patient was under follow-up

FIGURE 1. Representative images of pathologic slices from the biopsy of the mass in the left nasal passage



- (A) The tumor is seen beneath the respiratory epithelium and contains vascular clefting (hematoxylin and eosin staining, x4).
 (B) Endothelial cell proliferation with intracytoplasmic vacuoles and accompanying erythrocyte extravasation (hematoxylin and eosin staining, x40).
 (C) Areas of papillary endothelial hyperplasia (hematoxylin and eosin staining, x10).
 (D) The tumor cells were positive with CD31 immunohistochemically.

conservatively since surgery was deemed risky and oral propranolol treatment was continued. But, his nasal obstruction complaint didn't improve, and he started to have frequent nosebleeds. Propranolol was discontinued when he was 8-month-old, and surgical resection was decided. Under general anesthesia, the mass was removed endoscopically. The mass was fragile and vascular and occupied the ethmoid region. The anterior skull base and orbit were explored, the lamina papyracea was defective. The mass was dissected from periorbitis and skull base under endoscopic vision. It was removed in four pieces, the largest one was 3 x 2.5 x 1.3 cm, and the specimen was macroscopically brown and irregular. Histopathological examination revealed spindle cell hemangioma similar to the initial biopsy result.

An MRI performed three months after surgery revealed a 1.5 x 1.7 x 1 cm residual lesion in the left frontal sinus and frontoethmoidal recess, with the same aforementioned imaging features (Figure 2). In the sixth month follow-up, there was minimal regression of residual lesions. There were no significant complaints during the

follow-up, and in the imaging studies performed 30 months after surgery, it was found that the residual mass had disappeared.

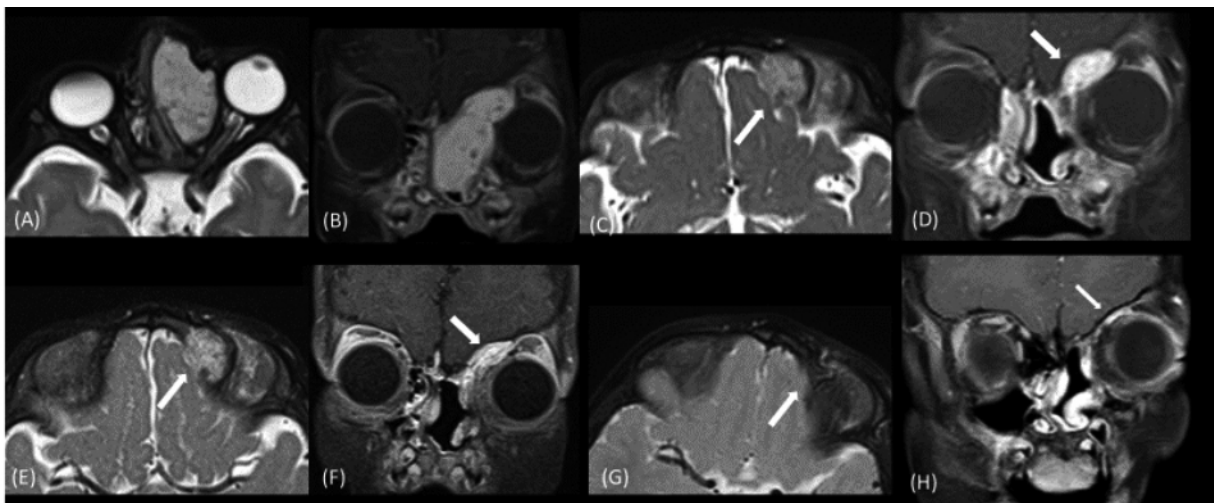
Informed consent was received from the family.

DISCUSSION

Spindle cell hemangioma is an uncommon benign lesion that has a predilection to extremities and may present as solitary or multifocal, painless or painful mass.^{2,4} Spindle cell hemangioma commonly appears as a nodule on extremities.² Although 11 cases of SCH localized in the head and neck region have been reported previously,³ our case is interesting and unusual because, to our knowledge, it is the first case with paranasal sinus involvement. While most of the reported cases were asymptomatic, our patient had swelling in the left eyelid, nasal obstruction, and nasal bleeding. Spindle cell hemangioma can be seen at any age,² and our case can be considered congenital because the swelling in the left eyelid had been noticed since birth and nasal obstruction since the second week of age.

While most SCH lesions are smaller than

FIGURE 2. MRI images of the patient before (A, B) and after surgery (C, D, E, F, G, H).



Axial fat-suppressed (FS) T2 weighted image shows a hyperintense mass with scalloping-thinning of lamina papyracea and extending to extraconal orbital fat (A). Postcontrast FS coronal T1 weighted image reveals intense but heterogeneous enhancement of the mass (B). Axial T2 weighted image (C) and postcontrast FS coronal T1 weighted image (D), three months after surgery, show residual mass at frontoethmoidal recess (arrows). The residual mass shows gradual decrease in size six months after the surgery (arrows), shown on axial T2 weighted image (E) and postcontrast FS coronal T1 weighted image (F). On the latest follow-up MRI, 30 months after the surgery, axial T2 weighted image (G) and postcontrast FS coronal T1 weighted image (H) show no sign of active disease (arrows).

2 cm,⁵ in our case, it was remarkable that the surgically removed material was much bigger.

Histopathological examination of spindle cell hemangioma consists of cavernous vascular spaces that may have thrombus and lined by endothelial cells and solid spindle cell areas. Spindle cell areas also have epithelioid endothelial cells with cytoplasmic vacuoles. Nuclear atypia is generally low in SCH, and it rarely shows mitotic activity.⁶ But, this case of SCH also had papillary endothelial hyperplasia areas, which was rarely reported in the literature.^{5,7,8} In the immunohistochemical examination of SCH, capillary and cavernous vessels are positive for CD31, and spindle cell area is positive for smooth muscle actin.⁹ Although the lesion was thought to originate from the blood vessels, a recent study showed endothelial cells of SCH are positive for PROX-1 (expressed in lymphatic proliferation) and suggested SCH as a lymphatic malformation.¹⁰ Recently, somatic mosaic mutations in IDH1 (isocitrate dehydrogenase) and IDH2 were described in SCH and not in other vascular lesions. Kurek et al, showed 71 % of SCH had IDH1/IDH2 mutation.¹¹ Another study revealed that 16/17 of SCH cases had IDH1/IDH2 mutation, and these mutations were not found in other vascular anomalies involving lymphatic malformation. So, it was concluded that this mutation is highly specific for SCH and can be used for diagnosis.¹²

Multiple lesions of SCH may be associated with Maffucci's syndrome, Klippel-Trenaunay syndrome, congenital lymphedema, and varicose veins.^{2,7} Our patient had no findings of these syndromes.

Although SCH is a benign lesion, recurrences up to 58 %, have been reported.² More than half of the lesions are localized partially or totally intravascular, and local recurrences occur through these vessels in the region where the primary lesion is located. The overall prognosis is excellent with total surgical excision. No metastases and no deaths due to SCH have been reported.² Cases with spontaneous regression have also been reported.⁷ Endoscopic transnasal surgery was performed to our patient considering the advantages of low morbidity, no need for an incision, and providing detailed vision. However, total excision could not be performed due to the localization of the mass. Fortunately, in our patient, the residual mass regressed spontaneously and disappeared. Also, it was reported that a 10-year-old girl with SCH nodules

on the ankle and foot had been successfully treated with sclerotherapy.¹³ Radiotherapy is not recommended because a case with malignant transformation and lymph node metastasis has been reported after radiotherapy.¹ So, we planned to follow the patient closely in terms of recurrence after spontaneous regression.

Spindle cell hemangioma is not a frequent tumor in the head and neck region, and presenting complaints may not suggest the diagnosis, as in our patient. Since this entity is less well known and has clinical potential to be misdiagnosed as hemangiomas or other vascular lesions, the histopathological diagnosis of such lesions has great importance for treatment planning. Awareness of this diagnosis may increase the reported cases. ■

REFERENCES

1. Weiss SW, Enzinger FM. Spindle cell hemangioendothelioma. A low-grade angiosarcoma resembling a cavernous hemangioma and Kaposi's sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 1986; 10(8):521-30.
2. Perkins P, Weiss SW. Spindle cell hemangioendothelioma. An analysis of 78 cases with reassessment of its pathogenesis and biologic behavior. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20(10):1196-204.
3. French KE, Felstead AM, Haacke N, Theaker J, et al. Spindle cell haemangioma of the tongue. *J Cutan Pathol.* 2016; 43(11):1025-7.
4. Hakozaki M, Tajino T, Watanabe K, Yamada H, et al. Intraosseous spindle cell hemangioma of the calcaneus: a case report and review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 2012; 16(5):369-73.
5. Tosios KI, Gouveris I, Sklavounou A, Koutlas IG. Spindle cell hemangioma (hemangioendothelioma) of the head and neck: case report of an unusual (or underdiagnosed) tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105(2):216-21.
6. Marušić Z, Billings SD. Histopathology of Spindle Cell Vascular Tumors. *Surg Pathol Clin.* 2017; 10(2):345-66.
7. Fletcher CD, Beham A, Schmid C. Spindle cell haemangioendothelioma: a clinicopathological and immunohistochemical study indicative of a non-neoplastic lesion. *Histopathology.* 1991; 18(4):291-301.
8. Tosios K, Koutlas IG, Kapranos N, Papanicolaou SI. Spindle-cell hemangioendothelioma of the oral cavity. A case report. *J Oral Pathol Med.* 1995; 24(8):379-82.
9. Tsukamoto S, Honoki K, Shimada K, Fujii H, et al. Periosteal spindle cell hemangioma of the fibula: a case report. *Skeletal Radiol.* 2013; 42(8):1165-8.
10. Wang L, Gao T, Wang G. Expression of Prox1, D2-40, and WT1 in spindle cell hemangioma. *J Cutan Pathol.* 2014; 41(5):447-50.
11. Kurek KC, Pansuriya TC, van Ruler MA, van den Akker B, et al. R132C IDH1 mutations are found in spindle cell hemangiomas and not in other vascular tumors or malformations. *Am J Pathol.* 2013; 182(5):1494-500.
12. Ten Broek RW, Bekers EM, de Leng WWJ, Strengman E, et al. Mutational analysis using Sanger and next generation sequencing in sporadic spindle cell hemangiomas: A study

of 19 cases. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017; 56(12):855-60.
13. Kramer D, Downey C, Vargas P, Castro A. Multifocal

spindle cell hemangioma: Report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016; 82(1):93-5.

Desensibilización con idursulfase en un niño con síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II)

Idursulfase desensitization in a child with Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II)

Dra. Lucrecia L. Bustamante^a, Dr. Luciano Garavaglia^a, Dr. Esteban I. Garramone^a, Dr. Hernán Amartino^b y Dr. Claudio A. S. Parisi^{a,b,c}

RESUMEN

La terapia de reemplazo enzimático disminuye la morbilidad y mejora la calidad de vida de los pacientes con mucopolisacaridosis II. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad inmediata a este fármaco. La desensibilización es un tratamiento que induce la tolerancia temporaria a una droga y permite al paciente alérgico recibir la medicación. Se presenta el caso de un niño de 7 años con diagnóstico de síndrome de Hunter que, luego de 4 años de tratamiento con idursulfase, tuvo dos episodios de anafilaxia durante la infusión del fármaco. Se detectó inmunoglobulina E específica mediante pruebas cutáneas, y fue positiva la intradermorreacción con dilución 1/10 (0,2 mg/ml). Se realizó un protocolo de desensibilización de 12 pasos, sin presentar eventos adversos. La evaluación alergológica y la posibilidad de desensibilización constituyeron herramientas útiles en el manejo de nuestro paciente.

Palabras clave: niño, hipersensibilidad inmediata, terapia de reemplazo enzimático, errores innatos del metabolismo, tratamiento.

ABSTRACT

Enzyme replacement therapy with idursulfase decreases morbidity and improves quality of life of patients with mucopolysaccharidosis II. Immediate hypersensitivity reactions to this drug have been described. Desensitization is a treatment that induces temporary tolerance to a culprit drug, allowing the allergic patient to receive the medication.

We present the case of a 7-year-old patient diagnosed with Hunter syndrome who presented, after 4 years of treatment, two episodes of anaphylaxis during the infusion of idursulfase.

Detection of specific immunoglobulin E was carried out using skin tests, with intradermal reaction at a 1/10 dilution (0.2 mg/ml) being positive. A 12-step desensitization protocol was performed without presenting adverse events.

The allergological evaluation and the possibility of desensitization were useful tools in the management of our patient.

Key words: child, immediate hypersensitivity, enzyme replacement therapy, metabolism inborn errors, treatment.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e41>

Cómo citar: Bustamante LL, Garavaglia L, Garramone EI, Amartino H, Parisi CAS. Desensibilización con idursulfase en un niño con síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II). *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(1):e41-e44.

- Sección Alergia Adultos, Servicio de Clínica Médica, Consultorio de Alergia a Fármacos, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Clínica de Mucopolisacaridosis y Enfermedades Neurometabólicas, Servicio de Neurología Infantil, Hospital Universitario Austral.
- Sección Alergia Pediátrica, Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Claudio A. Parisi: claudioparisi@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 26-5-2020

Aceptado: 13-8-2020

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades metabólicas congénitas se producen como resultado de la ausencia o anomalía de una enzima o su cofactor, lo que genera la acumulación o deficiencia de su metabolito.¹ Se encuentran dentro de este grupo las enfermedades de almacenamiento lisosomal (EAL).²

La mucopolisacaridosis tipo II (MPSII) o síndrome de Hunter es una EAL de herencia genética ligada al X, provocada por la deficiencia de la enzima iduronato 2-sulfatasa (IDS), que genera la acumulación de glicosaminoglicanos en diversos tejidos.³ Esta acumulación produce, en forma crónica y progresiva, deformidades del esqueleto, alteraciones neurológicas, obstrucción de la vía aérea y cardiomiopatía, entre otros problemas clínicos. La incidencia es de 0,3-0,71 por 100 000 nacimientos vivos.⁴

La presentación clínica es muy heterogénea, pero existen dos fenotipos distinguibles de MPSII de acuerdo con la presencia o no de declinación cognitiva. En la forma neuronopática, previamente llamada grave, los síntomas son evidentes antes de los 4 años de edad e incluyen la pérdida progresiva e inexorable de pautas madurativas que llevan a discapacidad mental grave, con expectativa de vida muy reducida.

En la forma no neuronopática o atenuada, los síntomas pueden ser variados, pero no hay declinación cognitiva: los pacientes pueden llegar a adultos con intelecto normal.

En los últimos años, se comenzó a tratar a los pacientes con EAL con terapias de reemplazo enzimático (TRE). Para la MPSII, el único tratamiento de este tipo es la idursulfasa endovenosa, una forma purificada y recombinante de la IDS, la cual, aunque no es curativa, ha demostrado efectividad en diferentes estudios clínicos para retrasar la evolución de los síntomas.^{5,6} A pesar de ser considerados fármacos seguros, los efectos adversos más frecuentes son las reacciones relacionadas con la infusión (RRI).^{7,8} Dentro de este grupo de reacciones, se han descrito las de hipersensibilidad inmediata o mediadas por inmunoglobulina E (IgE).³

La desensibilización es una técnica que induce la tolerancia temporaria a una droga y permite que el paciente alérgico a un fármaco lo reciba para tratar la enfermedad en ausencia de alternativas terapéuticas eficaces.⁹ Ante la necesidad del paciente con MPSII de realizar el tratamiento de por vida y en ausencia de otras terapias, este procedimiento surge como una alternativa importante para el manejo de los pacientes con reacciones alérgicas mediadas por IgE.

Existen escasos reportes de desensibilización con idursulfase. Se presenta el caso de un niño con MPSII al cual se le realizó dicho procedimiento.

Descripción del caso clínico

Paciente de sexo masculino de 7 años de edad, segundo hijo de padres no consanguíneos, en el que se llegó al diagnóstico de síndrome de MPSII a los 3,5 años por presentar manos en garra y hernia umbilical. El diagnóstico se confirmó por dosaje enzimático de IDS en leucocitos de 28,61 nmol/1/h (57,36-149,47 umol/1/h); luego se confirmó molecularmente: mutación c.998C>T en el exón 7 del gen iduronidasa alfa L (*IDUA*).

Poco después del diagnóstico, a los 4 años de edad, comenzó con tratamiento con TRE (idursulfase) y requirió una dosis semanal endovenosa de 0,5 mg/kg en infusión de 3 horas, primero en el centro de salud de su ciudad de origen y luego en infusión controlada en su hogar. Como otros antecedentes personales, el paciente presentó diagnóstico de asma moderado en tratamiento con 250 mcg/día de fluticasona y 5 mg/día de montelukast.

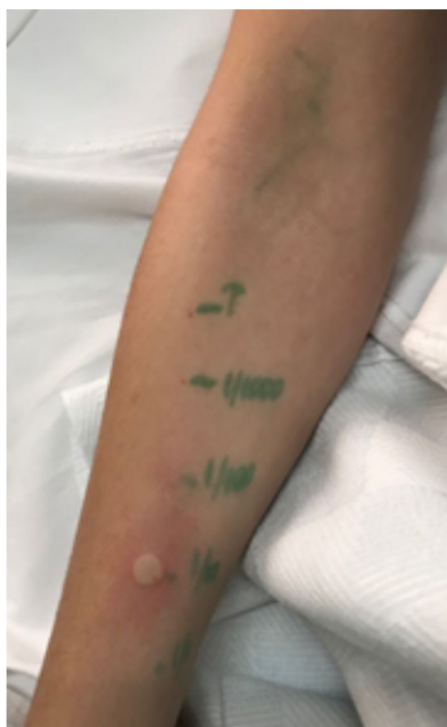
Luego de 3 años de tratamiento en su hogar y sin cuadros infecciosos concomitantes,

presentó, al finalizar la infusión, un episodio compatible con anafilaxia que se manifestó con tos, broncoespasmo, desaturación de oxígeno (el 92 %), urticaria generalizada, angioedema en los párpados y los labios. Concurrieron a un centro médico y lo medicaron con broncodilatadores y antihistamínicos, con buena respuesta.

Al mes del episodio, se decidió administrar idursulfasa mediante infusión lenta (5 horas) con medicación preventiva una hora antes de la infusión (1 mg/kg de meprednisona y 1,25 mg/kg de difenhidramina). A los 30 minutos, padeció un nuevo episodio de anafilaxia con broncoespasmo, tos, urticaria, taquicardia (130 latidos por minuto), por lo que se suspendió inmediatamente la infusión y se administró 0,01 mg/kg de adrenalina (intramuscular en músculo vasto lateral), que resolvió el cuadro clínico.

Fue derivado, entonces, a nuestro Hospital, donde se realizó la evaluación alergológica. Ante la sospecha de reacción de hipersensibilidad inmediata, se realizaron pruebas cutáneas de detección de IgE específica en ambiente controlado hospitalario, comenzando con la

FIGURA 1. Reacción positiva con la concentración 1/10. Habón de 8 mm de diámetro con eritema periférico y prurito



prueba epicutánea de lectura inmediata (PCLI) con idursulfase dilución de 2 mg/ml, control positivo de histamina y control negativo de solución salina glicerinada. La lectura a los 20 minutos fue negativa.

Se inició luego la prueba de intradermorreacción, comenzando con la dilución 1/1000, 1/100, 1/10 y 1/1 (0,002, 0,02, 0,2 y 2 mg/ml, respectivamente).¹⁰ La lectura de cada una de ellas se realizó a los 20 minutos y fue positiva la concentración 1/10. Con la firma previa del consentimiento informado, la prueba se realizó paralelamente en 5 voluntarios sanos para descartar reacciones por irritación, que fueron negativas (Tabla 1, Figura 1).

Con el diagnóstico de alergia a idursulfase, se planteó la posibilidad de realizar una desensibilización, la cual fue evaluada por el equipo interdisciplinario y con la familia del paciente. Se tomó el consentimiento informado y se decidió realizar, en forma diferida, el procedimiento en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Se aplicó un protocolo modificado, siguiendo las guías internacionales para la desensibilización endovenosa rápida con aumento de la dosis cada 15 minutos y monitoreo continuo de signos vitales,^{11,12} y se consideraron

también otros escasos protocolos publicados¹⁰ (Tabla 2).

Se administró premedicación con corticoides, paracetamol y antihistamínicos. Debido al antecedente de asma, se mantuvo su medicación habitual, la dosis de montelukast de 5 mg y la medicación preventiva inhalada, 250 mcg de fluticasona diarios. El procedimiento fue tolerado y no presentó complicaciones. El paciente continúa recibiendo la medicación en un centro cercano a su hogar, bajo protocolo de desensibilización, con buena tolerancia.

DISCUSIÓN

La TRE ha demostrado disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EAL. Se han descrito diferentes RRI con múltiples mecanismos asociados, que incluyen desde la activación del complemento, síndrome de liberación de citoquinas hasta las reacciones mediadas por IgE.¹³ Todas ellas presentan síntomas similares, por lo que no siempre resulta fácil determinar la fisiopatogenia subyacente. En general, cuando no se trata de reacciones de hipersensibilidad inmediata, la reducción de la velocidad de infusión y la premedicación son medidas exitosas.¹⁴

TABLA 1. Procedimiento diagnóstico mediante pruebas cutáneas

Prueba	Dilución	Resultados del paciente	Control				
			1	2	3	4	5
PCLI	1/1 (2 mg/ml)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Histamina		4 mm	3 mm	5 mm	3 mm	4 mm	6 mm
Control negativo		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1 mm
Intradermorreacción							
	1/1000 (0,002 mg/ml)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	1/100 (0,02 mg/ml)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	1/10 (0,2 mg/ml)	Positivo, habón 8 mm	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

PCLI: prueba cutánea de lectura inmediata; (-): negativo; mm: milímetros.

TABLA 2. Protocolo de desensibilización

Droga:	Idursulfase-Elaprase®			
Dosis objetivo:	12 mg			
Ritmo de infusión final:	60 ml/h			
Frasco	Volumen	Dilución	Concentración (mg/ml)	Microgotas totales por frasco
1	200 ml	1 en 100	0,0006	12
2	200 ml	1 en 10	0,006	120
3	200 ml	1 en 1	0,06	1200

Modificado de Castellás MC et al.¹⁵

En este trabajo, se reportó el caso de un niño con diagnóstico de MPSII con hipersensibilidad inmediata a idursulfase, con síntomas de anafilaxia en dos ocasiones y con pruebas cutáneas positivas. Previamente, Serrano y Gómez¹⁰ reportaron un caso similar en Colombia, donde utilizaron la misma metodología diagnóstica, pero los resultados de las pruebas cutáneas fueron negativos. En nuestro caso, se ha podido determinar la presencia de IgE específica realizando la prueba de intradermorreacción.

Si bien los primeros reportes no refirieron reacciones mediadas por IgE a idursulfase y atribuían los síntomas a otras RRI,¹⁴ Kim et al., describieron, en su cohorte, que un 8,8 % de los pacientes infundidos con idursulfase presentaron anafilaxia y demostraron la presencia de anticuerpos IgE específica mediante PCLI y ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; *ELISA*, por sus siglas en inglés).³

En nuestro país, no se cuenta, actualmente, con pruebas serológicas; por ese motivo, las pruebas cutáneas juegan un papel esencial en el diagnóstico. Sin embargo, estas pruebas no se encuentran estandarizadas, por lo que, para evitar la posibilidad de falsos positivos por reacción irritativa, se realizaron test en 5 personas sanas con las mismas concentraciones, las cuales fueron negativas.

El procedimiento de desensibilización se realizó a partir de un protocolo con 3 concentraciones y 12 pasos, modificado de Castells et al.,¹¹ y el paciente continúa el tratamiento en la actualidad con buena tolerancia. Teniendo en cuenta la importancia de este fármaco en el manejo de la MPSII, la evaluación alergológica y la posibilidad de desensibilización constituyeron herramientas útiles en el manejo de esta enfermedad en nuestro paciente. ■

REFERENCIAS

1. Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010; 95(2):40-6.
2. Lindor NM, Karnes PS. Initial assessment of infants and children with suspected inborn errors of metabolism. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70(10):987-8.
3. Kim J, Park MR, Kim DS, Lee JO, et al. IgE-mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. *Allergy*. 2013; 68(6):796-802.
4. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(Suppl 5):v4-12.
5. Muenzer J, Guzsavay-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2007; 90(3):329-37.
6. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliano R, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*. 2006; 8(8):465-73.
7. Brooks DA, Kakavanos R, Hopwood JJ. Significance of immune response to enzyme-replacement therapy for patients with a lysosomal storage disorder. *Trends Mol Med*. 2003; 9(10):450-3.
8. Sancho MC, Breslow R, Sloane D, Castells M. Desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Chem Immunol Allergy*. 2012; 97:217-33.
9. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(2):391-7.
10. Serrano CD, Gómez JF. Successful desensitization to idursulfase in a patient with type II mucopolysaccharidosis (Hunter syndrome). *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(7):571-2.
11. Castells MC, Tennant MN, Sloane DE, Hsu FI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(3):574-80.
12. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy*. 2010; 65(11):1357-66.
13. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017; 121(3):227-40.
14. Burton BK, Whiteman DA, Investigators HOS. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab*. 2011; 103(2):113-20.

Caso clínico: aproximación a la vía aérea difícil en neonatología. Síndrome de Treacher-Collins

Clinical case: approach to the difficult airway in neonatology. Treacher-Collins syndrome

Dr. José P. Marmo Lupano^a, Dra. María S. Medina^a, Dr. Juan J. Bosch^b, Dra. Leticia Negrin^c,
Dr. Guillermo Artero^c, Dr. Ernesto Goldschmidt^d, Dra. Carolina José^e, Dra. Sandra B. Díaz^a,
Dr. Agustín Bernatzky^a y Dr. Juan P. Berazategui^a

RESUMEN

Cuando los recién nacidos presentan obstrucción de la vía aérea, requieren un manejo urgente y experto para evitar la mortalidad y la morbilidad. La definición de vía aérea difícil se relaciona con problemas en la intubación endotraqueal o en la ventilación a presión positiva con bolsa y máscara o reanimador de pieza en T. El manejo debe basarse en la comprensión del mecanismo fisiopatológico responsable de la vía aérea difícil. Las causas en el recién nacido pueden ser congénitas y/o adquiridas. Se presenta el caso de una recién nacida con síndrome de Treacher-Collins tipo 1 [OMIM #154500] con una disostosis mandibulofacial, micrognatia, hipoplasia malar, paladar hendido, sin cardiopatía congénita, asociado con intubación extremadamente difícil.

Palabras clave: obstrucción de las vías aéreas, neonatología, síndrome de dificultad respiratoria, reanimación cardiopulmonar, síndrome de Treacher-Collins.

ABSTRACT

If newborns have an airway obstruction, they require urgent and expert management to avoid mortality and morbidity. The definition of difficult airway includes problems in endotracheal intubation or positive pressure ventilation with bag and mask or T-piece resuscitator. Management should be based on an understanding of the pathophysiological mechanism responsible for difficult airway. The causes of difficult airway in the newborn can be congenital or acquired.

We present the case of a newborn with Treacher-Collins syndrome Type 1 [OMIM # 154500] with a mandibulofacial dysostosis, micrognathia, malar hypoplasia, cleft palate, without congenital heart disease, associated with extremely difficult intubation.

- a. Unidad de Neonatología.
 - b. Endoscopia Respiratoria y Neumología Infantil.
 - c. Cirugía Plástica y Maxilofacial.
 - d. Genética.
 - e. Oftalmología.
- Sanatorio Anchorena San Martín, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Juan P. Berazategui: jberazategui@sasm.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-6-2020

Aceptado: 25-8-2020

Key words: airway obstruction, neonatology, respiratory distress syndrome, cardiopulmonary resuscitation, Treacher-Collins syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e45>

Cómo citar: Marmo Lupano JP, Medina MS, Bosch JJ, Negrin L, et al. Caso clínico: aproximación a la vía aérea difícil en neonatología. Síndrome de Treacher-Collins. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e45-e48.

INTRODUCCIÓN

La intubación endotraqueal (IET) de los recién nacidos (RN) es un procedimiento que requiere entrenamiento y destreza. En nuestro país, es competencia exclusiva del médico. Por lo tanto, es necesario adquirir el entrenamiento en el manejo de la vía aérea difícil (VAD), ya que, en neonatología, es una emergencia por resolver.

Las características del síndrome de Treacher-Collins (STC) tipo 1 son un ejemplo de este escenario. Engloba la presencia de micrognatia, deficiencia malar de tejidos blandos y duros, paladar hendido, hendiduras palpebrales con desviación ínfero-externa, euriblefarón con o sin coloboma y pérdida auditiva conductiva.^{1,2}

En estos RN, la osteogénesis por distracción mandibular (ODM) es una de las principales herramientas reconstructivas en la actualidad,^{1,2} que ha demostrado su efectividad para promover el crecimiento y la expansión ósea de la matriz de tejido blando perimandibular, particularmente, en los pacientes pediátricos.^{3,4} Se presenta a una paciente RN con VAD secundaria a una malformación craneofacial congénita.

CASO CLÍNICO

Embarazo controlado, segunda gesta, sin antecedentes patológicos. Cesárea programada por otra previa. RN de sexo femenino, a las 39 semanas de edad gestacional, de peso adecuado, con presentación podálica. Se detectó polihidramnios. Se observó facies peculiar, dificultad para iniciar

respiraciones en forma espontánea y bradicardia. Se decidió el clampeo precoz del cordón umbilical; se trasladó a la sala de recepción y se inició la ventilación a presión positiva (VPP) con reanimador de pieza en T.

Al momento del examen físico inmediato, se describió microrretrognatia, glosoptosis y paladar hendido, hendiduras palpebrales con desviación ínfero-externa, microtia bilateral. Presentó buena respuesta a VPP con tracción anterior de la mandíbula. Se solicitó a un segundo neonatólogo

y se decidió la IET, en la que se observó VAD. No se logró la intubación en el primer intento, por lo que se requirió la asistencia de un neonatólogo con mayor experiencia quien logró estabilizar la vía aérea con máscara laríngea (ML), lo que permitió la ventilación en forma efectiva y espontánea (Figura 1). Durante el proceso, se convocó a un endoscopista respiratorio.

Ya estable, con fracción inspirada de oxígeno (FI_{O_2}) del 21 %, la paciente se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos. Se realizó la canalización umbilical y, posteriormente, ingresó a quirófano, donde se sometió a broncoscopia y traqueotomía (Figura 2). Con evolución respiratoria favorable, se realizó el destete de asistencia respiratoria mecánica a las 36 horas de vida.

La paciente fue abordada en forma multidisciplinaria. Se evaluó por Genética, cuya impresión diagnóstica clínica fue de STC tipo 1, con cariotipo femenino normal (46 XX). Cirugía Plástica decidió, luego de su evaluación clínica y de una resonancia magnética nuclear (RNM) de cráneo y macizo facial, programar la cirugía de ODM al 9º día de vida.

La paciente egresó del Sanatorio con internación domiciliaria, sin requerimiento de oxígeno, alimentándose por sonda. Continúa con distractores mandibulares en fase de consolidación, en la 4ª semana de 6 totales (cumplió la fase de activación y distracción diaria de 3 semanas). Se halla en seguimiento semanal de Cirugía Plástica, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fonoaudiología terminada la ODM (Figura 3).

FIGURA 1. Estabilización de la vía aérea con máscara laríngea



FIGURA 2. Estabilización de la vía aérea con traqueotomía



DISCUSIÓN

El STC tipo 1 es una entidad nosológica de etiología monogénica debida a diversas mutaciones del gen *TCOF1* ubicado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q32-q33.12) con un patrón de herencia autosómica dominante. El tipo 2 y el tipo 3 se deben a mutaciones de los genes *POLR1C* y *POLR1D*, con herencia autosómica dominante para el tipo 2 y recesivo para el tipo 3. Los signos fenotípicos más frecuentes son hendiduras palpebrales con desviación ínfero-externa, coloboma de párpados, micrognatia, microtia y otras dismorfias auriculares, hipoplasia de los arcos zigomáticos y macrostomía. Es frecuente que los afectados presenten hipoacusia conductiva y paladar hendido. La incidencia es de alrededor de 1 en 50 000, sin predilección sexual. La evolución neurológica y madurativa suele ser normal.⁵

El caso presentado, a pesar de poseer controles adecuados, no permitió realizar el diagnóstico prenatal, por lo que se transformó en una recepción habitual en una emergencia neonatal. La provisión rápida de ventilación efectiva es el mejor predictor individual de reanimación neonatal exitosa.⁶ Al nacer, solo el 5 % de los recién nacidos a término (RNT) requieren mayor asistencia que el secado y la estimulación; el 3 % responderá con VPP y solo un 2 % requerirá IET como sostén ventilatorio.⁷ Hay situaciones en las que la IET puede ser difícil, por ejemplo, en neonatos muy prematuros y en los que presentan anomalías craneofaciales (como nuestra paciente).

Cuando se anticipa el escenario, la recepción es realizada por el especialista en Neonatología. Ante la falta de predictores que anticipen una recepción dificultosa, esta suele ser llevada a cabo por residentes de Neonatología y/o Pediatría, pediatras o generalistas entrenados en recepción de RN no patológicos. Se sabe que la habilidad en la IET de los RNT, prematuros extremos y con malformación congénita es un requisito para completar la especialidad de Neonatología. Sin embargo, esta competencia en el manejo de las vías aéreas tiende a ser oportunista y, a menudo, la experiencia individual es variable. Se considera que, antes de cualquier recepción, es importante evaluar lo siguiente:

1. Si hay predictores de VAD: considere reunir a un equipo completo de reanimación antes del nacimiento, junto con los recursos necesarios. Es fundamental el nivel de entrenamiento y capacitación de la persona que lidera la recepción porque será importante en la conducción.⁸
2. Si las dificultades con la ventilación y/o IET ocurren de manera inesperada (como en el caso de esta paciente), independientemente de la experiencia y/o capacitación, siempre se debe solicitar ayuda en forma precoz, junto con el equipamiento necesario para el manejo de la VAD, intentando mantener una ventilación efectiva.
3. Si la ventilación y/o intubación no es posible, se debe lograr asegurar una adecuada VPP, con reanimador con pieza en T o BM,

FIGURA 3. Posquirúrgico inmediato de distracción osteogénica mandibular



reposicionar al paciente y corroborar el sellado de la máscara facial. De ser necesario, se debe realizar el sellado con 2 manos y tracción mandibular (requiere 2 operadores) y evaluar la necesidad de la ML. La intubación debe ser realizada por el operador más experimentado y nunca superar los 2 intentos por operador, con un máximo de 4 intentos totales. De esta manera, se evitará transformar una vía aérea que “puedo ventilar, no puedo intubar” en “no puedo intubar, no puedo ventilar”. Lo más importante es mantener una ventilación adecuada.

En nuestro caso, se utiliza la opción de la ML como una forma de estabilización de la vía aérea y es en este punto donde se desea poner énfasis: la utilización de ML ante un RN con anomalías craneofaciales debería ser la primera opción para estabilizar la vía aérea en lugar del IET. Su colocación es simple, permite asegurar la vía aérea y esperar a un especialista.⁹ Se cree que su falta de uso está relacionada con no tener este recurso disponible, pero también en el común de pensar que la IET es superior a la ML en la estabilización de la vía aérea a pesar de la recomendación de la Sociedad Argentina de Pediatría y de la Academia Americana de Pediatría en el manejo de la VAD.

4. Ante la sospecha o el reconocimiento de una VAD, es importante poder contar con un endoscopista respiratorio presente en el nacimiento o de rápido acceso de ser requerida una IET con fibra óptica o traqueotomía de urgencia.^{8,10}

Respecto al ODM realizado a los 9 días de vida, no está exento de complicaciones, pero tiene justificación. Una revisión sistemática realizada por Verlinden et al., resume la incidencia de diversas complicaciones, que incluyen infección (el 6,0 %), parálisis del nervio facial (el 1,8 %), lesión del nervio alveolar inferior (el 1,9 %) y problemas relacionados con el dispositivo (el 7,3 %).¹¹

Una de las complicaciones más graves es la anquilosis y la degeneración ósea de la articulación temporomandibular (ATM). Se ha encontrado que la tasa de anquilosis de la ATM varía de manera predecible con diversos factores, incluido el síndrome causante (STC, Goldenhar, Nager, Stickler, etc.), el uso de dispositivos de descarga condilar y la edad. Aunque la correlación exacta entre la patología posoperatoria de la ATM y la edad del paciente sigue siendo debatida, alguna evidencia sugiere

que el riesgo de anquilosis de la ATM y otras complicaciones aumenta con la edad.¹²⁻¹⁴

La característica anatómica única de la vía respiratoria superior de los neonatos, a veces, dificulta la laringoscopia y la intubación. La presencia de anomalías se suma a esta dificultad. En todos los casos de VAD, es obligatorio preservar la respiración espontánea mientras se asegura la vía aérea. La intubación con fibra óptica es la opción ideal, pero el problema, en nuestro país, es su disponibilidad limitada. La ML es la alternativa por excelencia en RN que presentan dificultad para la ventilación, principalmente, en los que se observan malformaciones craneofaciales. ■

REFERENCIAS

1. McCarthy JG. The role of distraction osteogenesis in the reconstruction of the mandible in unilateral craniofacial microsomia. *Clin Plast Surg.* 1994; 2(4):625-31.
2. Scolozzi P, Herzog G, Jaques B. Simultaneous maxillo-mandibular distraction osteogenesis in hemifacial microsomia: a new technique using two distractors. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117(5):1530-41.
3. Al-Mahdi AH, Al-Hasnawi SN, Al-Jumaily HA. Changes in soft tissue measurements after mandibular distraction osteogenesis. *J Craniofac Surg.* 2016; 27(7):e702-7.
4. Monasterio FO, Molina F, Andrade L, Rodríguez C, et al. Simultaneous mandibular and maxillary distraction in hemifacial microsomia in adults: avoiding occlusal disasters. *Plast Reconstr Surg.* 1997; 100(4):852-61.
5. Caluseriu O, Lowry BR, McLeod R, Lamont R, et al. The Hutterite variant of Treacher Collins syndrome: a 28-year-old story solved. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A(11):2855-9.
6. Johansen LC, Mupanemunda RH, Danha RF. Managing the newborn infant with a difficult airway. *Infant.* 2012; 8(4):116-9.
7. Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Manual de Reanimación Cardiopulmonar Neonatal. 2ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2016.
8. Trevisanuto D, Micaglio M, Pitton M, et al. Laryngeal mask airway: is the management of neonates requiring positive pressure ventilation at birth changing? *Resuscitation.* 2004; 62(2):151-7.
9. Berazategui JP, Aguilar A, Escobedo M, Dannaway D, et al. Risk factors for advanced resuscitation in term and near-term infants: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017; 102(1):F44-50.
10. O'Shea J, Thio M, Kamlin CO, McGrory L, et al. Videolaryngoscopy to Teach Neonatal Intubation: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2015; 136(5):912-9.
11. Verlinden CR, Van de Vijfeijken SE, Jansma EP, Becking AG, et al. Complications of mandibular distraction osteogenesis for congenital deformities: a systematic review of the literature and proposal of a new classification for complications. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 44(1):37-43.
12. Sesenna E, Magri AS, Magnani C, et al. Mandibular distraction in neonates: indications, technique, results. *Ital J Pediatr.* 2012; 38:7.
13. Gerbino G, Bianchi FA, Verzé L, Ramieri G. Unilateral mandibular hypoplasia in adult patients: distraction osteogenesis and conventional osteotomies in a standardized sequence. *J Craniofac Surg.* 2014; 25(6):1959-66.
14. Kelley P, Mata C, DaSilveira A. Chronic temporomandibular joint dislocation by mandibular distraction in a patient with Melnick-Needles syndrome. *J Craniofac Surg.* 2010; 21(1):174-6.

Raquitismo vinculado al uso de fórmulas elementales: Reporte de caso

Rickets associated to the use of elemental formula: A case report

Dr. Sebastián Castro^a, Dr. Carlos Velasco Suárez^b, Dra. Ana Vieites^a, Dr. Ignacio Bergadá^a y Dr. Hamilton Cassinelli^a

RESUMEN

El raquitismo afecta la diferenciación y mineralización del cartílago de crecimiento como consecuencia, en última instancia, de una alteración en los niveles de fósforo y/o calcio. El secundario a la deficiencia de vitamina D es la forma más frecuente (raquitismo carencial). Las manifestaciones clínicas durante los primeros años de vida suelen comprometer en forma más marcada las epífisis de los huesos.

Se describe el caso de un lactante de 8 meses con diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca que presentó múltiples fracturas patológicas mientras se encontraba bajo tratamiento con fórmulas lácteas a base de aminoácidos. Se efectuó el diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico por deficiencia de fósforo y, tras 3 meses de tratamiento con sales de fosfato, calcio, calcitriol, el abandono paulatino de la leche elemental y el descenso gradual de la medicación antiácida, el paciente evolucionó con curación clínico-radiológica del cuadro.

Palabras clave: raquitismo hipofosfatémico, dieta elemental, hipersensibilidad a la leche, pediatría.

ABSTRACT

The rickets is a disease that affects the differentiation and mineralization of the growth cartilage, as an ultimate consequence of a balance loss in calcium and phosphate levels. Vitamin D deficiency is the most common cause of the rickets (nutritional rickets). Its clinical manifestation during the first years of life involves long bones epiphysis in a more severe way. We report an 8-month-old infant who was diagnosed with cow's milk protein allergy and suffered from multiple fractures while receiving elemental formula as part of his treatment. The final etiology was hypophosphatemic rickets secondary to phosphate deficiency, and after 3 months of phosphate, calcium and calcitriol supplementation, in addition to the gradually reduction of the proportion of elemental formula intake and the decline of the antacid doses, clinical and radiological heal was achieved.

- Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Fundación de Endocrinología Infantil (FEI), División de Endocrinología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Hospital Alemán, Consultorios Pediátricos, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Sebastián Castro: scastro@cedie.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-6-2020

Aceptado: 27-8-2020

Key words: hypophosphatemic rickets, elemental diet, milk hypersensitivity, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e49>

Cómo citar: Castro S, Velasco Suárez, Vieites A, Bergadá I, Cassinelli H. Raquitismo vinculado al uso de fórmulas elementales: Reporte de caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e49-e53.

GLOSARIO

APLV: alergia a la proteína de la leche de vaca.

Ca: calcio.

FAL: fosfatasa alcalina.

FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23.

FIV: fertilización *in vitro*.

HLX: raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante ligado al X.

IBP: inhibidores de la bomba de protones.

Mg: magnesio.

Na: sodio.

P: fósforo.

RGE: reflujo gastroesofágico.

RNPT: recién nacido pretérmino.

RTP: reabsorción tubular de fósforo.

VR: valor de referencia.

INTRODUCCIÓN

El equilibrio entre las concentraciones de calcio y fósforo es vital para diversos procesos y se alcanza gracias a un sistema complejo que involucra diversos órganos.¹ Ante una disminución de la calcemia, las glándulas paratiroides secretan parathormona, que actúa a través de dos efectores principales. El primero de ellos, los riñones, donde promueve la reabsorción tubular de calcio, a la vez que inhibe la reabsorción tubular de fosfato. El segundo de los efectores, el hueso, por medio de los osteoclastos, responde al descenso de la calcemia a través de un aumento de la resorción ósea.^{1,2}

El pilar restante lo constituye la vitamina D. Sufre dos hidroxilaciones sucesivas para convertirse en la hormona biológicamente activa. La primera la realiza la 25-hidroxilasa hepática, y

la segunda, la 1- α -hidroxilasa renal, que cataliza la conversión final a 1,25-dihidroxit vitamina D o calcitriol. Esta última hormona promueve un incremento de la absorción intestinal de calcio y fósforo.¹

Otra hormona de conocimiento más reciente es el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). Se secreta cuando existe hiperfosfatemia y actúa por medio de la inhibición de los cotransportadores Na/P renales, lo que promueve la fosfaturia. En caso de mutaciones del gen *PHEX*, el FGF-23 aumenta y produce pérdida renal de fosfato con el consiguiente raquitismo hipofosfatémico. Las mutaciones que afectan al gen *PHEX* constituyen la forma genética más frecuente de raquitismo hipofosfatémico y se heredan en forma dominante ligadas al cromosoma X (HLX).^{1,2}

El objetivo principal de esta comunicación es describir la presentación clínica de una forma de raquitismo hipofosfatémico de origen carencial y vinculado, en primera instancia, al uso de fórmulas de leche a base de aminoácidos.

FIGURA 1. Radiografía basal del miembro superior izquierdo



Las flechas negras señalan las fracturas. Las flechas blancas muestran los principales signos de raquitismo: metáfisis en copa de champagne, bordes irregulares, ensanchamiento metafisario.

CASO CLÍNICO

Un lactante varón de 8 meses fue derivado para la evaluación endocrinológica por presentar fracturas en distintos estadios evolutivos. Se trataba de un paciente recién nacido pretérmino (RNPT), de 36 semanas de edad gestacional, con peso y talla adecuados al nacer (percentil 3-10), concebido por técnicas de fertilización *in vitro* (FIV), que dieron lugar a un embarazo gemelar. Ambos padres eran sanos y tenían otro hijo de 8 años, sano.

Contaba con el diagnóstico de alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) desde el mes de vida, alimentado, hasta ese entonces, con pecho materno. Por la persistencia de cólicos y de reflujo gastroesofágico (RGE) tras la exclusión de lácteos en la dieta materna, al segundo mes de vida, se cambió la alimentación a Nutramigen® (leche con hidrolizado proteico extenso). Por no percibir mejoría, se indicó una leche a base de aminoácidos, AminoMed®.

A los 4 meses, se realizó una pHmetría, que resultó patológica, por lo que inició el tratamiento con esomeprazol (inhibidor de la bomba de protones -IBP-). Por la regular respuesta clínica, se agregó ranitidina (bloqueante H₂) e hidróxido de Mg (antiácido), a los 6 y a los 8 meses,

FIGURA 2. Radiografía de los miembros inferiores basal (frente)



Signos francos de raquitismo en ambos miembros inferiores (flechas blancas). Nótese la marcada radiolucidez con predominio en la diáfisis de la tibia izquierda.

respectivamente. Presentó un episodio de llanto de difícil consuelo, que motivó la realización de una radiografía del miembro superior izquierdo, en la que se observó una fractura aguda en el húmero y dos adicionales, una en el radio y otra en el cúbito ya consolidadas. La radiografía del miembro superior contralateral evidenció una fractura consolidada en el cúbito. Con la sospecha de maltrato, se decidió su internación y evaluación por un endocrinólogo infantil.

Pese a los cambios en la alimentación y al tratamiento del RGE, a los 8 meses, su peso estaba en el percentil 25, y su talla, en el percentil 10. Presentaba una fontanela anterior amplia, suturas abiertas, rosario costal, ensanchamiento metafisario leve, ausencia de dentición primaria y escleras blancas. Los signos clínicos motivaron el primer estudio de laboratorio hasta ese momento. Se constató Ca: 9,9 mg/dl (valor de referencia -VR-: 8,8-10,8); fósforo: 3,2 mg/dl (VR: 3,3-5,3); Mg: 2,5 mg/dl (VR: 1,7-2,2); fosfatasa alcalina (FAL): 937 UI/l (VR: 122-469); 25-OH vitamina D: 26 ng/dl (VR: > 20); 1,25-dihidroxitamina D: 35 pg/ml (VR: 18-60); índice calciuria/creatininuria: 0,02; reabsorción tubular de fósforo (RTP): el 99 % (VR: \geq 85 %); y parathormona: resultado no disponible. Se recuperaron las radiografías realizadas previamente y se encontraron signos claros de raquitismo (Figuras 1 y 2).

Tanto el valor de FGF-23 (40 pg/ml. VR: 0-134 pg/ml) como el estudio molecular del gen *PHEX* fueron normales. Se descartó el HLX como etiología. El diagnóstico fue raquitismo carencial por déficit de fósforo e inició el tratamiento con sales de fosfato, calcio elemental y calcitriol. A su vez, comenzó la reexposición a los lácteos y el descenso de la medicación antiácida.

Los aportes de calcio y vitamina D exclusivamente por medio de la leche Aminomed® fueron 300 mg/día y 6,5 ug/día, respectivamente, más los correspondientes a la alimentación complementaria. Los requerimientos diarios para prevenir el raquitismo son 260 mg/día de calcio y 10 ug/día de vitamina D para niños de 6 a 12 meses.³

El análisis de laboratorio al mes de haberse instaurado el tratamiento mostró la normalización de todos los parámetros -Ca: 9,3 mg/dl (VR: 8,8-10,8); fósforo: 4,6 mg/dl (VR: 3,3-5,3); Mg: 1,9 mg/dl (VR: 1,7-2,2); parathormona: 50 pg/ml (VR: < 70); y FAL: 212 UI/l (VR: 122-469)-.

Tras tres meses de tratamiento, las curvas de peso y talla mostraron una aceleración del

crecimiento, un tanto más marcada para el peso, aunque sin cambios en los percentilos respectivos. Desde el aspecto gastrointestinal, recibía la mayor proporción de lácteos, como leche de continuación, y había logrado suspender la ranitidina y el hidróxido de Mg²⁺ con buena tolerancia. Las radiografías de los 4 miembros mostraron la curación radiológica del cuadro (Figura 3).

En forma retrospectiva, se estudió a la hermana gemela, quien no tenía historia de fracturas. Había nacido con peso y talla en el percentil 10, y tenía los mismos antecedentes gastrointestinales que el hermano. A los 8 meses, contaba con una antropometría normal y el perfil fosfocálcico de Ca: 9,5 mg/dl (VR: 8,8-10,8); fósforo: 4,3 mg/dl (VR: 3,3-5,3); Mg: 2,3 mg/dl (VR: 1,7-2,2); 25-OH vitamina D: 23,7 ng/dl (VR: > 20); parathormona: 278 pg/ml (VR: < 70); y FAL: 357 UI/l (VR: 122-469).

Las radiografías de los cuatro miembros mostraban signos francos de raquitismo en ausencia de fracturas. Con un nivel de parathormona marcadamente patológico, asociado a una fosfatemia y concentración

FIGURA 3. Radiografía del miembro superior izquierdo a 3 meses de tratamiento



Se observan, tanto en el radio como en el cúbito, epífisis normales (flechas blancas). Curación radiológica.

de 25-OH vitamina D normales, se hizo el diagnóstico de raquitismo carencial secundario a déficit de calcio. Inició el tratamiento con calcio elemental. La evolución mostró buena tolerancia a la reexposición a los lácteos; suspendió toda medicación antiácida y, a los 3 meses del tratamiento, alcanzó la curación radiológica (*Figura 4*).

DISCUSIÓN

Las formas carenciales del raquitismo encuentran en el déficit de 25-OH vitamina D la entidad más frecuente y paradigmática. Se considera la carencia aislada de fósforo o calcio una rareza en niños sin comorbilidades graves.^{1,3} La segunda causa más frecuente de raquitismo en pediatría es el HLX, que es, a su vez, la primera causa de origen genético.¹ El diagnóstico de raquitismo se basa en los antecedentes, la historia clínica, el análisis de laboratorio, pero se confirma siempre con la radiología.³

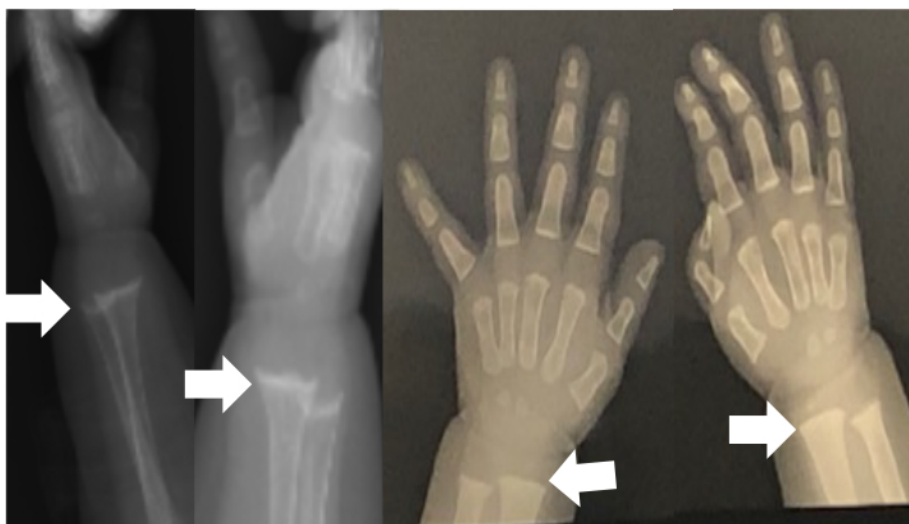
Existe un número creciente de publicaciones que describen casos de raquitismo hipofosfatémico vinculados al uso de leches elementales. El reporte más antiguo y con mayor casuística es el de González-Ballesteros y col. (2017) con 51 casos reportados.⁴ Tanto este como los siguientes artículos de la literatura se basan en pacientes crónicamente enfermos. Otra característica común en las series publicadas es el uso de Neocate® en todos los casos reportados.⁴⁻⁶

Por medio de esta comunicación, además de acrecentar el reporte de niños tratados con leches hipoalergénicas que desarrollan raquitismo, se informan aspectos que, según nuestro conocimiento, no fueron descritos previamente: el desarrollo de raquitismo hipofosfatémico en un niño tratado con una marca comercial distinta a Neocate® (Aminomed®), el desarrollo de formas de raquitismo diferentes (fosfopénico y calciopénico) en dos niños con iguales antecedentes perinatales y personales, y la factibilidad de su presentación en niños sin un grado extremo de comorbilidades, como los casos publicados hasta la fecha.

Considerando que el aporte de calcio y fósforo entre las distintas marcas comerciales de fórmulas elementales es similar (Neocate Gold®: carbonato de calcio + citrato tricálcico + fosfato tricálcico + fosfato dicálcico; 77 mg Ca/100 ml y 55 mg P/100 ml. Aminomed®: fosfato tricálcico + fosfato dicálcico; 64 mg Ca/100 ml y 35 mg P/100 ml), se plantea la posibilidad de una absorción desigual entre las distintas sales de fosfato contenidas en las fórmulas lácteas o la necesidad de un medio ácido como facilitador de su absorción, neutralizado por el uso de IBP/bloqueantes H₂.⁶

Se requieren estudios que aporten evidencia de mayor calidad a fin de establecer una relación causal entre las fórmulas hipoalergénicas y el raquitismo, y, en una segunda etapa, determinar lineamientos que sirvan para el monitoreo de

FIGURA 4. *Hermana del caso índice. Radiografía de los miembros superiores*



Nótese los signos de raquitismo en las radiografías basales (izquierda) y su resolución a los 3 meses de tratamiento: curación radiológica (derecha).

los niños que usan fórmulas elementales. El conocimiento médico de esta nueva probable etiología de raquitismo podría evitar errores diagnósticos, que incluyen aquellos con implicancia médico-legal, como la sospecha de maltrato infantil.⁷ ■

REFERENCIAS

1. Allgrove J. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. *Endocr Dev Basel Karger*. 2009; 16:115-56.
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur S, et al. A clinician's guide to x-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(7):1381-8.
3. Munns C, Shaw N, Kiely M, Specker BL, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(2):394-415.
4. González-Ballesteros L, Ma NS, Gordon RJ, Ward L, et al. Unexpected widespread hypophosphatemia and bone disease associated with elemental formula use in infants and children. *Bone*. 2017; 97:287-92.
5. Uday S, Saka S, Davies JH, Randel T, et al. Elemental formula associated hypophosphatemic rickets. *Clin Nutr*. 2019; 38(5):2246-50.
6. Akhtar Ali S, Mathalikunnel A, Bhardwaj V, Braskett M, et al. Nutritional hypophosphatemic rickets secondary to Neocate® use. *Osteoporos Int*. 2019; 30(9):1887-91.
7. Abulebda K, Abu-Sultaneh S, Lutfi R. It is not always child abuse: multiple fractures due to hypophosphatemic rickets associated with elemental formula use. *Clin Case Rep*. 2017; 5(8):1348-51.

Mioclonía palatina esencial. Reporte de un caso pediátrico

Essential palatal myoclonus. A pediatric case report

Dra. Roxana Spini^a, Dra. Daniela Cohen^a, Dra. Marian Juchli^a y Dra. Lilian Ibarra^(+b)

RESUMEN

La mioclonía palatina esencial es una entidad otoneurológica rara. Se caracteriza por movimientos involuntarios de los músculos del paladar blando que causan un *tinnitus* objetivo. La mioclonía del paladar se clasifica en dos tipos: secundaria y primaria (mioclonía palatina esencial); esta última es más frecuente en pediatría. La tomografía computada y la resonancia magnética de cerebro normal orientan al diagnóstico. La mioclonía palatina esencial, generalmente, se resuelve en forma espontánea.

Se presenta a una paciente de 8 años de edad con un "clic" rápido en forma rítmica en su boca que cedía en forma espontánea.

Palabras clave: mioclonía palatina, mioclonía esencial, acúfeno, pediatría.

ABSTRACT

Essential palatal myoclonus is a rare neurological disorder characterized by involuntary movements of the soft palate musculature causing objective-clicking tinnitus. The palatal myoclonus is classified in two forms, secondary and essential palatal myoclonus. Primary (essential) palatal myoclonus is the most common type in childhood. Normal computed tomography and magnetic resonance guide the diagnosis. Spontaneous resolution usually occurs in the essential type of palatal myoclonus.

In this report, we present an 8-year-old child making rhythmic, rapid clicking noises from her throat with spontaneous resolution.

Key words: palatal myoclonus, essential tremor, tinnitus, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e54>

Cómo citar: Spini R, Cohen D, Juchli M, Ibarra L. Mioclonía palatina esencial. Reporte de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e54-e57.

INTRODUCCIÓN

La mioclonía palatina esencial (MPE) es una entidad rara. Generalmente, se acompaña con *tinnitus* objetivo.¹ Existen muy pocos casos reportados tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos.

La mioclonía palatina puede ser de origen secundario (isquemia cerebral, traumática, tumoral, infecciosa o desmielinizante) o de origen primario (idiopático o esencial). La mioclonía palatina secundaria es más frecuente que la primaria.¹ La MPE es más común en la edad pediátrica.^{2,3} Generalmente, presenta resolución espontánea. El objetivo es presentar un caso clínico de MPE en una niña de 8 años y conocer los diagnósticos diferenciales y su tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente de 8 años, de sexo femenino, previamente sana, sin antecedentes perinatólogicos ni personales de importancia. Consultó al Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Niños Pedro de Elizalde por un "ruido en la boca" de 48 horas de evolución. La niña refirió un ruido tipo "clic" que provenía de la boca, que lo escuchaba ella y su familia. Lo caracterizaba como ruido molesto porque no cedía en ningún momento, ni siquiera en el sueño.

Se encontraba en buen estado general, afebril. Al momento del examen físico, en las fauces, se visualizaron contracciones espasmódicas del velo del paladar en forma rítmica permanentemente y bilateral (ver *vídeo* en: <https://www.youtube.com/watch?v=z8b1sgUEwds>). No se observó asimetría del paladar (*Figura 1*). En la otoscopia, presentó oídos ventilados. La paciente no tenía ningún otro síntoma asociado. Negaba dificultad para tragar y sialorrea. Fue evaluada por el Servicio de Foniatría, quienes descartaron alteraciones en el primero y segundo tiempo de la deglución.

Se realizó una interconsulta con Neurología y, en conjunto, se decidió su internación para estudio. Durante la evolución, se realizó una tomografía del macizo cráneo-facial, que mostró hipertrofia de la mucosa del seno maxilar izquierdo (hallazgo), y de cerebro con contraste,

a. División de Otorrinolaringología.

b. División de Neurología.

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

Correspondencia:

Dra. Roxana Spini: spiniroxana@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-6-2020

Aceptado: 9-9-2020

que se informó como normal (Figura 2). Se realizó una resonancia magnética de cerebro y tronco de encéfalo con gadolinio y un electroencefalograma, cuyos resultados fueron normales. Se descartó, de esta forma, la patología orgánica de cerebro y tronco de encéfalo, así como un proceso convulsivo.

Al quinto día de internación, el movimiento paroxístico del paladar cedió en forma espontánea, y se otorgó el egreso hospitalario asumiendo el cuadro como una MPE. Volvió a tener el episodio dos meses después con una duración de un día, que cedió espontáneamente. En la actualidad, se encuentra libre de episodios luego de dos años del primer evento.

DISCUSIÓN

El “temblor del paladar” o también llamado MPE es un trastorno neurootológico.¹ Es una

rara alteración del movimiento segmentario caracterizada por espasmos rítmicos simétricos de los músculos del paladar blando sin lesiones cerebelosas o del tronco encefálico.^{1,4}

Goltz y cols., plantean que existe una activación neuronal bilateral del putamen de causa incierta.⁵ El músculo implicado es el tensor del velo del paladar que, al contraerse, genera la apertura forzada de la trompa de Eustaquio, que ocasiona el *tinnitus*.¹

En esta entidad, se producen movimientos simétricos entre 100 y 150 veces por minuto, que persisten durante el sueño. El paciente refiere, clínicamente, la presencia de un “clic” en el oído, entre 1 y 2 “clics” por segundo, que se vuelve un ruido molesto y discapacitante. Este puede ser percibido por el examinador como un acúfeno o *tinnitus* objetivo. La causa de estos acúfenos no se conoce, pero es más frecuentemente observada en la MPE.⁶

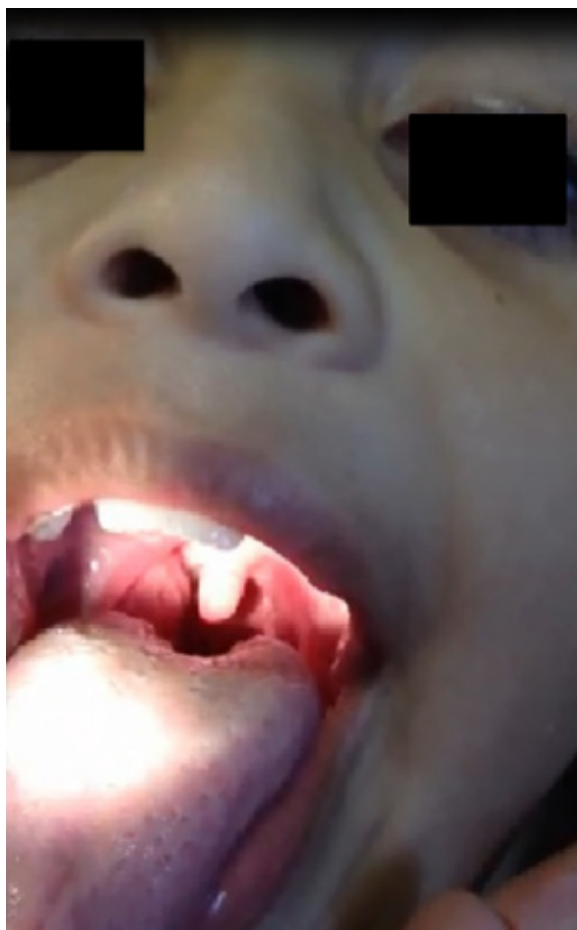
Como diagnóstico diferencial, se debe tener en cuenta la mioclonía palatina secundaria, en la que el músculo implicado es el elevador del velo. Presenta participación ocasional de los músculos del ojo o de la faringe. El *tinnitus* está ausente. Generalmente, las contracciones musculares son continuas, involuntarias y de por vida. El diagnóstico de la MPE se realiza por descarte.

También debe tenerse en cuenta la mioclonía del oído medio, que se caracteriza por *tinnitus* objetivo uni- o bilateral. No hay afectación del paladar. El músculo afectado, en estos casos, es el músculo tensor del martillo o el músculo estapedial.⁷

La tomografía con contraste y la resonancia magnética del cerebro y el electroencefalograma son normales en la MPE. En cambio, en la forma secundaria, aparecen lesiones cerebrales por una variedad de etiologías, tales como infecciones, vasculitis, enfermedades desmielinizantes, lesión cerebral traumática o accidente cerebrovascular.

La MPE se puede subdividir en voluntaria (a veces, llamada psicógena)³ o involuntaria. El tratamiento de la MPE voluntaria consiste en la administración de placebo junto con psicoterapia.¹ En el caso de la MPE involuntaria, se basa en la psicoprofilaxis y fármacos, como ácido valproico, carbamazepina o clonazepam.⁸ La inyección de toxina botulínica en la inserción del elevador y/o tensor de músculos palatinos ha sido implementada en algunos casos^{9,10} con resultados satisfactorios porque cedió la mioclonía del paladar, pero, en ambos casos, tuvieron consecuencias por la generación de un

FIGURA 1. Examen de fauces simétrica



La foto fue tomada mientras las contracciones rítmicas continuaban en forma permanente.

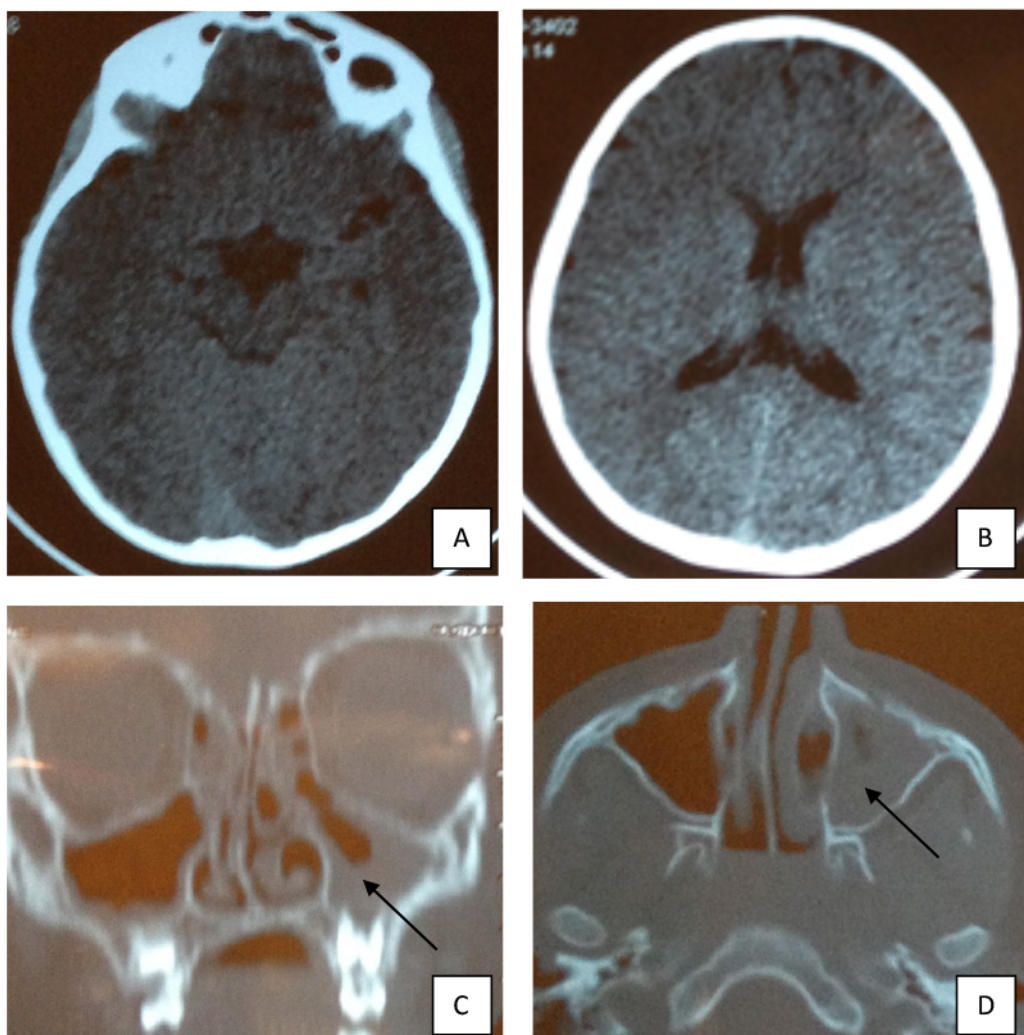
velo insuficiente mientras duró el efecto de la toxina. A pesar de esto, Wan y col., consideraron el tratamiento con toxina botulínica como segura y efectiva.¹⁰

Si bien existen varios casos reportados de MPE en pediatría, no hay estadística publicada de su frecuencia. Se considera importante realizar el diagnóstico diferencial con mioclonía secundaria y conocer el manejo multidisciplinario de ambas patologías. La MPE presenta *tinnitus* objetivo sin lesiones cerebrales y, generalmente, es de resolución espontánea. En cambio, la mioclonía palatina secundaria presenta lesión cerebral sin *tinnitus* y es persistente y de por vida. ■

REFERENCIAS

1. Schwartz R, Bahadori R, Myseros J. Loud Clicking Sounds Associated With Rapid Soft Palate Muscle Contractions. *Pediatr Emer Care.* 2012; 28(2):158-9.
2. Campistol-Plana J, Majumdar A, Fernández-Álvarez E. Palatal tremor in childhood: clinical and therapeutic considerations. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48(12):982-4.
3. Margari F, Giannella G, Lecce PA, Fanizzi P, et al. A childhood case of symptomatic essential palatal tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011; 7:223-7.
4. De Régloix SB, Marhic A, Pons Y. An Unusual Cause of Tinnitus: Essential Palatal Myoclonus. *JR Army Med Corps.* 2017; 163(3):e1.
5. Golz A, Fradis M, Netzer A, Ridder G, et al. Bilateral Tinnitus due to Middle-Ear Myoclonus. *Int Tinnitus J.* 2003; 9(1):52-5.
6. Saeed R, Mohammed Z. Essential rhythmic palatal myoclonus in a 51-year-old man. *Oxf Med Case Reports.* 2016; 2016(8): omw056.

FIGURA 2. Tomografía computada de cerebro



A y B. Cortes axiales: normales.

C y D. Cortes axiales del macizo cráneo-facial: hipertrofia de la mucosa del seno maxilar izquierdo (flechas).

7. Conill Tobías N, De Paula Vernetta C, García Callejo F, et al. Mioclonía palatal como causa de acúfeno objetivo. Uso de toxina botulínica: a propósito de un caso. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012; 63(5):391-2.
8. Wan TK, Chen J T, Wang PC. EMG-guided salpingopharyngeus Botox® injection for palatal myoclonus. *B-ENT.* 2013; 9(1):67-9.
9. Haller S, Winkler DT, Gobbi C, Lyrer P, et al. Prominent Activation of the Putamen during Essential Palatal Tremor: A Functional MR Imaging Case Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27(6):1272-4.
10. Scozzafava J, Yager J. Essential Palatal Myoclonus. Images in Clinical Medicine. *N Engl J Med.* 2010; 362(21):e64.

Detección de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo en un paciente pediátrico. Reporte de un caso

SARS-CoV-2 Detection in cerebrospinal fluid in a pediatric patient. Case report

Dra. Paloma Franco^a, Dra. Yanina Bellesi^a, Dra. Eliana Nocent^a, Dra. Agustina Strappa^a y Dra. María L. Galeano^a
Colaboradores: Dra. Agustina Sbruzzi^a y Dr. Mariano Ibarra^a

RESUMEN

El virus SARS-CoV-2, responsable de la pandemia de COVID-19, es un agente infeccioso emergente. El conocimiento tanto de sus mecanismos de infectividad como de las posibles complicaciones y tratamientos específicos es motivo de constante investigación.

Para comprender la afectación del sistema nervioso central en los niños, se estudia el comportamiento de este germen basándose en las propiedades neuroinvasivas de ciertos virus respiratorios, el daño neurológico causado por otros coronavirus y las manifestaciones clínicas en adultos con COVID-19.

Se describe el caso clínico de un paciente de 2 meses de edad que consultó por un cuadro febril sin foco con detección de SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en secreciones nasofaríngeas y el líquido cefalorraquídeo. Presentó buena evolución, con resolución de la fiebre y sin compromiso ni manifestaciones neurológicas.

Palabras clave: coronavirus, COVID-19, líquido cefalorraquídeo, pediatría, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus, responsible for the COVID-19 pandemic, is an emerging infectious agent. The knowledge of both its infectivity mechanisms and the possible complications and specific treatments is the subject of constant research. To understand the involvement of the central nervous system in children, the behavior of this germ is studied based on the neuroinvasive properties of certain respiratory viruses, the neurological damage caused by other coronaviruses, and the clinical manifestations in adults with COVID-19.

We describe the clinical case of a 2-month-old patient who consulted for fever without a focus with detection of SARS-CoV-2 by reverse transcription polymerase chain reaction in nasopharyngeal secretions and cerebrospinal fluid. The infant presented good evolution, with resolution of the fever and without compromise or neurological manifestations.

Key words: coronavirus, COVID-19, cerebrospinal fluid, pediatrics, SARS-CoV-2.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e58>

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

Correspondencia:

Dra. Paloma Franco: palomafanco90@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-7-2020

Aceptado: 1-9-2020

Cómo citar: Franco P, Bellesi Y, Nocent E, Strappa A, Galeano ML. Detección de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo en un paciente pediátrico. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e58-e60.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se registró un brote infeccioso local en la ciudad de Wuhan (China) de un nuevo virus, de la familia *Coronaviridae*, denominado coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés). La enfermedad, *coronavirus disease 2019* (COVID-19), fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia.

Por ser un agente infeccioso emergente, gran parte de sus mecanismos de infectividad se encuentran en estudio, así como las posibles complicaciones y tratamientos específicos. La hipótesis sobre las propiedades de neuroinvasión y neurovirulencia del SARS-CoV-2 se basa en la afectación del sistema nervioso central (SNC) por determinados virus respiratorios (neurotropismo), evidencia de daño neurológico asociado a coronavirus en otras especies, existencia de complicaciones neurológicas ocasionadas por distintos tipos de coronavirus y la presencia de manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19.¹ El objetivo de este reporte es describir el caso clínico de un paciente con detección de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

REPORTE DE CASO

Paciente de 2 meses de edad, previamente sano, nacido de término y con alto peso, con vacunas incompletas referidas, sin otros antecedentes personales de relevancia, que consultó en la guardia de un hospital pediátrico en mayo de 2020 por presentar registros febriles asociados a episodios aislados de tos, según la referencia materna. Por habitar en una zona de transmisión local de SARS-CoV-2 e indicar clínica compatible, se interpretó el caso como sospechoso de infección por SARS-CoV-2, acorde

a la definición del Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires de mayo de 2020. Siguiendo el protocolo vigente, se realizó el hisopado nasofaríngeo y se internó para el aislamiento.²

Al ingresar en la sala de internación, el paciente se encontraba en buen estado general, afebril y sin signos de un foco infeccioso evidente al momento del examen físico. Por la edad del lactante, con riesgo de una posible infección bacteriana grave (IBG) y por no encontrar signos clínicos de jerarquía, se interpretó el cuadro como un síndrome febril sin foco, en adición a la sospecha de infección por SARS-CoV-2.

En consonancia con el algoritmo propuesto por la Sociedad Argentina de Pediatría,³ se solicitaron los siguientes estudios complementarios de inicio: hemograma (recuento de leucocitos: 3500/mm³ -neutrófilos: el 26 %; linfocitos: el 45 %-; hematocrito: el 24 %; hemoglobina: 8,5 mg/dl; volumen corpuscular medio -VCM-: 84; concentración de hemoglobina corpuscular media -CHCM-: 34; plaquetas: 238 000/mm³); proteína C reactiva: 3,4 mg/dl; orina completa y urocultivo (sedimento urinario dentro de los parámetros normales); inmunofluorescencia indirecta (IFI) en secreciones nasofaríngeas y hemocultivos (dos muestras).

Se evidenció anemia normocítica normocromática y leucopenia, sin otros hallazgos significativos. Por presentar un recuento de glóbulos blancos inferior a 5000/mm³, se interpretó como análisis de laboratorio de alto riesgo de IBG y se decidió continuar el lineamiento diagnóstico tomando una muestra de LCR para el cultivo de gérmenes comunes y reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) para virus herpes simple (*herpes simple virus*; HSV, por sus siglas en inglés) 1 y 2, y enterovirus.

El estudio fisicoquímico del LCR se informó dentro de los parámetros normales (incolore, límpido, xantocrómico; proteínas: 0,29 g/l; glucosa: 58 mg/dl -control glucémico: 88 mg/dl; ácido láctico: 17mg/dl; elementos: 2). Se decidió iniciar el tratamiento empírico con ceftriaxona a razón de 100 mg/kg/día por el riesgo elevado de IBG.

A las 24 horas del ingreso hospitalario, se recibió el resultado de IFI en secreciones nasofaríngeas positivo para adenovirus, reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcription polymerase chain reaction*; *rt-PCR*, por sus siglas en inglés) en tiempo real

para SARS-CoV-2 en el hisopado nasofaríngeo detectable, urocultivo y hemocultivos negativos. Dado el contexto epidemiológico actual, se decidió solicitar la determinación de SARS-CoV-2 en el LCR, el cual se informó detectable, mientras que el cultivo de gérmenes comunes no pudo ser procesado por errores analíticos.

El paciente permaneció internado 10 días en sala general con aislamiento de contacto y transmisión por gota por ser menor de un año, sin presentar signos clínicos de infección respiratoria ni neurológica. Se otorgó el egreso hospitalario con seguimiento ambulatorio pediátrico y controles con el Servicio de Neurología.

DISCUSIÓN

Por ser un virus emergente, tanto la epidemiología como los mecanismos de virulencia y las manifestaciones clínicas del SARS-CoV-2 se encuentran actualmente en estudio. Una de las incógnitas por responder en este reporte se vincula con el significado del hallazgo del virus en el LCR de un paciente asintomático, los factores determinantes de desarrollo de la clínica neurológica y su implicancia en el seguimiento.

Se ha hallado la presencia del virus en múltiples líquidos corporales sin desarrollar sintomatología.⁴ El mecanismo descrito de ingreso del SARS-CoV-2 a las células es uniéndose al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II), el cual se encuentra presente en diversos tejidos, entre ellos, en el SNC (neurotropismo).

En los pacientes pediátricos, esta enzima es menos madura y tiene menor capacidad de unión al virus en comparación con la población adulta, lo cual puede ser una explicación de la baja expresión sintomática en los niños.⁵ En los adultos, se observó que los pacientes inmunocomprometidos y/o con otras comorbilidades tenían mayor riesgo de gravedad, de exacerbación de patologías de base y mayor morbimortalidad.^{6,7}

Las manifestaciones neurológicas descritas en pacientes pediátricos con encefalitis aguda por otros coronavirus incluían fiebre, cefalea, vómitos y convulsiones. En el LCR, el 45 % presentó pleocitosis y, en su mayoría, se halló glucorraquia y proteinorraquia normales.⁸ Sin embargo, en Wuhan, en enero-febrero de 2020, el 35 % de los niños fueron asintomáticos o presentaron únicamente síntomas de la vía aérea superior.⁹

Si bien es poco probable que los niños desarrollen presentaciones graves de infección

por SARS-CoV-2, también existen factores de riesgo que los hacen vulnerables respecto a la evolución y a las complicaciones. Se describió que aquellos con patología pulmonar o inmunocompromiso previo tenían mayor riesgo de morbimortalidad, y los pacientes con enfermedades neurológicas preexistentes tenían más riesgo de manifestaciones neurológicas por infección por coronavirus. Asimismo, se reportó la presencia de linfopenia como determinante de mal pronóstico¹⁰ y la hipoxia grave como factor de riesgo para encefalopatía.

Otro interrogante es si la coinfección SARS-CoV-2 con adenovirus puede representar un causante de riesgo para una mala evolución clínica. Se han descrito varios reportes de casos de coinfección con parainfluenza, influenza A y B, y virus sincicial respiratorio (VSR), sin presentar empeoramiento clínico respecto al descrito en la infección única por SARS-CoV-2.^{11,12}

Según lo reportado en varios artículos, los virus de la familia *Coronaviridae* tienen la capacidad de producir latencia en las células nerviosas y eludir la respuesta inmune.¹³ Apoya esta teoría la presencia del virus en células del SNC en necropsias. En un reporte de encefalitis en un niño inmunocomprometido, con detección de coronavirus en el hisopado nasofaríngeo, no así en el LCR, se demostró su presencia en la biopsia cerebral, asociado a atrofia del parénquima. Esto abre la discusión sobre el posible rédito de una punción lumbar de control para evaluar la negativización, más aún en un paciente asintomático.¹⁴

De los casos informados, la obtención de muestras de LCR se realizó solo en pacientes con clínica neurológica, motivo por el cual no hay evidencia suficiente para delinear un seguimiento en estas situaciones. No está descrita la punción lumbar de control ni la realización de neuroimágenes ante un paciente asintomático.

En el paciente aquí presentado, se consideró la posibilidad de que el resultado de *rt-PCR* para SARS-CoV-2 en el LCR haya sido un falso positivo. Como la especificidad de la mayoría de las pruebas *rt-PCR* es del 100 %, ¹⁵ se descartó la sospecha.

Como limitación en el análisis de este caso clínico, no fue posible constatar una coinfección en el SNC con bacterias por la falta de disponibilidad de cultivo de LCR ni realizar un análisis cuantitativo de la concentración del virus en el LCR. En conclusión, se describió el caso de un lactante sin manifestaciones neurológicas con

detección de SARS-CoV-2 en el LCR. Hasta el momento, la conducta por tomar con el paciente pediátrico asintomático no es concluyente con respecto al seguimiento y al control del neurodesarrollo, por lo que es necesario realizar estudios futuros que lo esclarezcan. ■

Agradecimientos

A los doctores Héctor Cairoli y Silvina Raiden.

REFERENCIAS

- Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020; 70(09):311-22.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Protocolo de manejo frente a casos sospechosos y confirmados de coronavirus (COVID-19). [Acceso: 6 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/id_0_-_protocolo_de_manejo_frente_a_casos_sospechosos_y_confirmados_de_covid-19_10_11.pdf.
- Bruno M, Ellis A. Consenso para el uso adecuado de antibióticos en el niño menor de 36 meses con fiebre sin foco de infección evidente. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(Supl 2):S27-37.
- Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, et al. SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swab specimens. *J Med Virol*. 2020; 92(9):1676-80.
- Wehl G, Laible M, Rauchenzauner M. Co-infection of SARS-CoV-2 and Influenza A in a Pediatric Patient in Germany. *Klin Padiatr*. 2020; 232(4):217-8.
- Condie LO. Neurotropic mechanisms in COVID-19 and their potential influence on neuropsychological outcomes in children. *Child Neuropsychol*. 2020; 26(5):577-96.
- Wilson MP, Jack AS. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in neurology and neurosurgery: A scoping review of the early literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 193:105866.
- Li Y, Li H, Fan R, Wen B, et al. Coronavirus Infections in the Central Nervous System and Respiratory Tract Show Distinct Features in Hospitalized Children. *Intervirology*. 2016; 59(3):163-9.
- 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.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020; 95(7):394-47.
- Rodriguez JA, Rubio-Gomez H, Roa AA, Miller N, et al. Co-Infection with SARS-CoV-2 and Parainfluenza in a young adult patient with pneumonia: Case Report. *IDCases*. 2020; 20:e00762.
- Cuadrado-Payán E, Montagud-Marrahi E, Torres-Elorza M, Bodro M, et al. SARS-CoV-2 and influenza virus coinfection. *Lancet*. 2020; 395(10236):e84.
- Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12:386.
- Nilsson A, Edner N, Albert J, Ternhag A. Fatal encephalitis associated with coronavirus OC43 in an immunocompromised child. *Infect Dis (Lond)*. 2020; 52(6):419-22.
- Sethuraman N, Jeremiah S, Ryo A. Interpretación de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2. *Intramed*. 2020 Mayo 13. [Acceso: 11 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenido/ver.asp?contenido=96110&pagina=1>.

Osteoma osteoide: causa poco frecuente de dolor crónico en la muñeca en una niña

Osteoid osteoma: unusual cause of chronic pain in the wrist in a child

Dra. Andrea Álvarez-Álvarez^a, Dra. Manuela Riera Campillo^b, Dra. Elena Reimunde Seoane^c,
Dra. Claudia Iñesta Mena^d y Dr. Carlos Pérez Méndez^a

RESUMEN

El osteoma osteoide es una lesión ósea benigna que, habitualmente, se acompaña de clínica típica caracterizada por dolor nocturno que mejora con antiinflamatorios no esteroideos. Aunque la presentación clínica es típica, con frecuencia, es común la demora diagnóstica, en especial, en los casos con localización atípica.

Se presenta el caso de una paciente de 10 años con dolor en la muñeca izquierda de dos años de evolución con diagnóstico de osteoma osteoide localizado en el hueso grande del carpo. La localización atípica de la lesión conllevó un retraso diagnóstico importante.

Palabras clave: osteoma osteoide, huesos del carpo, hueso grande del carpo, pediatría.

ABSTRACT

Osteoid osteoma is a benign bone lesion that is usually accompanied by a typical clinical condition characterized by night pain that improves with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Although the clinical presentation is frequently typical, diagnostic delay is common, especially in cases with an atypical location.

We report the case of a 10-year-old patient with left wrist pain of two years of evolution with diagnosis of osteoid osteoma located in capitate bone. The atypical location of the lesion led to a significant diagnostic delay.

Key words: osteoid osteoma, carpal bones, capitate bone, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e61>

Cómo citar: Álvarez-Álvarez A, Riera Campillo M, Reimunde Seoane E, Iñesta Mena C, Pérez Méndez C. Osteoma osteoide: causa poco frecuente de dolor crónico en la muñeca en una niña. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e61-e64.

- Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España.
- Servicio de Traumatología, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España.
- Servicio de Radiología, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España.
- Centro de Salud de Contrueces, Gijón, España.

Correspondencia:

Dra. Andrea Álvarez-Álvarez: alvarezandrea415@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 9-7-2020

Aceptado: 16-9-2020

INTRODUCCIÓN

El osteoma osteoide es una lesión osteoblástica benigna, descrito por primera vez por Jaffe en 1935. Afecta, con mayor frecuencia, a adolescentes y a adultos jóvenes, y tiene predilección por los huesos largos.¹ A pesar de que, por lo general, presenta un cuadro clínico fácilmente reconocible, caracterizado por dolor de predominio nocturno que mejora con antiinflamatorios no esteroideos, es frecuente la demora diagnóstica, en especial, en los casos en los que la localización es atípica, como los huesos del carpo.^{2,3}

CASO CLÍNICO

Niña de 10 años, previamente sana, remitida por dolor en la muñeca izquierda de dos años de evolución. El dolor, inicialmente leve e intermitente, había aumentado en intensidad en los últimos 10 meses. Lo localizaba en la cara palmar de la muñeca y se irradiaba al brazo. Era más intenso por la noche y mejoraba con antiinflamatorios no esteroideos. Coincidiendo con los episodios de dolor, observaban eritema y tumefacción de la muñeca. No se acompañaba de fiebre, síndrome general ni ningún otro síntoma. Sin antecedente traumático.

En la exploración física, se apreció dolor ante la palpación sobre la parte distal del músculo palmar mayor, así como con la flexión de la muñeca, que estaba ligeramente limitada. No se observaba edema ni cambios de coloración. Se realizó una radiografía simple (*Figura 1*), en la que se observó una lesión radiolúcida con margen escleroso en el hueso grande.

Se completó el estudio con una tomografía computarizada (TC) (*Figura 2*) y una resonancia magnética (RM) (*Figura 3*) de la muñeca, que mostraron una imagen lítica en el hueso grande, de 0,7 cm de diámetro máximo con borde escleroso, y con una zona central milimétrica de mayor captación tras la administración de contraste, junto con un intenso edema del resto del hueso. Las imágenes eran compatibles con el diagnóstico de osteoma osteoide. Dada su localización, se realizó legrado quirúrgico. La

biopsia confirmó el diagnóstico. Doce meses después, la niña está asintomática.

DISCUSIÓN

El osteoma osteoide representa el 5 % de todos los tumores óseos¹ y el 12 % de los tumores óseos benignos.² Es más frecuente en varones entre los 7 y los 25 años,² aunque ha sido descrito en lactantes y ancianos. Su localización más habitual es en la diáfisis de los huesos largos y más del 50 % se desarrollan en el fémur y la tibia;^{1,3,4} menos del 2 % afectan a los huesos del carpo.⁴ La mayoría presentan dolor crónico de predominio nocturno, que mejora con antiinflamatorios no esteroideos.^{1,2,5-8}

La radiografía simple muestra, típicamente, una imagen radiolúcida de morfología ovalada o redonda, de menos de 2 cm de diámetro, que representa el *nidus*, rodeada de una zona de esclerosis.^{3,6,7} Sin embargo, en una tercera parte de los casos, no es suficiente para el diagnóstico.

FIGURA 1. Lesión redondeada radiotransparente en el hueso grande de la mano izquierda con margen escleroso, sin aparente rotura de la cortical

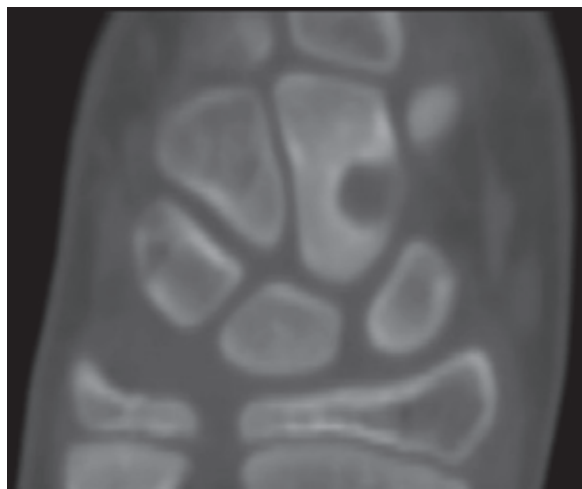


La TC es la prueba de imagen más útil para la caracterización del *nidus*, que aparece como una lesión redonda u ovalada, de baja atenuación, bien definida, con un área de mineralización en su interior, y rodeada de una zona de esclerosis que, cuando es muy intensa, puede enmascarar el *nidus*. En ocasiones, este aparece rodeado por surcos delgados serpenteantes en el hueso circundante, lo que se conoce como *vascular groove sign*, poco sensible pero muy específico.^{2,3} En la RM, el *nidus* presenta una intensidad de señal baja o intermedia en secuencias potenciadas en T1 y una intensidad de señal variable en secuencias potenciadas en T2. Suele observarse un importante edema óseo reactivo.^{2,3}

En general, la RM es inferior a la TC para el diagnóstico del osteoma osteoide y se han descrito hasta un 35 % de errores diagnósticos cuando se utiliza la RM como estudio primario, porque, en las lesiones pequeñas, el *nidus* y la corteza que lo rodea pueden tener una intensidad de señal similar.³ La RM es menos específica que la TC en el osteoma osteoide y se pueden producir errores al interpretar los cambios reactivos como signos de malignidad, inflamación o traumatismos previos.

El empleo de técnicas híbridas de imagen, como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (*single photon emission computed tomography*; *SPECT*, por sus siglas en inglés) combinada con TC, ha demostrado una mejor sensibilidad y especificidad que la TC y la RM para el diagnóstico de osteoma osteoide,

FIGURA 2. Lesión intraósea en el margen dorsal y radial del hueso grande, lítica con contorno escleroso. Sin rotura de cortical, reacción perióstea ni masa en las partes blandas



aunque su uso está limitado por su coste y su disponibilidad.³

La necesidad de confirmar el diagnóstico mediante biopsia es controvertida. En un estudio, el 15 % de las lesiones biopsiadas se correspondían con otras patologías, fundamentalmente, absceso de Brodie y condroblastoma,⁹ por lo que algunos autores recomiendan su realización, en especial, porque el tratamiento puede modificar el aspecto radiológico de la lesión y dificultar el seguimiento posterior.¹ Sin embargo, en la práctica actual, se obtiene biopsia en menos de la mitad de los casos. Su resultado es inespecífico con frecuencia y solo se confirma el diagnóstico de osteoma osteoide

en el 59 % de los casos. Además, la respuesta al tratamiento es excelente independientemente del resultado, por lo que otros autores cuestionan la necesidad de su realización.^{1,8,9}

Aunque los antiinflamatorios no esteroideos son eficaces en el control del dolor y se han descrito casos de resolución espontánea, en la mayoría de las ocasiones, es necesario un tratamiento definitivo, que, tradicionalmente, consistía en la exéresis quirúrgica de la lesión. En las últimas décadas, se ha extendido el uso de un tratamiento más conservador, como es la ablación térmica percutánea mediante radiofrecuencia, crioterapia o, más recientemente, mediante ultrasonidos.

Una revisión sistemática demostró una tasa de éxito similar (del 91-92 %) entre la ablación con radiofrecuencia y la crioterapia, con una tasa de complicaciones del 2,5 %. Aunque los resultados de la ablación mediante ultrasonidos son prometedores,^{1,10} existen pocos datos en la literatura para compararla con las otras técnicas. La eficacia de la ablación con radiofrecuencia en niños es comparable a la observada en adultos.⁸

Los tumores óseos en el carpo son muy poco frecuentes. En una revisión de 26 800 tumores óseos primarios, solo el 0,16 % estaban localizados en el carpo;¹¹ de estos, el más frecuente era el osteoma osteoide (el 25 %). Aunque es más habitual en los de mayor tamaño (grande y ganchoso), ha sido descrito en todos los huesos del carpo. Además del dolor nocturno típico de otras localizaciones, es frecuente que exista tumefacción, sobre todo, en los tumores localizados en la cara dorsal del hueso,^{6,7,12,13} y limitación a la movilidad articular. Se han descrito casos de síndrome del túnel carpiano en tumores del hueso grande.⁷

Es habitual la demora en el diagnóstico del osteoma osteoide en los huesos del carpo, por lo general, mayor de un año,^{6,12-14} debida, por un lado, a lo infrecuente de esta localización, por lo que existe un bajo índice de sospecha por parte del clínico. Por otro lado, la radiografía simple es, habitualmente, normal en los primeros 6 meses desde el inicio de los síntomas.¹³ Además, en los huesos del carpo, la imagen radiológica es, con frecuencia, atípica, pues la marcada reacción esclerótica oculta el *nidus* subyacente.^{6,7}

Aunque la ablación térmica percutánea es, en la actualidad, el tratamiento de elección del osteoma osteoide con excelentes resultados, la experiencia con este tratamiento cuando se localiza en los huesos del carpo es escasa,⁴

FIGURA 3. Resonancia magnética nuclear, secuencia T1 con contraste. Zona central milimétrica con mayor captación, con captación en láminas periféricas y del edema del hueso



y el tratamiento ha sido quirúrgico en las series más recientes.^{6,13} Debido a que la zona mínima de ablación es de 1 cm de diámetro, los tumores situados a menos de un centímetro de estructuras anatómicas importantes no son buenos candidatos para el tratamiento con radiofrecuencia. Esto incluye la mayoría de las lesiones de la mano por su proximidad a las estructuras neurovasculares y a la superficie cutánea.^{2,4,15} La crioablación podría tener un efecto abscopal o beneficio inmunoterapéutico, además de eliminar el riesgo de daño permanente al nervio. Se ha demostrado la regeneración de los nervios motores y sensitivos tras el daño por la crioablación.¹ Por este motivo, algunos autores consideran que esta técnica podría ser más segura para el tratamiento de tumores en la proximidad de nervios.¹

Es importante tener en cuenta que existen localizaciones atípicas y, en estos casos, la forma clásica de presentación y la exploración física pueden verse modificados. Por este motivo, se debe tener una alta sospecha clínica para evitar la demora diagnóstica e iniciar un tratamiento definitivo lo más precoz posible. ■

REFERENCIAS

1. Lindquister WS, Crowley J, Hawkins CM. Percutaneous thermal ablation for treatment of osteoid osteoma: a systematic review and analysis. *Skeletal Radiol.* 2020; 49(9):1403-11.
2. Laurence N, Epelman M, Markowitz RI, Jaimes C, et al. Osteoid osteomas: a pain in the night diagnosis. *Pediatr Radiol.* 2012; 42(12):1490-501.
3. Bhure U, Roos JU, Strobel K. Osteoid osteoma: multimodality imaging with focus on hybrid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46(4):1019-36.
4. Esteban Cuesta H, Martel Villagran J, Bueno Horcajadas A, Kassarian A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation in osteoid osteoma: tips and tricks in special scenarios. *Eur J Radiol.* 2018; 102:169-75.
5. Kozłowski K, Azouz EM, Campbell J, Marton D, et al. Primary bone tumors of the hand. Report of 21 cases. *Pediatr Radiol.* 1988; 18(2):140-8.
6. Themistocleous GS, Chloros GD, Benetos IS, Efstathopoulos DG, et al. Osteoid osteoma of the upper extremity. A diagnostic challenge. *Chir Main.* 2006; 25(2):69-76.
7. Lisanti M, Rosati M, Spagnolli G, Luppichini G. Osteoid osteoma of the carpus. Case reports and a review of the literature. *Acta Orthop Belg.* 1996; 62(4):195-9.
8. Hage AN, Chick JFB, Gemmete JJ, Grove JJ, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of osteoid osteoma in children and adults: a comparative analysis in 92 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018; 41(9):1384-90.
9. Becce F, Theumann N, Rochette A, Larousserie F, et al. Osteoid osteoma and osteoid osteoma-mimicking lesions: biopsy findings, distinctive MDCT features and treatment by radiofrequency ablation. *Eur Radiol.* 2010; 20(10):2439-46.
10. Rinzler ES, Shivaram GM, Shaw DW, Monroe EJ, et al. Microwave ablation of osteoid osteoma: initial experience and efficacy. *Pediatr Radiol.* 2019; 49(4):566-70.
11. Murray PM, Berger RA, Inwards CY. Primary neoplasms of the carpal bones. *J Hand Surg Am.* 1999; 24(5):1008-13.
12. Bednar MS, Weiland AJ, Light TR. Osteoid osteoma of the upper extremity. *Hand Clin.* 1995; 11(2):211-21.
13. Marcuzzi A, Leti Acciario A, Landi A. Osteoid osteoma of the hand and wrist. *J Hand Surg Br.* 2002; 27(5):440-3.
14. Ambrosia JM, Wold LE, Amadio PC. Osteoid osteoma of the hand and wrist. *J Hand Surg Am.* 1987; 12(5 Pt 1):794-800.
15. Huang AJ. Radiofrequency ablation of osteoid osteoma: difficult to reach places. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016; 20(5):486-95.

Tratamiento con propranolol en el síndrome de Kasabach-Merritt secundario a hemangioma hepático congénito. Caso clínico

Propranolol treatment in Kasabach-Merritt Syndrome secondary to congenital hepatic hemangioma. Clinical case

Dra. Erika M. Selzer Soria^a y Dra. Ivone Malla^a

RESUMEN

El hemangioma hepático es el tumor benigno de hígado más frecuente. Puede ser congénito o infantil, con diferentes evoluciones y complicaciones. La evolución clínica es muy variable, desde pacientes asintomáticos hasta cuadros de gravedad con insuficiencia cardíaca, síndrome de Kasabach-Merritt o síndrome compartimental. El diagnóstico se basa en la historia clínica y los estudios por imágenes, especialmente, la ecografía y el examen doppler en manos experimentadas. Resulta fundamental el diagnóstico diferencial con otras lesiones hepáticas, sobre todo, el hepatoblastoma. En los pacientes sintomáticos, el propranolol surge como primera línea terapéutica con buenos resultados y baja frecuencia de efectos adversos. Se presenta el caso de un recién nacido con hemangioma hepático asociado a síndrome de Kasabach-Merritt, con excelente respuesta y tolerancia al propranolol.

Palabras clave: hemangioma, neoplasias hepáticas, síndrome de Kasabach-Merritt, propranolol.

ABSTRACT

Hepatic hemangioma is the most common benign liver tumor. It can be congenital or infantile with different outcomes and complications. The clinical manifestation varies from asymptomatic to severe conditions with heart failure, Kasabach-Merritt syndrome or compartment syndrome. Diagnosis depends on medical history and imaging studies, especially ultrasound and Doppler examination in experienced hands. Differential diagnosis is essential with other hepatic lesions, mainly hepatoblastoma. In symptomatic patients, propranolol emerges as the first line treatment with good results and low frequency of adverse effects. We present the case of a newborn with a hepatic hemangioma and Kasabach-Merritt syndrome with an excellent response and tolerance to propranolol.

Key words: hemangioma, liver neoplasms, Kasabach-Merritt syndrome, propranolol.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e65>

a. Sección Hepatología Infantil y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral, Pilar, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Erika M. Selzer Soria: erikaselzer2@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-7-2020

Aceptado: 21-8-2020

Cómo citar: Selzer Soria EM, Malla I. Tratamiento con propranolol en el síndrome de Kasabach-Merritt secundario a hemangioma hepático congénito. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e65-e69.

INTRODUCCIÓN

El hemangioma hepático (HH) es el tumor hepático benigno más frecuente en el primer año de vida. La mortalidad asociada es del 11-18 %, pero, históricamente, ha sido mayor.¹ Los HH se clasifican, considerando su desarrollo y características anatomopatológicas, en congénitos e infantiles.² También, por su distribución, en lesiones focales, multifocales o difusas.

Los HH focales suelen ser congénitos; se caracterizan por tener alto flujo sanguíneo con comunicaciones arteriovenosas intralesionales, por lo cual pueden asociarse con insuficiencia cardíaca hiperdinámica. El desarrollo de síndrome de Kasabach-Merritt, definido como la aparición de coagulopatía por consumo asociada a la presencia de una lesión vascular, es una complicación descrita. Los hemangiomas focales suelen involucionar hacia los 18 meses de edad.

Las lesiones multifocales se asocian más frecuentemente a hemangiomas múltiples en la piel; por lo tanto, se diagnostican, en muchas oportunidades, en estudios realizados por pesquisa o *screening* (se realiza el estudio ecográfico abdominal ante la presencia de cinco o más lesiones en la piel). Suelen tener un comportamiento clínico más benigno.

Por último, las lesiones difusas son clínicamente más agresivas. Generan un síndrome compartimental que puede evolucionar con falla multiorgánica y presentan mayor mortalidad.¹⁻⁴

Otra asociación posible es un cuadro de hipotiroidismo por producción tumoral de una iodotironina deiodinasa tipo 3, que inactiva la hormona tiroidea y que se observa, típicamente, en los hemangiomas infantiles.³ Existen factores de riesgo asociados para los HH infantiles, como sexo femenino, bajo peso al nacer, prematuridad o historia familiar positiva. En cambio, no se han reportado, en la literatura, factores de riesgo

asociados a los HH congénitos.⁵

Históricamente, el tratamiento de primera línea fueron los corticoides. También se han indicado interferón, vincristina, con resultados variables y alta frecuencia de efectos adversos. Además, se han utilizado la embolización por técnicas de intervencionismo y procedimientos quirúrgicos, incluido el trasplante hepático. En 2008, se describió por primera vez el uso de propranolol, un betabloqueante no selectivo, como tratamiento de los hemangiomas. Desde entonces, continúa sumándose evidencia en favor de su uso y se ha convertido, actualmente, en el tratamiento de primera línea.^{5,7}

Se presenta el caso de un recién nacido con diagnóstico prenatal de tumor hepático y posterior confirmación diagnóstica de HH congénito. Se asoció a síndrome de Kasabach-Merritt; recibió propranolol y presentó rápida y progresiva mejoría hasta la resolución completa.

CASO CLÍNICO

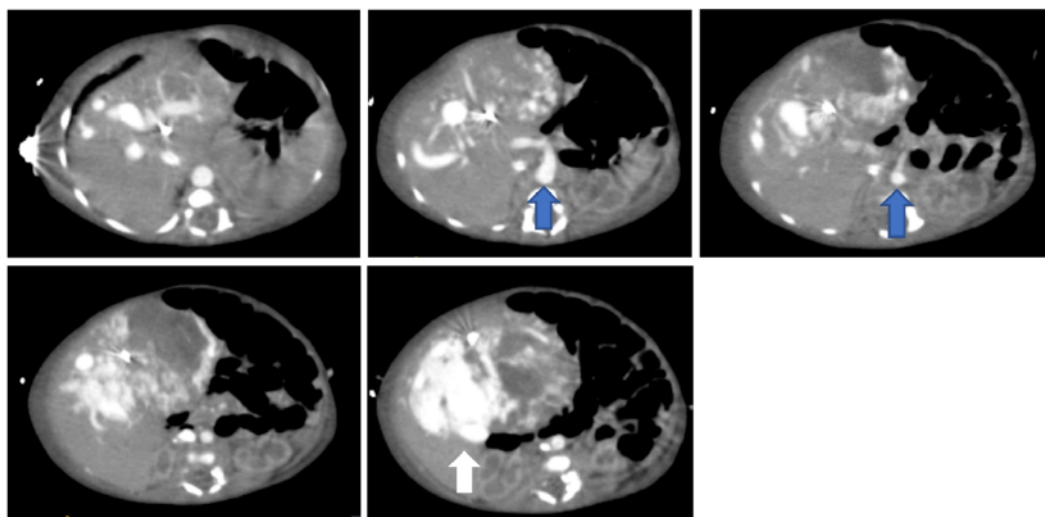
Paciente masculino nacido a las 34 semanas de edad gestacional con peso de 1850 gramos. Tercer hijo de padres no consanguíneos, con antecedente de dos abortos en la pareja. Con maduración pulmonar completa, se indicó cesárea por doppler alterado y diagnóstico prenatal de tumor hepático. Ingresó en Neonatología con insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, plaquetopenia y coagulopatía con altos requerimientos transfusionales. Se realizó perfil tiroideo normal, alfa-fetoproteína de 50000 UI/ml.

En la ecografía abdominal con examen doppler posnatal, se observó un hígado aumentado de tamaño por la lesión de ecogenicidad mixta en el lóbulo izquierdo, vascularizada al momento del examen doppler, con dilatación del tronco celíaco y la arteria hepática. Se observó un marcado afinamiento de la aorta por debajo de la emergencia del tronco celíaco (estrechamiento o *tapering*). Se completó la evaluación con una angiotomografía abdominal (*Figura 1*), en la cual se evidenció una masa hepática de 69 x 48 x 62 mm con cortocircuitos vasculares intralesionales y hallazgos vasculares similares a los observados en el examen doppler.

Con diagnóstico de hemangioma congénito focal, se inició el tratamiento con metilprednisolona en las primeras horas de vida. El paciente persistió con altos requerimientos transfusionales, de inotrópicos y soporte ventilatorio, por lo cual se indicó propranolol a razón de 2 mg/kg/día por vía oral el tercer día de vida. Se inició el descenso de metilprednisolona por evaluarse la falta de respuesta a este tratamiento.

Evolucionó con la disminución progresiva del requerimiento de inotrópicos y del soporte ventilatorio. Presentó franca mejoría de parámetros hematológicos (*Figura 2*) y recibió una última transfusión a los ocho días de vida. Con buena tolerancia oral, buen progreso ponderal, sin evidencia de aumento de tamaño de la lesión ni hipoglucemias o alteraciones electrocardiográficas como efectos adversos asociados al tratamiento, se otorgó el egreso hospitalario.

FIGURA 1. Angiotomografía de abdomen con contraste: masa hepática única de 69 x 48 x 62 mm que ocupa casi la totalidad del parénquima hepático (flecha blanca). Aumento de tamaño del tronco celíaco y arteria hepática. Afinamiento de la aorta por debajo de la emergencia del tronco celíaco (estrechamiento o *tapering*) (flechas azules)



Continuó en seguimiento ambulatorio y se observó la disminución progresiva del tamaño lesional hasta su resolución completa mediante evaluaciones ecográficas periódicas (Figura 3). Finalmente, se suspendió el tratamiento con propranolol luego del año de vida, sin complicaciones durante todo el período de seguimiento.

DISCUSIÓN

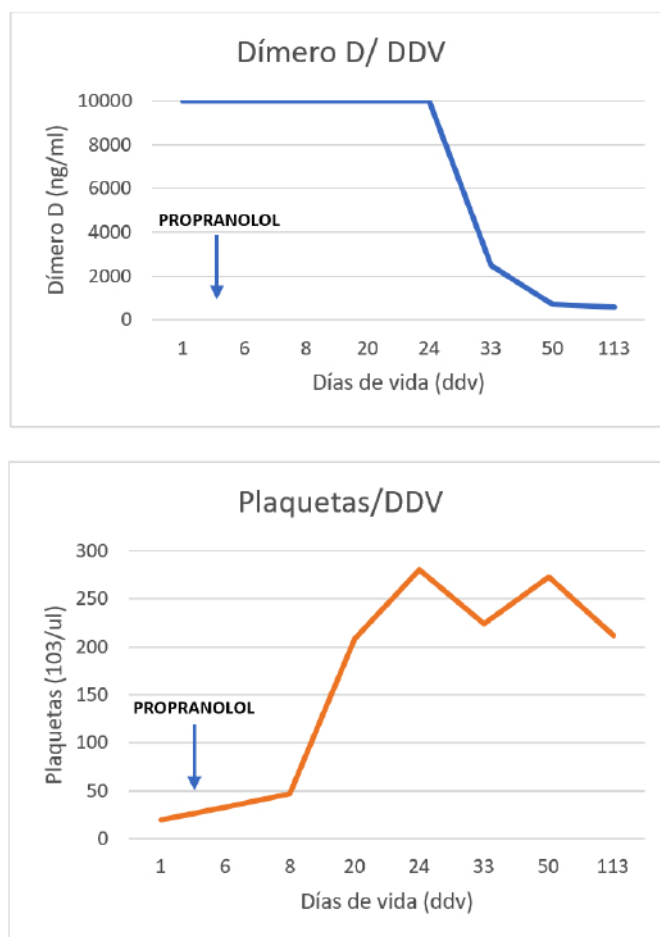
El HH es un tumor vascular benigno que presenta un comportamiento clínico variable, desde lesiones asintomáticas, frecuentemente, detectadas durante el estudio de pacientes con hemangiomas cutáneos, hasta aquellas que ponen en riesgo la vida. Según la Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares, se los clasifica en hemangiomas congénitos y hemangiomas infantiles (Tabla 1). Esta clasificación se basa en el momento de

desarrollo de la lesión, las características inmunohistoquímicas en el estudio anatomopatológico (en caso de realizarse) y su evolución.

Los HH congénitos, menos frecuentes, se desarrollan *in utero* y presentan, en el estudio anatomopatológico, inmunohistoquímica negativa para el transportador de glucosa-1 (GLUT-1) y marcadores linfáticos. Los HH infantiles pueden detectarse en el período neonatal y hasta los 6-12 meses de edad. Se desarrollan e involucionan en los años subsiguientes. Tienen marcación positiva GLUT-1.^{1,2}

El diagnóstico es clínico mediante anamnesis, examen físico, estudios por imágenes y, raramente, se requiere la evaluación histológica, en cuyo caso corresponde a un hemangioendotelioma tipo I. Las lesiones de mayor tamaño se pueden asociar a insuficiencia cardíaca por la presencia de cortocircuitos

FIGURA 2. Evolución del recuento de plaquetas y dímero D postratamiento con propranolol



vasculares intralesionales y, en ocasiones, a fenómeno o síndrome de Kasabach-Merritt, como en el caso del paciente descrito.²

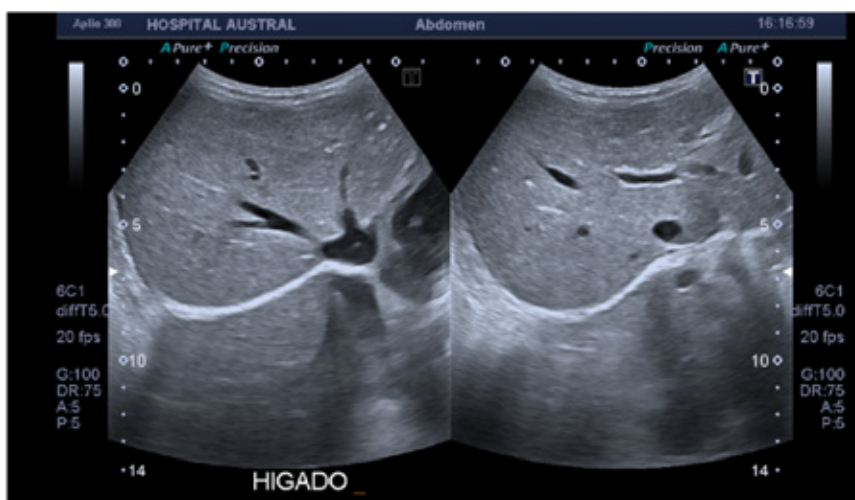
Ante la sospecha diagnóstica, la ecografía con examen doppler es el estudio inicial de elección por su disponibilidad, seguridad, costo y rendimiento diagnóstico cuando es realizada por médicos con experiencia. En caso de dudas diagnósticas, se sugiere la resonancia magnética con contraste o angiotomografía para la confirmación. En los estudios ecográficos, se observan lesiones únicas o múltiples hipoecogénicas o mixtas (especialmente, cuando son de gran tamaño); pueden presentar calcificaciones y, en general, bordes regulares.

En el examen doppler, se describen cortocircuitos vasculares intralesionales, aumento de diámetro del tronco celíaco y arteria hepática por el incremento del flujo vascular hacia la lesión

y disminución del calibre de la aorta por debajo de esta (signo llamado estrechamiento o *tapering*). En la resonancia magnética, típicamente, las lesiones son homogéneas o heterogéneas, hiperintensas en T2 e hipointensas en T1 con refuerzo centrípeto del contraste. En la tomografía, se observan lesiones hipodensas con refuerzo homogéneo o heterogéneo y patrón de llenado centrípeto, como se observó en nuestro paciente.

Existen características ecográficas similares entre los HH y otras lesiones hepáticas, como hepatoblastomas y hepatocarcinomas. En los dos casos, son masas solitarias o múltiples hipoecogénicas o mixtas; en ambos grupos, pueden verse calcificaciones (el 66,7 % en HH y el 57,8 % en otras lesiones hepáticas). Por esto, resulta fundamental el examen doppler y la historia clínica. En caso de persistir la duda diagnóstica, puede ser necesaria la biopsia de la lesión.^{2,8}

FIGURA 3. Ecografía abdominal doppler



Se observa la involución completa de la lesión a los 2 años de edad.

TABLA 1. Definiciones para hemangiomas hepáticos²

Clasificación de la SIEAV	Hemangioma congénito	Hemangioma infantil
Período de proliferación	<i>In utero</i> .	Del nacimiento hasta los 6-12 meses.
Involución	<i>RICH</i> : involución rápida hacia los 2 años. <i>PICH</i> : involución parcial. <i>NICH</i> : no involucionan.	Involución gradual entre los 3 y los 9 años de edad.
Marcadores histológicos	GLUT-1 negativos. No expresan marcadores linfáticos.	GLUT-1 positivos.

SIEAV: Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares; *NICH*: hemangioma congénito no involutivo; *PICH*: hemangioma congénito parcialmente involutivo; *RICH*: hemangioma congénito rápidamente involutivo; GLUT-1: transportador de glucosa-1.

Ante la confirmación diagnóstica, el paciente requerirá monitoreo clínico multidisciplinario y ecográfico frecuente para detectar signos o síntomas asociados, así como constatar la regresión de la lesión. No hay consenso bibliográfico acerca de la frecuencia más adecuada de los controles; por lo tanto, queda a criterio del equipo tratante.²

Las lesiones asintomáticas requieren solo seguimiento hasta su resolución espontánea.² En cambio, las lesiones sintomáticas, históricamente, han sido tratadas con esteroides, interferón, vincristina, ciclofosfamida, con resultados variables en los distintos reportes e importantes efectos adversos asociados.

En cuanto al abordaje quirúrgico, se han utilizado embolización selectiva, ligadura de la arteria hepática, hepatectomía e, incluso, trasplante hepático en casos graves. En 2008, se describió por primera vez el uso del propranolol para favorecer la regresión de los hemangiomas cutáneos graves, que se convirtió, desde 2010, en el tratamiento de primera línea y resultó efectivo también en lesiones hepáticas. Los mecanismos de acción incluirían vasoconstricción por inhibición de la liberación de óxido nítrico, bloqueo de señales proangiogénicas e inducción de apoptosis en las células endoteliales.^{2,3,6,7,9}

En cuanto a la indicación de tratamiento, el uso de propranolol está limitado a las lesiones sintomáticas con insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de Kasabach-Merritt o compartimental. La dosis recomendada es de 1-3 mg/kg/día cada 6-8 horas por vía oral con la evaluación cardiológica previa que descarte contraindicaciones, como bloqueos cardíacos. Además, resulta fundamental el tratamiento de sostén adecuado y el aporte de levotiroxina en caso de hipotiroidismo asociado. Considerando esto último, cabe destacar que dichos pacientes requieren altas dosis de levotiroxina por la inactivación de la hormona exógena asociada a la presencia de la iodotironina deiodinasa tipo 3.^{1,3,7,10}

En el caso de los hemangiomas hepáticos difusos, el tratamiento estaría justificado, aun en pacientes asintomáticos, por el alto riesgo de progresión clínica.^{1,6} En nuestro paciente en particular, se indicó tratamiento inicial con esteroides sin respuesta a este, por lo que se inició propranolol al tercer día de vida, con muy buena respuesta clínica. Se cree que es útil el reporte de este caso, considerando la gravedad clínica de estos pacientes y la excelente respuesta a un tratamiento con demostrada efectividad y baja frecuencia de efectos adversos. ■

REFERENCIAS

1. Rialon K, Murillo R, Fevurly R, Kulungowski A, et al. Impact of Screening for Hepatic Hemangiomas in Patients with Multiple Cutaneous Infantile Hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32(6):808-12.
2. Iacobas I, Phung, Adams D, Trenor C, et al. Guidance Document for Hepatic Hemangioma (Infantile and Congenital). Evaluation and Monitoring. *J Pediatr*. 2018; 203:294-300.
3. Saralioğlu F, Yazıcı N, Erbay A, Boyvat F, et al. A New Perspective for Infantile Hepatic Hemangioma in the Age of Propranolol: Experience at Baskent University. *Exp Clin Transplant*. 2017; 15(Suppl 2):74-8.
4. Rialon K, Murillo R, Fevurly R, Kulungowski A, et al. Risk factors for mortality in patients with multifocal and diffuse hepatic hemangiomas. *J Pediatr Surg*. 2015; 50(5):837-41.
5. Lewis D, Vaidya R. Hepatic Hemangioma. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
6. Varrasso G, Schiavetti A, Lanciotti S, Sapio M, et al. Propranolol as First Line Treatment for Life-threatening Diffuse Infantile Hepatic Hemangioma: a Case Report. *Hepatology*. 2017; 66(1):283-5.
7. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *N Engl J Med*. 2015; 372(8):735-46.
8. Xu M, Pan F, Wang W, Zhang X, et al. The value of clinical and ultrasound features for the diagnosis of infantile hepatic hemangioma: Comparison with contrast-enhanced CT/MRI. *Clin Imaging*. 2018; 51:311-7.
9. Léauté-Labrèze C, Boccara O, Degrugillier-Chopin C, Mazereeuw-Hautier J, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016; 138(4):e20160353.
10. Chang L, Gu Y, Yu Z, Ying H, et al. When to stop propranolol for infantile hemangioma. *Sci Rep*. 2017; 7:43292.

Respuesta al lenvatinib en una paciente pediátrica con insuficiencia respiratoria secundaria a carcinoma papilar de tiroides

Response to lenvatinib in a pediatric patient with respiratory failure associated with papillary thyroid carcinoma

Dra. Noelia Dujovne^a, Dra. María B. Lucero^b, Dra. Natalia Gazek^a, Dr. Fabián Pitoia^c, Dra. Laura Felipe^d, Dr. Víctor Ayarzal^e, Dra. Jessica López Martí^f, Dra. Marta Ciaccio^a y Dra. Viviana Herzovich^a

RESUMEN

El cáncer papilar de tiroides es el tumor tiroideo más común en la infancia. En estadios avanzados, puede presentarse con cuadro de insuficiencia respiratoria. El tratamiento de elección es la tiroidectomía total y yodo radiactivo. En tumores irresecables, se debería considerar terapia con inhibidores multikinasa.

Niña de 10 años de edad derivada por insuficiencia respiratoria progresiva. Se realizó el diagnóstico de cáncer papilar de tiroides con metástasis pulmonares. Por presentar un tumor irresecable no pasible de cirugía, se indicó el uso compasivo de lenvatinib, que mostró una rápida y favorable respuesta clínica con resolución de la insuficiencia respiratoria al noveno día del tratamiento.

El diagnóstico temprano de cáncer papilar de tiroides previene la grave morbilidad respiratoria ocasionada por diagnósticos tardíos. Podría considerarse el uso de lenvatinib como alternativa previa a las terapias de primera línea (cirugía e yodo radiactivo) en casos de enfermedad con gran compromiso local y a distancia.

Palabras clave: *cáncer papilar tiroideo, pediatría, metástasis pulmonares, lenvatinib, inhibidores multikinasa.*

ABSTRACT

Papillary thyroid cancer is the most common thyroid tumor in childhood. In advanced stages, it can present with respiratory failure. The treatment of choice is total thyroidectomy and radioactive iodine. In cases of unresectable tumors, therapy with multikinase inhibitors should be considered.

A 10-year-old girl was referred for progressive respiratory failure. A diagnosis of papillary thyroid cancer with pulmonary metastases was made. Due to the presence of an unresectable tumor not subject to surgery, the compassionate use of lenvatinib was indicated, showing a rapid and favorable clinical response with resolution of respiratory failure on the ninth day.

Early diagnosis of papillary thyroid cancer prevents severe respiratory morbidity caused by late diagnoses. The use of lenvatinib should be considered as a previous step towards first-line therapies (surgery and radioactive iodine) in cases with great local and distant involvement.

Key words: *papilar thyroid cancer, pediatrics, lung metastases, lenvatinib, multikinase inhibitors.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e70>

Cómo citar: Dujovne N, Lucero MB, Gazek N, Pitoia F, et al. Respuesta al lenvatinib en una paciente pediátrica con insuficiencia respiratoria secundaria a carcinoma papilar de tiroides. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(1):e70-e74.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es el tumor endócrino más frecuente en la población infantojuvenil. Representa el 1,8 % de todos los cánceres en este grupo etario. Aumenta su incidencia a partir de los 15 años.¹ La presentación es más agresiva en los niños que en los adultos, con mayor invasión ganglionar local y metástasis pulmonares al momento del diagnóstico.²

La forma de presentación más frecuente es el nódulo tiroideo. Sin embargo, en casos avanzados y de larga evolución, el paciente puede presentar dificultad respiratoria por el compromiso de la vía aérea superior debido a una gran masa cervical o por el compromiso del parénquima pulmonar secundario a metástasis a distancia.

El tratamiento de elección es la tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar, con posterior dosis ablativa de yodo radiactivo (*radioactive iodine; RAI*, por sus siglas en inglés). Existen situaciones excepcionales, como los casos de tumores irresecables, debido a la gran infiltración

- Servicio de Endocrinología, Hospital J. P. Garrahan.
- Servicio de Neumonología, Hospital J. P. Garrahan.
- División de Endocrinología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.
- Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital J. P. Garrahan.
- Servicio de Cirugía, Hospital J. P. Garrahan.
- Servicio de Anatomía Patológica, Hospital J. P. Garrahan.

Correspondencia:

Dra. Noelia Dujovne: noedujovne@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-7-2020

Aceptado: 24-9-2020

local, en las que este enfoque terapéutico no siempre es posible de realizar.^{3,4}

Estos casos críticos podrían beneficiarse con inhibidores multikinasa (*multikinase inhibitors*; *MKI*, por sus siglas en inglés) como tratamiento neoadyuvante para lograr la disminución de la masa tumoral y, de esta manera, posibilitar el tratamiento estándar.⁵ Lenvatinib es un *MKI* que inhibe diferentes tirosina cinasas en las células tumorales.^{6,7}

Hasta la fecha, solo se han reportado, en la bibliografía internacional, tres casos en pacientes pediátricos con CPT que recibieron tratamiento con lenvatinib.⁸ El objetivo de esta presentación es describir el compromiso respiratorio secundario a CPT y reportar la rápida y favorable respuesta clínica con resolución de la insuficiencia respiratoria bajo el tratamiento con lenvatinib.

Reporte de un caso

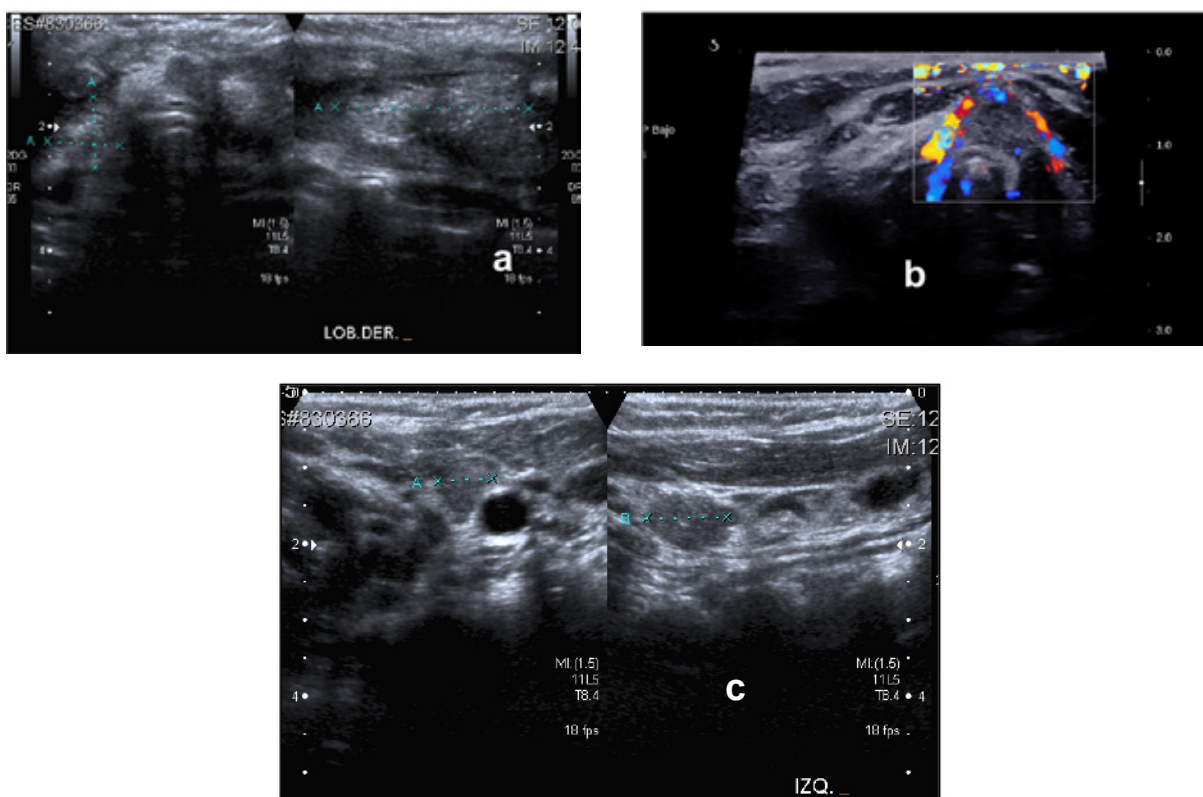
Paciente de diez años de edad, de sexo femenino, derivada por dificultad respiratoria progresiva e hipoxemia de 10 meses de

evolución, con requerimiento de oxígeno por cánula nasal de 3 litros por minuto. Se trató, en su ciudad de origen, con tuberculostáticos por presentar una radiografía de tórax con infiltrado intersticial bilateral y epidemiología positiva. Ante la falta de respuesta al tratamiento instaurado, se realizó la derivación a un hospital de mayor complejidad.

Al ingresar en nuestro Centro, se constató una gran masa cervical, dura y pétreo, con adenopatías fijas y no dolorosas, taquipnea, tiraje generalizado, estridor intermitente y disfonía. La espirometría evidenció incapacidad ventilatoria restrictiva grave. No pudo evaluarse la capacidad de difusión de monóxido de carbono ni el test de marcha por presentar intolerancia a las maniobras.

Se realizó una ecografía cervical con doppler, en la que se observaron ambos lóbulos tiroideos con ecoestructura heterogénea, microcalcificaciones y vascularización atípica con ganglios cervicales con ecoestructura similar al tejido tiroideo afectado (*Figuras 1 A, B y C*).

FIGURAS 1. A, B. Ultrasonido del cuello con Doppler color: cortes transversales y longitudinales de ambos lóbulos tiroideos con ecoestructura heterogénea, microcalcificaciones y vascularización atípica, C. Ultrasonido del cuello: ganglios cervicales con ecoestructura similar al tejido tiroideo afectado



En la tomografía computarizada del cuello y del tórax, se observó una gran masa tiroidea adherida a los tejidos profundos con múltiples microcalcificaciones y adenopatías cervicales. En ambos campos pulmonares, se evidenciaron múltiples imágenes micronodulillares bilaterales y engrosamientos septales (Figura 2. A).

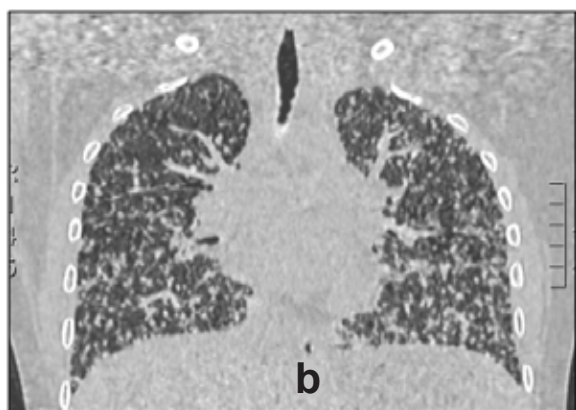
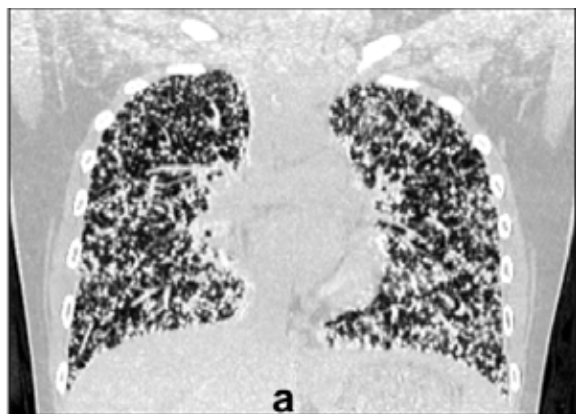
Ante la sospecha diagnóstica de carcinoma tiroideo con metástasis pulmonares, se planteó la tiroidectomía total junto con el vaciamiento ganglionar. Debido a la extensa infiltración local, la cirugía se limitó a una biopsia de tiroides, ya que la lesión era irreseccable. El examen patológico confirmó la presencia de CPT, variante esclerosante difusa. Posteriormente, se analizaron las siguientes mutaciones en el tejido tumoral: kBRAF, V600 E, ETV 6-NTRK 3, RET-PTC 1 y RET-PTC 3, y solo se encontró una reorganización de RET-PTC 3.

Después de la cirugía, la paciente requirió

asistencia respiratoria mecánica con intentos fallidos de extubación, por lo que, al octavo día de la cirugía, se decidió indicar el uso compasivo de lenvatinib con el consentimiento previo del Comité de Drogas de nuestro Hospital y de ambos padres para intentar disminuir el tamaño tumoral. La dosis inicial de lenvatinib fue de 14 mg diarios (14 mg/m²/día). Al tercer día de haberse iniciado el tratamiento, se evidenció una mejoría clínica significativa, por lo que fue extubada. En el noveno día del inicio de lenvatinib, la paciente fue dada de alta del Hospital con 10 mg diarios en suficiencia respiratoria.

Dos meses después del inicio del tratamiento, continuó con una significativa mejoría clínica y también se evidenció la mejoría de los parámetros funcionales respiratorios (Tabla 1). Los estudios por imágenes realizados a los 12 meses de haberse iniciado el tratamiento con lenvatinib demostraron que tanto la masa tiroidea como

FIGURAS 2. A. Tomografía computada de tórax sin contraste endovenoso (cortes coronal y axial): presencia de múltiples micronodulillos y engrosamientos septales en ambos campos pulmonares. B. Tomografía computada de tórax sin contraste endovenoso (cortes coronal y axial): control a los 12 meses de tratamiento con lenvatinib. Se observan las imágenes micronodulillares estables en número. Sin progresión de enfermedad.



los nódulos pulmonares permanecieron estables sin evidencia de progresión (*Figura 2. B*). A los 15 meses de seguimiento, la niña continúa en tratamiento con lenvatinib, en suficiencia respiratoria y sin eventos adversos relacionados con la medicación.

DISCUSIÓN

El CPT es el cáncer de tiroides más común en los niños y en los adolescentes. Representa el 90 % de los tumores malignos tiroideos.¹ La forma de presentación más común en los niños es la de un nódulo tiroideo,² como una adenopatía cervical con o sin lesiones tiroideas palpables o como hallazgo incidental después de un estudio de imagen realizado por otra causa.² Ocasionalmente, el diagnóstico se realiza solo después del descubrimiento de metástasis a distancia.^{2,3}

A diferencia de los adultos, la población infantil con CPT presenta mayor compromiso local y metástasis a distancia al diagnóstico.² El 70 % de los niños con CPT presenta diseminación extracapsular tiroidea o hacia los ganglios linfáticos regionales, y entre el 10 % y el 28 % debutan con metástasis pulmonares.⁴

El compromiso respiratorio en los pacientes con CPT puede ser por obstrucción de las vías aéreas superiores debido a invasión local o por compromiso del parénquima pulmonar secundario a metástasis a distancia. Las metástasis pulmonares en el CPT pueden presentarse como micro- o macronódulos y, menos frecuentemente, con diseminación miliar.

El diagnóstico diferencial de la forma miliar debe realizarse, sobre todo, con la tuberculosis, entidad muy frecuente en nuestro medio. Otras causas menos habituales para tener en cuenta son las infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis), neumonitis por

hipersensibilidad, sarcoidosis y otras patologías oncológicas.⁹

El tratamiento de elección del CPT es siempre la tiroidectomía total con disección de ganglios linfáticos, seguido por el tratamiento con RAI, pero, en algunas situaciones, como la niña que aquí se describe, se debe pensar en alternativas terapéuticas.

Lenvatinib es un MKI que inhibe diferentes tirosina cinasas, como VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR α , RET y KIT en las células tumorales.⁶ En el estudio de fase 3 SELECT, lenvatinib mostró la mejoría de la supervivencia sin progresión (SSP) en comparación con el placebo en los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractario al yodo (SSP mediana de 18,3 frente a 3,6 meses; $p < 0,001$).⁷ La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) aprobó este medicamento en febrero de 2015. En la Argentina, el lenvatinib fue aprobado para su uso en la población adulta en mayo de 2018 por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

En el estudio SELECT, el uso de lenvatinib mostró una reducción significativa y rápida de las lesiones tumorales, probablemente, debido a su alta afinidad por VEGF-R2, mientras que el sorafenib, otro MKI utilizado en el CPT, presenta una actividad más lenta pero relevante.^{10,11} Teniendo en cuenta estas diferencias en las actividades, lenvatinib, por lo general, está indicado si existe la necesidad de reducir con rapidez el volumen de lesiones metastásicas en un corto período, como una lesión vertebral que comprime la médula espinal.¹¹

Los eventos adversos relacionados con el lenvatinib referidos en la literatura son hipotiroidismo, hipertensión arterial, disfunción cardíaca y proteinuria.^{7,12} Mahajan y col.,

TABLA 1. Pruebas de la función pulmonar

	Espirometría*			DLCO*	Test de marcha de 6 minutos**	
	CVF (l)	VEF ₁ (l)	VEF ₁ /CVF (%)	(ml/min/mmHg)	(m)	SpO ₂ (%)
Basal	0,93 (43 %)	0,84 (44 %)	90	-	-	
2 meses	1,22 (55 %)	1,18 (61 %)	97	10,4 (69 %)	360	95-96
4 meses	1,19 (53 %)	1,08 (51 %)	91	10,07 (67 %)	390	98-99

* Resultados expresados como porcentajes (%) del valor predicho (Global Lung Function Initiative, GLI).

CVF: capacidad vital forzada; VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; m: metros recorridos; SpO₂: saturación de oxígeno medida por oximetría de pulso.

** Test de marcha de 6 minutos (*American Thoracic Society/European Respiratory Society, ATS/ERS*).

reportaron el uso de lenvatinib en tres pacientes pediátricos con carcinoma papilar de tiroides que no fueron pasibles de tratamiento quirúrgico y/o fueron refractarios al RAI. Los tres niños se presentaron con insuficiencia respiratoria y, después del tratamiento con lenvatinib, no necesitaron oxígeno suplementario.⁸

El CPT es el tumor endócrino más frecuente en la población infantojuvenil. El diagnóstico temprano realizado por exámenes periódicos que incluya la palpación del cuello podría prevenir la grave morbilidad respiratoria (alta y baja) que esta patología ocasiona con diagnósticos tardíos. El diagnóstico diferencial de las metástasis pulmonares con diseminación miliar debe realizarse, fundamentalmente, con la tuberculosis, muy frecuente en nuestro medio.

En nuestra paciente, el tratamiento con lenvatinib mostró una mejoría clínica y funcional significativa, así como una estabilización de las lesiones evidenciada en estudios por imágenes. Por lo anteriormente descrito, podría considerarse el uso de lenvatinib como tratamiento en los pacientes pediátricos con CPT irreseccables y grave compromiso metastásico en los que fuera imposible realizar el tratamiento tradicional y como una instancia previa a una terapéutica más específica y definitiva (cirugía + RAI) en este tipo de pacientes críticos. ■

REFERENCIAS

1. Bonachi Vergamini L, Frazier AL, Laurinavicius Abrantes F, Braga Ribeiro K, et al. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr*. 2014; 164(6):1481-5.
2. Francis GI, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015; 25(7):716-59.
3. Bauer AJ. Thyroid nodules in children and adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019; 26(5):266-74.
4. Bauer A, Francis G. Molecular Aspects of Thyroid Cancer in Children. In: Wartofsky L, van Nostrand D (eds). *Thyroid Cancer*. Totowa: Humana Press; 2016. Págs.31-41.
5. Cabanillas ME, Habra MA, Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2016; 42:47-55.
6. Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, Tsuruoka A, et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer*. 2008; 122(3):664-71.
7. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(7):621-30.
8. Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, Quintanilla N, et al. Response to lenvatinib in children with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2018; 28(11):1450-4.
9. Webb R, Muller N, Naidich D. Multiple Nodules and Nodule Opacities. In *High-Resolution CT of the Lung*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. Págs.106-40.
10. Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinasa inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics*. 2014; 8:129-39.
11. Valerio L, Pieruzzi L, Giani C, Agate V, et al. Targeted therapy in thyroid cancer: state of the art. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017; 29(5):316-24.
12. Lenvatinib. BC Cancer Drug Manual. August 2020. [Acceso: 24 de septiembre de 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Lenvatinib_monograph.pdf.

Respiración de Cheyne-Stokes en una adolescente con insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada que requirió trasplante cardíaco

Cheyne-Stokes respiration in an adolescent with heart failure secondary to dilated cardiomyopathy requiring heart transplantation

Dra. Carla Pereyra^a, Dr. Javier Fraire^a, Dr. Lorenzo Olivero^a y Dr. Augusto Pérez^b

RESUMEN

La respiración de Cheyne-Stokes es una variante cíclica o tipo de apnea central del sueño poco frecuente en la población pediátrica. Se describe a una paciente de 12 años con insuficiencia cardíaca grave relacionada con miocardiopatía dilatada que demostró trastornos del sueño con características de respiración de Cheyne-Stokes, que se resolvieron completamente después del trasplante cardíaco.

Palabras clave: respiración de Cheyne-Stokes, pediatría, síndromes de la apnea del sueño, trasplante de corazón.

ABSTRACT

Cheyne-Stokes respiration is a cyclic variant or type of central sleep apnea rare in pediatric population. We describe a 12-year-old female patient with severe heart failure related to dilated cardiomyopathy who demonstrated sleep disorders with Cheyne-Stokes breathing features, which completely resolved following cardiac transplantation.

Key words: Cheyne-Stokes respiration, pediatrics, sleep apnea syndromes, heart transplantation.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e75>

Cómo citar: Pereyra C, Fraire J, Olivero L, Pérez A. Respiración de Cheyne-Stokes en una adolescente con insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada que requirió trasplante cardíaco. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e75-e79.

INTRODUCCIÓN

La respiración de Cheyne-Stokes (RCS) es una variante cíclica del síndrome de apneas centrales poco frecuente en la población pediátrica. Se caracteriza por un patrón de respiración periódica, creciente-decreciente, que alterna con apneas y/o hipopneas centrales.

Representa un trastorno prevalente en adultos con insuficiencia cardíaca (el 37 %)^{1,2} y es predictor de mortalidad.³ En pediatría, la miocardiopatía dilatada (MCD) es una causa poco frecuente de insuficiencia cardíaca, con alta tasa de mortalidad e indicación de trasplante cardíaco en esta población. Hasta la actualidad, en edades pediátricas, solo ha sido publicado un caso de MCD y RCS que recibió trasplante cardíaco, con resolución del trastorno a tres meses de la intervención.⁴

Teniendo en cuenta la excepcionalidad de la presentación de RCS y MCD en este rango etario, se describe la evolución del patrón respiratorio en una adolescente con insuficiencia cardíaca secundaria a MCD que, posteriormente, recibió trasplante cardíaco.

Descripción del caso clínico

Paciente femenino de 12 años de edad, con astenia, anorexia, ortopnea y edema de los miembros inferiores. Con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) clase funcional IV, fue admitida en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y presentó un ecocardiograma con fracción de acortamiento del 15 % y requerimiento de inotrópicos endovenosos. La evaluación definió el diagnóstico de MCD de origen idiopático y fue incluida en la lista para trasplante cardíaco.

Durante su evolución, presentó dificultad para conciliar el sueño, despertares frecuentes y episodios de hipoxemia cíclicos, que fueron parcialmente resueltos por el uso de cánula de alto flujo de 1,5 l/kg/min (40 l/min) y oxígeno

-
- a. Servicio de Clínica Pediátrica, Sección de Trastornos Respiratorios del Sueño Pediátrico.
b. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.
Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Carla Pereyra: carla.pereyra@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-7-2020

Aceptado: 31-8-2020

con fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) del 30 %. Con sospecha de alteraciones respiratorias del sueño y ante la dificultad de realizar un estudio de polisomnografía dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos, se realizó una poligrafía respiratoria (PR) nocturna con un dispositivo portátil nivel III (Academia Americana de Sueño, AAMS) *Alice PDx Philips Respironics*. Se incluyeron en el análisis cánula de presión nasal, bandas de esfuerzo torácica y abdominal, y oximetría con sensor dedal.

La grabación fue editada y analizada manualmente por un neumonólogo entrenado en el uso de estándares actuales de la AAMS.⁵ Debido al estado clínico de la paciente, no fue posible suspender la cánula de alto flujo para el registro. Este mostró un patrón típico de RCS con apneas centrales cíclicas que alternaban con un patrón respiratorio creciente-decreciente durante el 37 % del tiempo de registro. Cada ciclo duraba una media de 54 segundos, y el *duty ratio* (DR) fue de 0,57 (Figura 1).

El índice de apneas centrales por hora/sueño (IAC) en eventos/hora fue de 6,6, elevado para la referencia en pediatría (valor normal: < 1/h),⁶ con presencia de hipoxemia intermitente el 2,1 % del tiempo total de registro (TTR) con saturación de oxígeno (O₂) < 90 % (mínima del 88 %), a pesar de la administración de O₂ suplementario.

Evolucionó con *shock* cardiogénico refractario a la maximización de tratamientos habituales, por lo que recibió soporte circulatorio con oxigenación extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation; ECMO*, por sus siglas en inglés) y trasplante cardíaco 72 horas después.

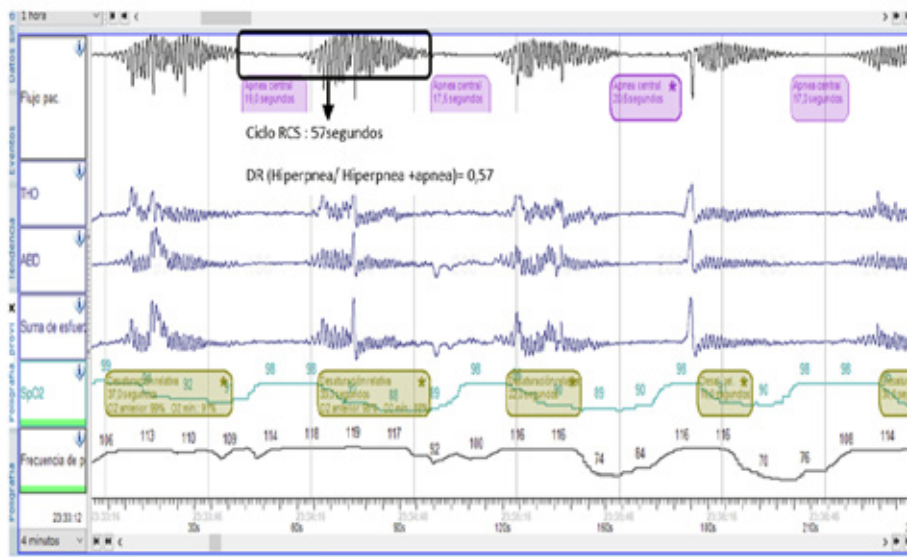
La evolución posoperatoria fue adecuada con fracción de acortamiento del 55 % a la semana. Dos semanas postrasplante, la PR sin oxígeno suplementario evidenció IAC/h de 1,4 sin hipoxemia. El monitoreo de la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) al fin de la espiración mostró valores medios de normocapnia. En la semana 7 luego del trasplante, una nueva PR (Figura 2) mostró valores normales de IAC/h (0,4) y saturación de O₂ promedio del 98 % (mínima del 94 %) sin evidencia de RCS (Tabla 1).

DISCUSIÓN

La RCS, caracterizada por un patrón ventilatorio periódico creciente-decreciente con apneas centrales y/o hipopneas centrales, representa una afección prevalente en adultos con insuficiencia cardíaca.^{1,2} Por el contrario, esta entidad es comunicada infrecuentemente en pediatría.

La MCD es un trastorno cardíaco grave en niños que origina ICC y falla orgánica múltiple, con una mortalidad del 20 % al año y del 56 %

FIGURA 1. Trazado de poligrafía respiratoria pretrasplante en página de 4 minutos.



Nótese el patrón respiratorio característico y los eventos de apneas de mecanismo central (sin esfuerzo) con desaturaciones.

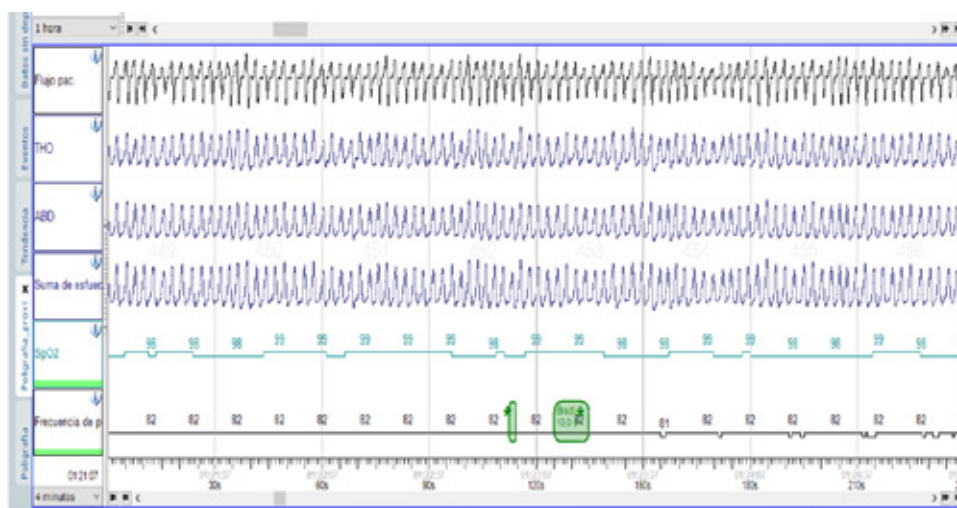
a 4 años, que representa la principal indicación de trasplante cardíaco.⁷ Su incidencia estimada es de 0,57/100 000 personas por año. La forma idiopática constituye la variante más frecuente (el 70 %).⁸

En el caso presentado, se observa RCS con ICC (clase funcional IV) secundario a MCD, que coincide con la descripción de Den Boer y cols., de 2016.⁹ En este estudio, se evaluaron 37 niños con ICC secundaria a MCD con PR, y se encontró el síndrome de apneas centrales en el 19 % de la cohorte estudiada (n = 8). Solo tres pacientes,

de 12, 15 y 16 años, presentaron RCS, y dos de ellos recibieron trasplante cardíaco. Estos autores hallaron menor frecuencia de RCS en relación con los adultos.

La fisiopatología de la RCS se explica por la teoría de la ganancia de bucle (*loop gain*; *LG*, por sus siglas en inglés), que involucra quimiorreceptores periféricos y centrales, receptores vagales intrapulmonares, centro respiratorio en el tronco encefálico y músculos respiratorios. En este modelo, el centro respiratorio y los pulmones mantienen una

FIGURA 2. Poligrafía respiratoria postrasplante, semana 7



Nótese la resolución de las alteraciones respiratorias con una saturación media del 98 % con FiO₂ del 21 %.

TABLA 1. Indicadores poligráficos y ecocardiograma pre y pos trasplante cardíaco

Indicadores	Pretrasplante	Postrasplante (2ª semana)	Postrasplante (7ª semana)
TTR	325	502	449
IAC/h	6,6	1,7	0,4
IAHO/h	1,8	0,1	0,7
SaO ₂ promedio	98 % (FiO ₂ 30 %)	98 % (AA)	98 % (AA)
SaO ₂ mínima	88 %	92 %	94 %
Respiración de Cheyne-Stokes	120 min (37 %)	23,74 min (4,7 %)	0
Ciclo de RCS	54 segundos	47 segundos	-
DR	0,57	0,79	-
ETCO ₂	-----	42 mmHg	38 mmHg
Ecocardiograma (% fracción de acortamiento)	15 %	53 %	55 %

TTR: tiempo total de registro; IAC/h: índice de apneas centrales por hora de sueño; IAHO/h: índice de apneas/hipopneas obstructivas por hora de sueño; SaO₂: saturación de oxígeno; respiración de Cheyne-Stokes: expresada en minutos y porcentaje del tiempo total de registro; ciclo de RCS: longitud del ciclo desde el inicio de un evento de apnea hasta el siguiente o de pico a pico en patrones en forma de diamante expresada en segundos; DR: *duty ratio*; ETCO₂: CO₂ de fin de espiración o *End Tidal CO₂* en simultáneo con la poligrafía respiratoria nocturna; AA: aire ambiente equivalente a FIO₂ del 21 %.

relación recíproca de retroalimentación negativa para regular un parámetro clave, que es la PCO₂ arterial. En este sistema de retroalimentación negativa, el aumento de la PCO₂ es la señal que estimula los quimiorreceptores periféricos y centrales para aumentar la ventilación.

Luego de un tiempo de circulación, la sangre arterial hipocápnica es medida por los quimiorreceptores, lo que determina una reducción en el impulso ventilatorio, que, a su vez, elevará la PCO₂ arterial. El aumento excesivo del impulso ventilatorio hasta descender la PCO₂ debajo del umbral de apneas determina las apneas recurrentes cíclicamente.¹ Este mecanismo fisiopatológico dependiente del valor de CO₂ es responsable de la inestabilidad del sistema respiratorio.

Además, el retraso circulatorio modifica la respuesta a las variaciones de PCO₂, como en nuestro caso, debido a ICC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja, donde la información de la PCO₂ llega con demora desde el pulmón hasta los quimiorreceptores, retrasa la respuesta y se manifiesta como RCS.

En los adultos, el LG se obtiene por una compleja fórmula que, en la práctica clínica, es reemplazada por la medición en el trazado del DR, un subrogante cuya equivalencia se observa en la Tabla 2.^{10,11} Cuanto más se aleja de la unidad, hacia el cero, el sistema es más inestable, como se observó en el trazado de esta paciente, cuyo DR de 0,57 segundos se prolongó a 0,79 luego del trasplante.

Esta compleja relación entre la RCS y la ICC, en la que las variaciones cíclicas en la frecuencia cardíaca, presión arterial, volumen respiratorio, presión parcial de O₂ y CO₂ conducen a la hiperactividad simpática, lo que empeora la contracción ventricular y la congestión pulmonar, propone desafíos terapéuticos con el objetivo de atenuar la respiración periódica y, en consecuencia, la actividad simpática.¹² En los adultos, los más utilizados son la administración de oxígeno, la presión positiva continua en la vía aérea y la ventilación servo-adaptativa.

Sin embargo, Naughton¹³ ha postulado que la RCS que persiste a pesar de la “terapia óptima” de la ICC constituye en sí misma un mecanismo compensatorio en la ICC. Otros autores, como S. Javaheri y cols.,¹⁴ rechazan esta hipótesis y consideran la RCS como un factor de mal pronóstico con mayor mortalidad. En la actualidad, ensayos clínicos aleatorizados con presión positiva continua en la vía aérea, ventilación servo-adaptativa, oxígeno suplementario intentan atenuar la hiperactividad simpática y revertir la RCS.

En este estudio, se observó una mejoría del disturbio respiratorio a las 2 semanas del trasplante cardíaco, que alcanzó la normalización a las 7 semanas. Este período fue menor que lo descrito por Suhail Al-Saleh y cols., a 3 meses en un paciente pediátrico.⁴ En los adultos, el tiempo de resolución de la RCS posterior al trasplante por diferentes etiologías ha sido comunicado a las 10 semanas.¹⁵

La escasa evidencia de RCS en niños con ICC podría deberse a la infrecuente realización de estudios de sueño que permitirían diagnosticar esta afección. Finalmente, la realización de una evaluación nocturna en pacientes con ICC clínicamente estables, en quienes la identificación de RCS podría condicionar otras modalidades de tratamiento, requiere de mayores estudios para establecer su rol, teniendo en cuenta las controversias existentes en el abordaje de la RCS. ■

REFERENCIAS

- Orr JE, Malhotra A, Sands SA. Pathogenesis of central and complex sleep apnoea. *Respirology*. 2017; 22(1):43-52.
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.0.1. Darien, Ill: American Academy of Sleep Medicine; 2013.
- Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *In J Cardiol*. 2009; 106(1):21-8.
- Al-Saleh S, Kantor PF, Narang I. Impact of Heart Transplantation on Cheyne-Stokes Respiration in a Child. *Case Rep Pediatr*. 2016; 2016:4698756.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007

Tabla 2. Relación del loop gain y el duty ratio

LG	1	1,001	1,001	1,037	1,088	1,175	1,311	1,523	1,852	2,379	3,263
DR	1	0,94	0,88	0,82	0,76	0,7	0,64	0,58	0,52	0,46	0,4

Nótese la relación inversa: a mayor loop gain, menor duty ratio, en la que 1 es el valor de estabilidad para ambos. LG: loop gain; DR: duty ratio.

- AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012; 8(5):597-619.
6. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest.* 2004; 125(3):872-8.
 7. Daubeney P, Nugent A, Chondros P, Carlin JB, et al. National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation.* 2006; 114(24):2671-8.
 8. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper L, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA.* 2006; 296(15):1867-76.
 9. Den Boer SL, Joosten KF, Van den Berg S, Backx AP, et al. Prospective evaluation of sleep apnea as manifestation of heart failure in children. *Pediatr Cardiol.* 2016; 37(2):248-54.
 10. Sands SA, Edwards BA, Kee K, Turton A, et al. Loop gain as a means to predict a positive airway pressure suppression of Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184(9):1067-75.
 11. Ortiz Naretto AE, Borsini E. Apnea central del sueño y Respiración periódica. *Rev Amer Med Respiratoria.* 2020; 20(2):150-61.
 12. Terziyski K, Draganova A. Central Sleep Apnea with Cheyne-Stokes Breathing in Heart Failure – From Research to Clinical Practice and Beyond. In: Islam M (ed). *Heart Failure: From Research to Clinical Practice. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Cham: Springer; 2018; 1067:327-51.
 13. Naughton MT. PRO: Persistent central sleep apnea/Hunter-Cheyne-Stokes breathing, despite best guideline-based therapy of heart failure with reduced ejection fraction, is a compensatory mechanism and should not be suppressed. *J Clin Sleep Med.* 2018; 14(6):909-14.
 14. Javaheri S, Brown LK, Khayat R. CON: Persistent central sleep apnea/Hunter-Cheyne-Stokes breathing, despite best guideline-based therapy of heart failure with reduced ejection fraction, is not a compensatory mechanism and should be suppressed. *J Clin Sleep Med.* 2018; 14(6):915-21.
 15. Thalhofer SA, Kiwus U, Dorow P. Influence of orthotopic heart transplantation on breathing pattern disorders in patients with dilated cardiomyopathy. *Sleep Breath.* 2000; 4(3):121-6.

Necrosis tisular local y trombocitopenia después de una intoxicación por mordedura de *Bungarus multicinctus* en una niña

Local tissue necrosis and thrombocytopenia following Bungarus multicinctus envenomation in a child

Dr. Ning Wang^{a,b}, Dr. Xuedong Wu^{a,b}, Máster en Ciencias Shanshan Zhang^{a,b}, Máster en Ciencias Wei Shen^{a,b} y Máster en Ciencias Na Li^{a,b}

RESUMEN

La intoxicación por mordedura de serpiente es un problema de salud pública global. En la población pediátrica, la intoxicación por mordedura de serpiente presenta características diferentes que en los pacientes adultos. La *Bungarus multicinctus* es una especie de elárido sumamente venenoso. Las presentaciones clínicas documentadas después de la intoxicación por mordedura de *Bungarus multicinctus* son reacciones locales mínimas, insuficiencia respiratoria, dolor generalizado e hiponatremia potencialmente mortal. Presentamos el caso de una intoxicación por mordedura de *Bungarus multicinctus* en una niña con manifestaciones clínicas atípicas, incluidas necrosis tisular grave y trombocitopenia con coagulopatía.

Palabras clave: *Bungarus multicinctus*, necrosis, trombocitopenia, trastorno de coagulación de la sangre, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e80>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e80>

Cómo citar: Wang N, Wu X, Zhang S, Shen W, Li N. Necrosis tisular local y trombocitopenia después de una intoxicación por mordedura de *Bungarus multicinctus* en una niña. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e80-e83.

INTRODUCCIÓN

Cada año, se producen alrededor de 5 millones de mordeduras de serpiente en todo el mundo.¹ La *Bungarus multicinctus* es una especie de elárido sumamente venenoso, que se encuentra ampliamente en el sur de China. Las mordeduras de *Bungarus multicinctus* representan aproximadamente el 7,5 % de todos los registros anuales de mordedura de serpiente en China,² con una tasa de mortalidad informada de alrededor del 7 % al 50 %.^{2,3} Las presentaciones clínicas documentadas causadas por la intoxicación por mordedura de *Bungarus multicinctus* incluyen reacciones locales mínimas,³ insuficiencia respiratoria, dolor generalizado² e hiponatremia potencialmente mortal.^{4,5} Presentamos un caso infrecuente de intoxicación por mordedura de *Bungarus multicinctus* en una niña con necrosis tisular grave y trombocitopenia con coagulopatía.

A PROPÓSITO DE UN CASO

Una niña de 7 años que vivía en un área montañosa del sur de China sufrió una mordedura de una serpiente con muchas bandas en el dedo índice derecho mientras trataba de sacar una pelota de plástico de un agujero. Su padre presenció el evento y mantuvo a la serpiente alejada. La llevaron de inmediato al departamento de cirugía pediátrica, pero no recibió ningún tratamiento específico. Tardaron tres horas en trasladarla a nuestra institución. Según lo que describió el padre con respecto al proceso, el cirujano le mostró una imagen de la *Bungarus multicinctus* para que diera su testimonio. El padre la identificó rápidamente como la serpiente que había mordido a su hija.

La niña estaba consciente y refirió tener dolor en la mano derecha. Sus signos vitales eran los siguientes: frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto, presión arterial sistólica de 98 mmHg y presión arterial diastólica de 70 mmHg, frecuencia respiratoria de 28, saturación de oxígeno del 98 %

a. Departamento de Cirugía Pediátrica, Primer Hospital Afiliado, Universidad de Dali, China.

b. Centro de Medicina Clínica Pediátrica, sucursal de Dali, provincia de Yunnan, China.

Correspondencia: Dr. Ning Wang: wn20153240@163.com

Financiamiento: Los autores recibieron el apoyo financiero del Departamento de Educación de la provincia de Yunnan (2019J0780).

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-7-2020

Aceptado: 28-9-2020

y temperatura corporal de 36,8 °C. Al momento del ingreso, tenía marcas de colmillos en el dedo índice derecho. La sensibilidad superficial y el llenado capilar en el lugar de la mordedura eran normales. Por lo demás, no presentaba erupción cutánea, enrojecimiento ni hinchazón. La niña fue hospitalizada; los resultados positivos de las pruebas de laboratorio incluyeron un recuento de leucocitos de $21,75 \times 10^9/l$ y una concentración de potasio sérico de 3,1 mmol/l. El tiempo de protrombina (TP) y la razón internacional normalizada (RIN) eran de 11,7 segundos y 1,02 segundos, respectivamente (Tabla 1). Las funciones hepática y renal eran normales. Se recetó un tratamiento específico con antídoto para las mordeduras de víbora, antitoxina tetánica y cefalexina en el lapso de una hora desde el inicio de la hospitalización. En los siguientes 30 minutos, se realizó una limpieza quirúrgica. Se mantuvo abierta la herida y se la enjuagó bien con solución salina. Se volvieron a revisar el hemograma completo y la función de coagulación en las primeras 24 horas después de la limpieza quirúrgica. Al segundo día, en la exploración física se observó enrojecimiento, hinchazón y eritema en el lugar de la mordedura. El recuento de plaquetas disminuyó de $369 \times 10^9/l$ a $32 \times 10^9/l$, con una prolongación del tiempo de protrombina y una mayor concentración de dímero D (DD) y del producto de la degradación de la fibrina (PDF) (Tabla 1). Se sumó la difenhidramina a la cefalexina. Al tercer día, en la mano afectada, los dedos estaban pálidos, con sensibilidad superficial reducida e hinchazón progresiva que se extendía desde el lugar de la mordedura hacia el antebrazo. La extremidad superior derecha era sensible a la palpación (Figura 1A). Se realizó una descompresión abierta del túnel carpiano y del compartimiento fascial del antebrazo en

forma urgente. Veinticuatro horas después de los procedimientos invasivos, la sensibilidad superficial y el llenado capilar mejoraron. Sin embargo, los recuentos de plaquetas siguieron

FIGURA 1. Mano derecha después de la mordedura de una *Bungarus multicinctus*



A: 3 días después de la intoxicación por mordedura de serpiente, tumefacción progresiva de la mano.

B: 5 días después de la intoxicación por mordedura de serpiente, necrosis de la piel de espesor total que se extiende hacia la muñeca.

C: 17 días después de la intoxicación por mordedura de serpiente, drenaje de sellado al vacío (DSV) continuo en la mano derecha.

D: 60 días después de la intoxicación por mordedura de serpiente, cicatrización de la herida de la mano derecha.

TABLA 1. Evolución del recuento de plaquetas y de la función de coagulación

Valor de la prueba	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 74
Recuento de plaquetas ($\times 10^9/l$)	369	32	3	64	68	490
TP (s)	11,7	20,9	44,8	11,5	12,4	12,2
TP-RIN (s)	1,02	1,88	4,23	1	0,93	1,06
TTPa (s)	23,6	33,4	32,2	22,7	25,1	23,1
TT (s)	18,7	19,1	18,3	14,8	15	19,2
DD ($\mu g/ml$)	0,77	2,73	3,17	1,24	0,35	0,28
PDF* ($\mu g/ml$)	3,6	16,6	12,27	5,08	3,2	2,5

TP: tiempo de protrombina; TP-RIN: tiempo de protrombina / razón internacional normalizada; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; TT: tiempo de trombina; DD: dímero D; PDF: producto de la degradación de la fibrina; *: el valor normal del PDF es inferior a 5 $\mu g/ml$.

disminuyendo. El recuento de plaquetas más bajo fue de $3 \times 10^9/l$, junto con una prolongación del tiempo de protrombina de 44,8 s (Tabla 1). La paciente requirió una transfusión de plaquetas y de crioprecipitado alogénico. No presentó episodios de hemorragia. Al quinto día, comenzó a tener necrosis completa de la piel en el lugar de la mordedura que se extendía hacia la muñeca. La pérdida de piel de espesor total alcanzó alrededor del 1 % de la superficie corporal (Figura 1B). La paciente tenía movimiento limitado en el dedo índice derecho debido al daño significativo en la articulación metacarpofalángica. Los resultados de los cultivos microbianos de los exudados de la herida fueron negativos. La disminución progresiva del recuento de plaquetas se detuvo. Los parámetros de coagulación volvieron a valores normales. A los 17 días, se realizó una limpieza de la herida y se aplicó un drenaje de sellado al vacío (DSV) continuo (Figura 1C).

El día 39, se intentó reparar el defecto cutáneo de la mano derecha con un colgajo cruzado de piel del brazo. El día 75, las heridas estaban cicatrizando correctamente. En el hemograma completo, se observó recuento de leucocitos de $6,5 \times 10^9/l$ y recuento de plaquetas de $490 \times 10^9/l$ (Tabla 1). En una consulta de seguimiento 60 días después del alta, la función normal del dedo índice derecho aún dependía de ejercicios de rehabilitación específicos para una recuperación a largo plazo (Figura 1D).

DISCUSIÓN

Los síntomas neuromusculares son complicaciones conocidas destacadas de la intoxicación por mordedura de *B. multicinctus*.⁶ En la bibliografía existente, también se documentan reacciones locales leves.² Las reacciones locales graves y la trombocitopenia significativa con coagulopatía observadas en nuestro caso no se habían informado previamente.

El grado de las lesiones producidas por intoxicación por mordedura de serpientes es relevante según la categoría de veneno de la serpiente. Los venenos de la *B. multicinctus* que han sido debidamente estudiados son la α -, β - y γ -bungarotoxina. La α -bungarotoxina destruye la unión de la acetilcolina y los receptores acetilcolínicos; la β - y la γ -bungarotoxina inhiben la liberación de la acetilcolina de las terminaciones nerviosas. La reducción de la despolarización en la membrana postsináptica produce bloqueo neuromuscular. Los síntomas frecuentes incluyen ptosis, oftalmoplejía, midriasis, dolor faríngeo,

parálisis del paladar, parálisis de las extremidades e incluso parálisis de los músculos respiratorios, que es el principal factor que causa insuficiencia respiratoria en los pacientes.^{3,7,8} Sin embargo, los síntomas relevantes de nuestro caso fueron necrosis tisular grave y trombocitopenia, en lugar de síntomas neuromusculares. Esto indica que la víctima sufrió un tipo diferente de destrucción por el veneno. De hecho, se han identificado 136 proteínas en la *Bungarus multicinctus*. Aproximadamente el 5,9 % de las proteínas son venenosas. Además de las 17 familias tóxicas descubiertas previamente, se hallaron nuevas familias de proteínas en el veneno de la *B. multicinctus*, entre otras, fosfolipasas A2 (FLA2), metaloproteínasa, hialuronidasa y factor de crecimiento endotelial vascular.⁹ Aún se desconocen las reacciones biológicas y los efectos clínicos que causan.

La destrucción tisular relacionada con el veneno de serpiente puede producir efectos fisiopatológicos, sociales y psicológicos a largo plazo en las víctimas.^{10,11} Entre los cambios patológicos complejos, el daño inducido por el veneno en las células y las matrices extracelulares (MEC) es un factor importante para la destrucción tisular. Los homólogos de las FLA2 son las principales micotoxinas que destruyen la integridad de la membrana plasmática.¹² Las metaloproteinasas del veneno de serpiente (MPVS) pueden degradar las MEC.⁹ Tanto las FLA2 como las MPVS se encuentran en el veneno de la *B. multicinctus*. Estas podrían ser responsables de la necrosis tisular grave observada en nuestro caso.

La coagulopatía y la hemorragia son efectos potenciales en las víctimas tras una intoxicación por mordedura de serpiente. La desfibrinación y la anticoagulación son los dos patrones principales en la coagulopatía inducida por el veneno de serpiente.¹³ La coagulopatía por desfibrinación se manifiesta como una prolongación del TP/TP-RIN y TTPa con aumento del PDF. La coagulopatía por anticoagulación se manifiesta como prolongación del TP/TP-RIN y del TTPa con PDF bajo o ausente. La prolongación del TP/TP-RIN y del TTPa con aumento del PDF que se observó en nuestro caso se ajustaron a las características de la coagulopatía por desfibrinación.

Las plaquetas tienen una función importante en los procesos hemostáticos humanos.¹³ Se producen dos efectos dramáticos, como la inhibición o promoción de la actividad plaquetaria, en la función plaquetaria después

de la intoxicación por mordedura de serpiente. La promoción excesiva de la actividad plaquetaria aumenta el consumo de plaquetas disponibles, lo que lleva a una menor cantidad de plaquetas circulantes. También aumenta el riesgo de hemorragia. Dos componentes del veneno, las FLA2 y la α -fibrinogenasa, promueven la actividad plaquetaria. La actividad plaquetaria inducida por las FLA2 podría ser responsable de la trombocitopenia que ocurrió en nuestro caso.

A diferencia de las coagulopatías frecuentes, el desarrollo rápido y la resolución espontánea son típicos de la coagulopatía relacionada con la mordedura de serpiente. Sin embargo, la velocidad del desarrollo y de la resolución de la coagulopatía es sumamente variable. El tiempo entre la mordedura y la coagulopatía puede ser inferior a 15 minutos en el caso de algunos elápidos australianos, mientras que la resolución completa podría tardar varias horas o días.¹³ Por el contrario, en nuestro caso, la coagulopatía inicial se presentó 24 horas después de la mordedura, pero la coagulopatía grave con trombocitopenia ocurrió a las 48 horas. La resolución completa de la coagulopatía se produjo 72 horas después de la mordedura. La aparición de la coagulopatía marcada se dio relativamente tarde, mientras que el consumo de los factores de coagulación comenzó con la activación temprana del sistema de coagulación provocada por la intoxicación por mordedura de serpiente.

Cabe destacar que identificamos a la *B. multicinctus* mediante un testimonio en lugar de su captura. Es posible que la evolución clínica atípica de la mordedura de *Bungarus* se deba a que se trataba de otra especie.

En este artículo, presentamos un caso aislado de necrosis tisular local y coagulopatía con trombocitopenia por intoxicación por mordedura de *B. multicinctus*. Las reacciones regionales fueron peores que en los informes previos. El veneno de la *B. multicinctus* contiene varias toxinas que podrían contribuir tanto a estos efectos locales como a la coagulopatía con trombocitopenia. La administración de un antídoto para la *B. multicinctus* es la base del

tratamiento si la víctima sufrió una intoxicación por mordedura de *B. multicinctus*. Si el antídoto específico no está disponible, la corrección de la coagulopatía y la instauración de una intervención quirúrgica son medidas de apoyo para reducir las complicaciones relacionadas con el veneno. ■

REFERENCIAS

- Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, Harrison RA, et al. Snakebite envenoming. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17079.
- Mao YC, Liu PY, Chiang LC, Liao SC, et al. *Bungarus multicinctus* snakebite in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96(6):1497-1504.
- Pe T, Myint T, Htut A, Myint AA, Aung NN. Envenoming by Chinese krait (*Bungarus multicinctus*) and banded krait (*B. fasciatus*) in Myanmar. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997; 91(6):686-8.
- Höjer J, Tran Hung H, Warrell D. Life-threatening hyponatremia after krait bite envenoming - a new syndrome. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010; 48(9):956-7.
- Trinh KX, Khac QL, Trinh LX, Warrell DA. Hyponatraemia, rhabdomyolysis, alterations in blood pressure and persistent mydriasis in patients envenomed by Malayan kraits (*Bungarus candidus*) in southern Viet Nam. *Toxicon*. 2010; 56(6):1070-5.
- Shan LL, Gao JF, Zhang YX, Shen SS, et al. Proteomic characterization and comparison of venoms from two elapid snakes (*Bungarus multicinctus* and *Naja atra*) from China. *J Proteomics*. 2016; 138:83-94.
- Hung HT, Höjer J, Du NT. Clinical features of 60 consecutive ICU-treated patients envenomed by *Bungarus multicinctus*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009; 40(3):518-24.
- Chan JC, Cockram CS, Buckley T, Young K, et al. Envenoming by *Bungarus multicinctus* (many-banded krait) in Hong Kong. *J Trop Med Hyg*. 1995; 98(6):457-60.
- Ziganshin RH, Kovalchuk SI, Arapidi GP, Starkov VG, et al. Quantitative proteomic analysis of Vietnamese krait venoms: Neurotoxins are the major components in *Bungarus multicinctus* and phospholipases A2 in *Bungarus fasciatus*. *Toxicon*. 2015; 107(Pt B):197-209.
- Edgerton MT, Koeplinger ME. Management of Snakebites in the Upper Extremity. *J Hand Surg Am*. 2019; 44(2):137-42.
- Gutiérrez JM, Rucavado A, Escalante T, Herrera C, et al. Unresolved issues in the understanding of the pathogenesis of local tissue damage induced by snake venoms. *Toxicon*. 2018; 148:123-31.
- Fernandez CA, Borges RJ, Lomonte B, Montes MR. A structure-based proposal for a comprehensive myotoxic mechanism of phospholipase A2-like proteins from viperid snake venoms. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1844(12):2265-76.
- White J. Snake venoms and coagulopathy. *Toxicon*. 2005; 45(8):951-67.

Local tissue necrosis and thrombocytopenia following *Bungarus multicinctus* envenomation in a child

Ning Wang, M.D.^{a,b}, Xuedong Wu, M.D.^{a,b}, Shanshan Zhang, M.S.^{a,b}, Wei Shen, M.S.^{a,b} and Na Li, M.S.^{a,b}

ABSTRACT

Snakebite envenoming is a global public health problem. The pediatric population poisoned by snakebite envenoming has different features than adult patients. *Bungarus multicinctus* is a highly venomous species of the elapid snake. The documented clinical presentations following *Bungarus multicinctus* envenoming are minimal local reactions, respiratory failure, general pain, and life-threatening hyponatremia. We present an uncommon case of *Bungarus multicinctus* envenomation in a girl with unusual clinical findings, including severe tissue necrosis and thrombocytopenia with coagulopathy.

Key words: *Bungarus multicinctus*, necrosis, thrombocytopenia, blood coagulation disorder, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e80>

To cite: Wang N, Wu X, Zhang S, Shen W, Li N. Local tissue necrosis and thrombocytopenia following *Bungarus multicinctus* envenomation in a child. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e80-e83.

INTRODUCTION

About 5 million snakebites occur each year around the world.¹ *Bungarus multicinctus* is a highly venomous species of the elapid snake, which is widely distributed in southern China. *Bungarus multicinctus* bites account for about 7.5 % of total snakebite records each year in China² and the mortality rate reported is about 7-50 %.^{2,3} The documented clinical presentations caused by envenomation of *Bungarus multicinctus* are minimal local reactions,³ respiratory failure, general pain,² and life-threatening hyponatremia.^{4,5} We present an uncommon case

of *Bungarus multicinctus* envenomation in a girl with severe tissue necrosis and thrombocytopenia with coagulopathy.

CASE REPORT

A 7-year-old girl living in a mountainous area in southern China was bitten by a many-banded snake on her right index finger as she tried to pull a plastic ball out of a hole. Her father witnessed the event and kept the snake away. She immediately went to the pediatric surgery department without any specific treatment. It took her three hours to transfer to our institution. According to the process description from her father, the surgeon displayed a picture of the *Bungarus multicinctus* for him to witness. Her father quickly identified it as the snake that had bitten his daughter.

The girl was conscious and complained of right hand pain. Her vital signs included a heart rate of 100 beats per minutes, systolic blood pressure of 98 mmHg and diastolic blood pressure of 70 mmHg, respiratory rate of 28, oxygen saturation of 98 %, and body temperature of 36.8 °C. On admission, there were fang marks on her right index finger. Superficial sensitivity and capillary refill of the bite site were normal. In addition, there was no skin rash, redness, or swelling. The girl was hospitalized and positive findings of laboratory tests included a white blood cell count of $21.75 \times 10^9/L$ and serum potassium concentration of 3.1 mmol/L. Her prothrombin time (PT) and International Normalized Ratio (INR) were 11.7 and 1.02 seconds, respectively (Table 1). Liver and kidney function were normal. Specific treatments with anti-venom against Viper, anti-tetanus toxin, and cephalexin were prescribed within one hour since the beginning of hospitalization. Surgical debridement was performed in the next thirty minutes. The wound was kept open and rinsed by saline injection thoroughly. The complete blood count and coagulation function were rechecked in the first 24 hours after debridement. On day 2, her physical examinations were notable for skin redness, swelling, and erythema at the biting site. The count of platelets decreased

a. Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital, Dali University, China.

b. Dali Branch Center for Pediatric Disease Clinical Medicine, Yunnan Province, China.

E-mail address: Ning Wang, M.D.: wn20153240@163.com

Funding: The authors received financial support from the Yunnan Provincial Department of Education (2019J0780).

Conflict of interest: None.

Received: 7-19-2020

Accepted: 9-28-2020

from $369 \times 10^9/L$ to $32 \times 10^9/L$ with prolonged prothrombin time, a higher level of D-dimer (D-2) and fibrin degradation product (FDP) (Table 1). Diphenhydramine was added in addition to cephalexin. On day 3, the impaired hand developed pale fingers, reduced superficial sensitivity, and progressive swelling spreading from the bite site to the forearm. Her upper right limb was tender upon palpation (Figure 1A). Open decompression of the carpal canal and fascial compartment of the forearm was performed urgently. Twenty-four hours after the invasive procedures, superficial sensitivity and capillary refill were improved. However, the counts of platelets continued to decline. The lowest platelets count was $3 \times 10^9/L$ accompanied with prolonged prothrombin time of 44.8 s (Table 1). The patient required transfusion of allogeneic cryoprecipitate and platelets. No bleeding episodes occurred. On day 5, complete skin necrosis began originating at the sting site and spread to the wrist joint. Full-thickness skin loss reached about 1 % of the body surface area (Figure 1B). The motion of the right index finger was limited due to significant damage of the metacarpophalangeal joint. Repeated microbial cultures of the wound exudates had negative results. The progressive decline in platelet count stopped. Blood coagulation parameters returned to normal. On day 17, wound debridement and continuous vacuum sealing drainage (VSD) were conducted (Figure 1C).

On day 39, an attempt was made to repair the skin defect on the right hand with a crossed skin flap from the arm. On day 75, her wounds were healing well. A complete blood count showed a white blood cell count of $6.5 \times 10^9/L$ and a platelet count of $490 \times 10^9/L$ (Table 1). At a follow-up visit 60 days after the discharge, the normal function of the right index finger still depended on specific

rehabilitation exercises for long-term recovery. (Figure 1D).

DISCUSSION

Neuromuscular symptoms are known outstanding complications of *B. multicinctus*

FIGURE 1. Right hand after *Bungarus multicinctus* bite



A: 3 days post envenomation, progressive swelling in hand.
B: 5 days post envenomation, full-thickness skin necrosis spread to the wrist.
C: 17 days post envenomation, continuous vacuum sealing drainage (VSD) for right hand.
D: 60 days post envenomation, wound healing of right hand.

TABLE 1. Evolution of platelets count and coagulation function

Test value	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 74
Platelets count ($\times 10^9/L$)	369	32	3	64	68	490
PT (s)	11.7	20.9	44.8	11.5	12.4	12.2
PT-INR (s)	1.02	1.88	4.23	1	0.93	1.06
APTT (s)	23.6	33.4	32.2	22.7	25.1	23.1
TT (s)	18.7	19.1	18.3	14.8	15	19.2
D-2 ($\mu g/mL$)	0.77	2.73	3.17	1.24	0.35	0.28
FDP* ($\mu g/mL$)	3.6	16.6	12.27	5.08	3.2	2.5

PT, prothrombin time; PT-INR, ratio of thrombin time international; APTT, activated partial thromboplastin time; TT, thrombin time; D-2, D-dimer; FDP, fibrin degradation product; *, the normal value of the FDP is less than 5 $\mu g/mL$.

envenomation.⁶ The existing literature also documented mild local reactions.² Severe local reactions and significant thrombocytopenia with coagulopathy in the present case have not been previously reported.

The degree of envenoming injury of venomous snakebites is relevant to the categories of snake toxins. The well-studied venoms of *B. multicinctus* are α , β , and γ -bungarotoxin. The α -bungarotoxin destroys binding of acetylcholine and acetylcholine receptors; β and γ -bungarotoxin inhibit the release of acetylcholine from the nerve terminal. Reduced depolarization in the postsynaptic membrane leads to neuromuscular blockade. Its common symptoms are ptosis, ophthalmoplegia, mydriasis, pharyngeal pain, palatal palsy, limb paralysis, and even breathing muscles paralysis, which is the main factor causing patients' respiratory failure.^{3,7,8} However, the outstanding symptoms of this case were severe tissue necrosis and thrombocytopenia, rather than neuromuscular symptoms. This shows that the victim suffered from a different kind of venomous destruction. In fact, a total of 136 proteins have been identified in *Bungarus multicinctus*. About 5.9 % of proteins are venomous proteins. In addition to the 17 toxic families discovered previously, new protein families such as phospholipases A2 (PLA2), metalloproteinase, hyaluronidase, and vascular endothelial growth factor have been found in *B. multicinctus* toxins.⁹ Their biological reactions and clinical effects are still unclear.

Snake venom-related tissue destruction can lead to long-term pathophysiological, social and psychological effects on victims.^{10,11} Among the intricate pathological changes, toxin-induced damage targeting cells and extracellular matrixes (ECMs) is an important factor for tissue destruction. PLA2 homologues are the principal mycotoxins destroying the integrity of the plasma membrane.¹² Snake venom metalloproteinases (SVMPs) are able to lead to the degradation of ECMs.⁹ Both PLA2 and SVMPs are found in the venom of *B. multicinctus*. They may be responsible for the severe tissue necrosis in this case.

Coagulopathy and hemorrhage are potential effects on victims following snake envenoming. Defibrination and anticoagulation are two principal patterns of snake venom-induced coagulopathy.¹³ Defibrination coagulopathy manifests as prolonged PT/PT-INR and APTT with elevated FDP. Anticoagulation coagulopathy

manifests as prolonged PT/PT-INR and APTT with low to absent FDP. Prolonged PT/PT-INR and APTT with elevated FDP occurring in this case conformed to the features of defibrination coagulopathy.

Platelets play an important role in human hemostatic processes.¹³ There are two dramatic effects, including inhibition or promotion of platelet activity, on platelet function following snake envenoming. Excessive promotion of platelet activity increases the consumption of available platelets, resulting in lower circulating numbers of platelets. It also increases the bleeding risk. Two venom components, PLA₂ and α -fibrinogenase, can promote platelet activity. PLA₂-induced platelet activity may be responsible for thrombocytopenia occurring in this case.

Unlikely common coagulopathies, rapid development and spontaneous resolution are characteristics of snakebite-related coagulopathy. However, the speed of development and resolution of coagulopathy is highly variable. Time from the bite to coagulopathy can be less than 15 minutes for some Australian elapid snakes, while complete resolution may take several hours or days.¹³ By contrast, the present case had initial coagulopathy at 24 hours post-bite but severe coagulopathy with thrombocytopenia occurred 48 hours post-bite. The time to complete resolution of coagulopathy was 72 hours post-bite. The emergence of marked coagulopathy was relatively late, whereas the consumption of coagulation factors commenced by early activation of the coagulation system caused by snake envenoming.

It needs to mention that we identified the *B. multicinctus* based on identification of witness rather than capturing it. There was a possibility that the atypical clinical evolution for *Bungarus* bites may due to another species.

Here we have presented a rare case of local tissue necrosis and coagulopathy with thrombocytopenia from a *B. multicinctus* envenomation. Regional reactions are worse than in previous reports. *B. multicinctus* venom contains multiple toxins that could contribute to these local effects as well as to coagulopathy with thrombocytopenia. Administration of antivenom against *B. multicinctus* is the mainstay therapy when victims confront *B. multicinctus* envenomation. If specific antivenom is unavailable, correction of coagulopathy and application of surgical intervention are supportive measures to reduce venom-related complications.

REFERENCES

1. Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, Harrison RA, et al. Snakebite envenoming. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17079.
2. Mao YC, Liu PY, Chiang LC, Liao SC, et al. *Bungarus multicinctus* multicinctus Snakebite in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 96(6):1497-1504.
3. Pe T, Myint T, Htut A, Myint AA, Aung NN. Envenoming by Chinese krait (*Bungarus multicinctus*) and banded krait (*B. fasciatus*) in Myanmar. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997; 91(6):686-8.
4. Höjer J, Tran Hung H, Warrell D. Life-threatening hyponatremia after krait bite envenoming - a new syndrome. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010; 48(9):956-7.
5. Trinh KX, Khac QL, Trinh LX, Warrell DA. Hyponatraemia, rhabdomyolysis, alterations in blood pressure and persistent mydriasis in patients envenomed by Malayan kraits (*Bungarus candidus*) in southern Viet Nam. *Toxicon*. 2010; 56(6):1070-5.
6. Shan LL, Gao JF, Zhang YX, Shen SS, et al. Proteomic characterization and comparison of venoms from two elapid snakes (*Bungarus multicinctus* and *Naja atra*) from China. *J Proteomics*. 2016; 138:83-94.
7. Hung HT, Höjer J, Du NT. Clinical features of 60 consecutive ICU-treated patients envenomed by *Bungarus multicinctus*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009; 40(3):518-24.
8. Chan JC, Cockram CS, Buckley T, Young K, et al. Envenoming by *Bungarus multicinctus* (many-banded krait) in Hong Kong. *J Trop Med Hyg*. 1995; 98(6):457-60.
9. Ziganshin RH, Kovalchuk SI, Arapidi GP, Starkov VG, et al. Quantitative proteomic analysis of Vietnamese krait venoms: Neurotoxins are the major components in *Bungarus multicinctus* and phospholipases A2 in *Bungarus fasciatus*. *Toxicon*. 2015; 107(Pt B):197-209.
10. Edgerton MT, Koeplinger ME. Management of Snakebites in the Upper Extremity. *J Hand Surg Am*. 2019; 44(2):137-42.
11. Gutierrez JM, Rucavado A, Escalante T, Herrera C, et al. Unresolved issues in the understanding of the pathogenesis of local tissue damage induced by snake venoms. *Toxicon*. 2018; 148:123-31.
12. Fernandez CA, Borges RJ, Lomonte B, Montes MR. A structure-based proposal for a comprehensive myotoxic mechanism of phospholipase A2-like proteins from viperid snake venoms. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1844(12):2265-76.
13. White J. Snake venoms and coagulopathy. *Toxicon*. 2005; 45(8):951-67.

Enfermedad por arañazo de gato con compromiso óseo múltiple

Cat-scratch disease with multiple bone involvement

Dra. Cynthia Slai Feinstein^a, Dr. Nicolás Borin^a, Dra. Melanie Monzón Ostoich^a, Dra. Mariel Merñiez^a,
Dra. Paula Marqués Burgos^a, Dra. Johanna Aliano^a, Dr. Ignacio Núñez^a y Dr. Ariel Cheistwer^a

RESUMEN

La enfermedad por arañazo de gato es producida por la bacteria *Bartonella henselae*, bacilo Gram-negativo transmitido desde gatos y perros a los seres humanos a través de la inoculación cutánea por rasguños o mordeduras. Tiene un amplio espectro clínico, desde una forma típica caracterizada por una linfadenopatía regional cercana al sitio de inoculación hasta formas atípicas con compromiso sistémico. Las formas óseas son infrecuentes; representan, aproximadamente, del 0,2 % al 0,5 % de los casos.

Se presenta a una paciente de 3 años de edad, previamente sana, que se internó por síndrome febril prolongado asociado a dolor y limitación del movimiento a nivel de la columna vertebral cervical, con diagnóstico de enfermedad por arañazo de gato con afectación ósea múltiple.

Palabras clave: *Bartonella henselae*, enfermedad por rasguño de gato, niño.

ABSTRACT

Cat-scratch disease is produced by the bacterium *Bartonella henselae*, a gram-negative bacillus transmitted through cutaneous inoculation by a cat or dog's scratch or bite. It has a wide clinical spectrum, from a typical picture characterized by a regional lymphadenopathy near to the inoculation site to atypical pictures with systemic compromise. Bone compromise is infrequent, it represents around 0.2-0.5 % of the cases.

We present a 3-year-old previously healthy patient, who was admitted with prolonged fever related to pain and movement limitation of the cervical spine. Diagnosis of cat-scratch disease with multiple bone involvement was reached.

Key words: *Bartonella henselae*, cat-scratch disease, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e84>

Cómo citar: Slai Feinstein C, Borin N, Monzón Ostoich M, Merñiez M, et al. Enfermedad por arañazo de gato con compromiso óseo múltiple. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e84-e87.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por arañazo de gato (EAG) es producida por la bacteria *Bartonella henselae*, bacilo Gram-negativo transmitido por gatos, principalmente recién nacidos y menores de un año, a través de la inoculación cutánea por rasguños o mordeduras.¹ Los perros también constituyen su reservorio y no existen datos de transmisión persona-persona.²

En Estados Unidos, se reportan alrededor de 40 000 casos por año, pero la incidencia en la Argentina se desconoce.^{1,2} Afecta, sobre todo, a niños y adultos jóvenes, con un pico entre los 2 y los 14 años.² Clínicamente, se manifiesta con una forma típica, caracterizada por una linfadenopatía regional cercana al sitio de inoculación, o formas atípicas con compromiso sistémico.³ Estas representan menos del 10 % de los casos, y lo más frecuente es el compromiso hepatoesplénico.² Se describe la afectación ósea en menor medida, que involucra, principalmente, la columna vertebral.³

CASO CLÍNICO

Paciente de 3 años de edad previamente sana, que se internó por presentar síndrome febril de 40 días de evolución, de 1 a 2 registros diarios, sobre todo, nocturnos, asociados a dolor y limitación del movimiento de la columna vertebral cervical. No presentaba pérdida de peso, astenia u otros síntomas relacionados. Sin antecedente de viajes recientes y solo refería el contacto con gatos cachorros.

Ya había realizado múltiples consultas y se le habían efectuado radiografía de tórax, hemograma, función renal y hepática, sin alteraciones. Se había hallado solamente la proteína C reactiva (PCR) elevada, de 18,4 mg/dl.

Al ingresar, estaba en buen estado general, afebril, con signos vitales dentro de los límites normales para su edad. Niña eutrófica, con un peso de 14,500 kg (percentil 25), una talla de 100,6 cm (percentil 25-50) y un índice de masa corporal de 14,3 (percentil 10-25). Presentaba dolor y limitación ante la flexoextensión y lateralización de la columna vertebral cervical. No padecía adenopatías ni visceromegalias, y el resto del examen físico era normal.

a. Unidad 6 de Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Ignacio Núñez: ignacio_25@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-8-2020
Aceptado: 24-9-2020

Se realizó un análisis de laboratorio, que evidenció anemia normocítica-normocrómica y aumento de reactantes de fase aguda: glóbulos blancos en $8900/\text{mm}^3$ (el 58 % de neutrófilos, el 31 % de linfocitos, el 9 % de monocitos, el 2 % de eosinófilos); hemoglobina: 9,1 mg/dl; hematocrito: el 26,4 %; plaquetas: $486\,000/\text{mm}^3$; PCR: 29 mg/dl; eritrosedimentación: 70 mm/hora. Hepatograma y función renal normales. Se realizaron hemocultivos, que fueron negativos, y serologías para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*; EBV, por sus siglas en inglés) y toxoplasmosis, que fueron negativas.

Se descartaron infecciones profundas con la ecografía abdominal y el ecocardiograma normales, y se realizó una radiografía de la columna vertebral cervical, que evidenció alteraciones de los cuerpos vertebrales de C6-C7. Por la sospecha de espondilodiscitis, se medicó empíricamente con cefotaxima y clindamicina.

Al día siguiente, se efectuó una resonancia magnética (RM) de la columna vertebral y se constató la alteración de la señal en los cuerpos vertebrales cervicales, dorsales y lumbares, el compromiso de tejidos blandos paraespinales a nivel dorsal alto, pero sin compromiso de

los discos intervertebrales (Figura 1). Se realizó un centellograma óseo, en el que se observó hipercaptación en el isquion derecho y en el séptimo arco costal derecho posterior, además del compromiso óseo múltiple en la columna vertebral evidenciado en la RM (Figura 2).

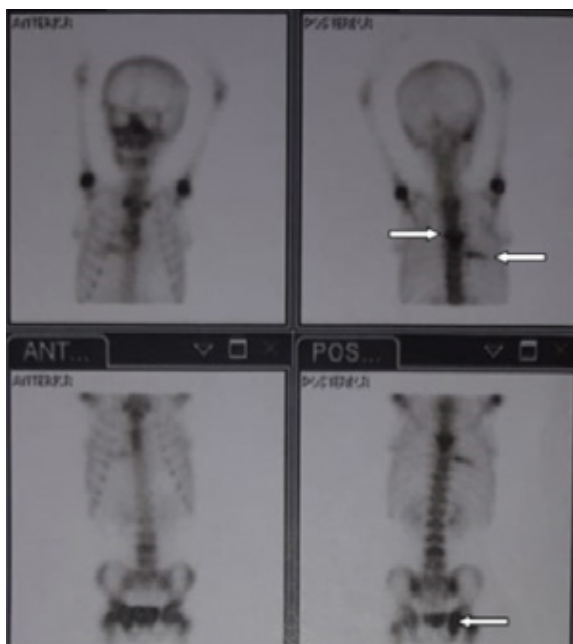
Por presentar nexo epidemiológico y clínica compatible, se realizó la serología para *Bartonella henselae* por inmunofluorescencia indirecta (IFI), la cual fue negativa tanto para inmunoglobulina G (IgG) como para inmunoglobulina M (IgM). Se realizó la prueba cutánea de derivado proteico purificado (*purified protein derivative*; PPD, por sus siglas en inglés), que fue negativa, y la radiografía de tórax fue normal. Para descartar una patología oncohematológica, se realizó una punción-aspiración de médula ósea, que no evidenció infiltración neoplásica, y una biopsia de la lesión ósea a nivel del isquion derecho, que informó infiltrado polimorfonuclear inespecífico, con cultivos para gérmenes comunes y micobacterias negativos.

La paciente permaneció en buen estado general, con mejoría del dolor y de los movimientos cervicales, y resolvió el síndrome febril. Ante la gran sospecha clínica, el nexo epidemiológico, el resultado de los estudios

FIGURA 1. Resonancia nuclear magnética de la columna vertebral que muestra una lesión en los tejidos blandos paraespinales izquierdos desde C5 a D2, alteración de los cuerpos vertebrales a nivel C6-C7, D7, D11 y L4. No se evidencia compromiso discal



FIGURA 2. Centellograma óseo que evidencia el impacto múltiple a nivel de la columna vertebral cervical baja y torácica, séptimo arco costal posterior derecho y región isquiática derecha



complementarios y considerando la posibilidad de falsos negativos en las pruebas serológicas para *Bartonella henselae*, se repitió la serología IgG y resultó un título de 1/50 (sobre el valor de corte). Por este motivo, se analizó una tercera muestra y se comprobó, finalmente, la seroconversión con un título de 1/200. Se repitió también la ecografía abdominal y se halló un microabsceso esplénico. Se consideró el cuadro como bartonelosis sistémica de presentación atípica y se modificó el tratamiento a rifampicina y trimetoprima-sulfametoxazol (TMS).

La paciente evolucionó favorablemente. Cumplió el tratamiento antibiótico por 6 meses y continuó el seguimiento ambulatorio con los Servicios de Infectología y Traumatología.

DISCUSIÓN

Las formas atípicas de presentación de la infección por *Bartonella henselae* representan un desafío diagnóstico. Abarcan manifestaciones extraganglionares y pueden comprometer diferentes sistemas de órganos.⁴

Las formas óseas son infrecuentes; constituyen el 0,2-0,5 % de los casos.^{5,6} Se producen, generalmente, por vía hematogena, aunque también se describió la diseminación linfática y por contigüidad.^{5,6} Suelen ser indoloras, asociarse a un síndrome febril prolongado y pueden aparecer semanas después de los síntomas generales. Pueden acompañarse de abscesos paravertebrales con compromiso infiltrativo y aplastamiento del cuerpo vertebral.⁵ En general, predomina la lesión unifocal, principalmente, en la columna vertebral dorsal y pélvica, y el cráneo.^{3,5-9} Los discos intervertebrales suelen estar respetados.⁶ Las manifestaciones clínicas de esta paciente se asemejaron a lo descrito en la bibliografía, con la excepción de presentar compromiso óseo múltiple.

El diagnóstico de EAG se realiza por criterios clínicos, antecedente epidemiológico y exámenes complementarios.⁸ Los resultados de laboratorio son inespecíficos. Los más frecuentes son el aumento de la eritrosedimentación o de la PCR. En las formas sistémicas con compromiso hepático, puede evidenciarse hipertransaminasemia.^{2,4}

Actualmente, el método más sensible de diagnóstico es la PCR. Puede realizarse en distintas muestras y permite diferenciar entre las especies de *Bartonella*, pero no se encuentra ampliamente disponible.^{4,6} Entre los métodos serológicos, se prefiere la IFI. Un resultado positivo para IgM sugiere infección aguda,

pero su producción es, en general, breve, y la sensibilidad del test es baja.^{10,11} En cambio, la IgG presenta excelente sensibilidad (del 88-100 %) y especificidad (del 92-98 %), lo cual la convierte en el test de elección.^{4,6}

Para algunos autores, tanto la comprobación de seroconversión como los títulos mayores de 1/256 son indicadores de enfermedad aguda.^{2,4,6,9} Sin embargo, en presentaciones atípicas, se reporta que un 10-15 % de los pacientes tienen serología negativa.² Si la determinación se realizó en los primeros 10-14 días, un resultado negativo con alta sospecha clínica y epidemiológica debe motivar el análisis de una nueva muestra.¹²

El cultivo no ha demostrado utilidad debido al crecimiento lento y por su baja sensibilidad.^{3,6,12} La histopatología es inespecífica.⁴ Puede emplearse la tinción de Warthin-Starry sobre las muestras y observarse bacilos en grupos o cadenas cortas, con baja especificidad y bajo rendimiento.⁴ En este caso, se utilizó la IFI, que, pese a ser negativa en primera instancia, se repitió en dos ocasiones por la alta sospecha clínica. Resulta importante señalar el resultado negativo inicial de las pruebas serológicas a pesar del largo tiempo de evolución de su enfermedad.

En cuanto a los estudios de imágenes, la radiografía es poco sensible en estadios iniciales.⁶ La tomografía computada (TC) puede demostrar la presencia de abscesos hepáticos y esplénicos, y lesiones osteolíticas.^{5,6} La RM permite evidenciar las lesiones y establecer la extensión del compromiso.^{5,6} El centellograma óseo muestra la captación precoz del radiofármaco en las zonas comprometidas, con patrón osteoblástico unifocal o multifocal.⁵ Es muy sensible pero poco específico, y no se puede diferenciar de otros procesos inflamatorios producidos por neoplasias y traumatismos.⁶

Los diagnósticos diferenciales para considerar son la osteomielitis por *Staphylococcus aureus*, de evolución más aguda, las enfermedades producidas por *Kingella kingae* y micobacterias típicas y atípicas, la brucelosis y la infiltración neoplásica.

Bartonella henselae es susceptible *in vitro* a múltiples antimicrobianos, incluidos penicilinas, tetraciclinas, macrólidos, TMS, rifampicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas (excepto las de primera generación) y aminoglucósidos.^{2,4} Únicamente, gentamicina y rifampicina presentarían actividad bactericida.³

No hay estudios controlados y aleatorizados que evalúen la efectividad del tratamiento

en las formas sistémicas, y el tiempo óptimo de tratamiento es desconocido.^{3,5,6,12} Algunos autores aconsejan tratar solo las formas graves y a pacientes inmunocomprometidos, y otros indican el tratamiento sistemático en todas las formas atípicas, si bien no hay recomendaciones específicas para las formas óseas.^{5,6,8}

El pronóstico en los pacientes inmunocompetentes, en general, es excelente, aun sin tratamiento. La reinfección es rara.²⁻⁴ En los pacientes con evolución prolongada o sin mejoría sintomática, deben descartarse otras patologías concomitantes.²

Un punto para discutir es si la sintomatología de la paciente mejoró por la propia evolución de la enfermedad o si el tratamiento antibiótico tuvo alguna implicancia.

Este caso ilustra una presentación inusual de la infección por *Bartonella henselae* caracterizada por un síndrome febril prolongado con compromiso óseo múltiple. Reafirma la importancia de la anamnesis y de la clínica para arribar al diagnóstico etiológico y obliga a tener siempre presente las limitaciones de los test serológicos al momento de tomar decisiones médicas. ■

REFERENCIAS

1. Stechenberg B. Enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*). En: Kliegman R, Stanton B, Schor N, Behrman R, et al. *Nelson. Tratado de pediatría*. 19ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013. Págs.1027-30.
2. Comité Nacional de Infectología. *Bartonella Henselae* (Enfermedad por arañazo de gato). En *Libro azul de infectología pediátrica*. 4ª ed. actualizada. Buenos Aires: FUNDASAP; 2012:480-3.
3. Howard LM, Edwards KM, Stechenberg B. *Bartonella Infections*. In: Cherry J, Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, et al (eds.). *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. 7ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. Págs.1720-9.
4. Schutze G, Jacobs R. *Bartonella species* (Cat-scratch disease). En: Long S, Pickering L, Prober C. *Principles and practice of pediatric infectious disease*. 4ª ed. Londres: Elsevier; 2012:856-61.
5. Rodríguez CM, Giachetto LG, Cuneo EA, Gutiérrez BMC, et al. Enfermedad por arañazo de gato con compromiso óseo: una forma atípica de presentación clínica. *Rev Chil Infect*. 2009; 26(4):363-9.
6. Zepeda J, Morales J, Letelier H, Delpiano L. Osteomielitis vertebral por *Bartonella henselae*: a propósito de un caso. *Rev Chil Pediatr*. 2016; 87(1):53-8.
7. Kopsidas I, Margariti R, Gavra M, Syngelou A, et al. An 11 year old male with vertebral osteomyelitis and a paraspinal abscess. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37(12):e341-3.
8. Santarcángelo S, Sosa R, Dondoglio P, Valle L, et al. Enfermedad por arañazo de gato como causa de fiebre de origen desconocido. *Rev Chil Infect*. 2013; 30(4):441-5.
9. Ghandi T, Slater L, Welch D, Koehler J. *Bartonella*, incluida la enfermedad por arañazo de gato. En: Bennett J, Dolin R, Blaser M. *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 8ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016; 2795-810.
10. Abarca K, Winter M, Marsac D, Palma C, et al. Exactitud y utilidad diagnóstica de la IgM en infecciones por *Bartonella henselae*. *Rev Chil Infect*. 2013; 30(2):125-8.
11. Spach S, Kaplan S. Microbiology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of cat scratch disease. Uptodate. [Acceso: 8 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/microbiology-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cat-scratch-disease?search=enfermedad%20por%20ara%C3%B1azo%20de%20gato&source=search_result&selectedTitle=1~75&usage_type=default&display_rank=1.
12. Armitano R, Lisa A, Martínez C, Cipolla L, et al. *Bartonella henselae*: Evidencia serológica en pacientes pediátricos con sospecha clínica de enfermedad por arañazo de gato. *Rev Argent Microbiol*. 2018; 50(4):365-8.
13. Rolain J, Brouqui P, Koheler J, Maguina C, et al. Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella species*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(6):1921-33.

Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

Niña de 7 meses de vida que fue evaluada por primera vez en el Consultorio de Clínica Pediátrica del Hospital derivada por el Servicio de Dermatología, donde se encontraba en seguimiento desde sus primeros días de vida por presentar lesiones en la piel. Fue producto de un embarazo controlado, nacida a término, con un peso adecuado para la edad gestacional. Cesárea por falta de progresión. Sin antecedentes familiares de relevancia.

En esta primera consulta en el Servicio de Pediatría, se constató, al momento del examen físico, la presencia de pápulas y nódulos de consistencia duro-elástica, indoloros ante la palpación y con bordes netos, bien circunscriptos (*Figura 1*). La mayoría de las lesiones eran rosadas, eritematosas, algunas blanquecinas, como esclerosadas. Otras mostraban un centro amarillento y, en menor cuantía, telangiectasias en la periferia. Estaban localizadas en la región malar derecha, la nariz derecha, el pabellón auricular izquierdo, la región cervical izquierda, el tórax izquierdo, múltiples en el dorso, el hombro derecho, las manos, la cadera derecha,

en los miembros inferiores y en la región vulvar. Las de la mano y la vulva impresionaban en regresión.

En el interrogatorio, la madre mencionó que las primeras lesiones evidentes se encontraban a nivel facial y estaban presentes al nacer, motivo por el cual, durante la internación conjunta, le habían sugerido que realizara una consulta ambulatoria con Dermatología. Asimismo, relató que, en el transcurso de estos meses, algunas habían ido aclarándose o adoptado formas diferentes y que otras nuevas habían ido apareciendo.

El resto del examen físico se encontraba dentro de los límites normales. Tenía un peso en el percentilo 50 y talla en el percentilo 25-50, y el desarrollo neuromadurativo era acorde a la edad.

¿Cuál es su diagnóstico?

- Xantogranuloma juvenil.
- Histiocitosis de células de Langerhans.
- Molusco contagioso.
- Miofibromatosis infantil.
- Tumoración vascular.

FIGURA 1. Lesiones cutáneas diseminadas



Para poder votar ingrese a: <http://www.sap.org.ar/archivos>

N ENG J MED. 2020 Jul 2;383(1):49-57.
DOI: 10.1056/NEJMoa1915075

Puntaje del Apgar y riesgo de muerte neonatal en recién nacidos prematuros

Apgar score and risk of neonatal death among preterm infants

Cnattingius S, Johansson S, Razaz N.

RESUMEN

Antecedentes. La edad gestacional es el principal factor determinante de la muerte neonatal (muerte dentro de los primeros 28 días de vida) en los bebés prematuros. Se desconoce el efecto conjunto de la edad gestacional y la puntuación de Apgar sobre el riesgo de muerte neonatal.

Métodos. Utilizando datos del Registro Médico de Nacimientos de Suecia, identificamos 113 300 bebés prematuros (22 semanas 0 días a 36 semanas 6 días de gestación) nacidos entre 1992 y 2016. En análisis estratificados según la edad gestacional (22 a 24 semanas, 25 a 27 semanas, 28 a 31 semanas, 32 a 34 semanas y 35 o 36 semanas) estimamos los riesgos relativos ajustados de muerte neonatal y las diferencias absolutas en la tasa de mortalidad neonatal (es decir, el número excesivo de muertes neonatales por 100 nacimientos) de acuerdo con las puntuaciones de Apgar a los 5 y 10 minutos y según el cambio en la puntuación de Apgar entre los 5 y 10 minutos. Las puntuaciones van de 0 a 10, y las puntuaciones más altas indican una mejor condición física del recién nacido.

Resultados. Hubo 1986 muertes neonatales (1,8 %). La incidencia de muerte neonatal osciló entre el 0,2 % (a las 36 semanas de gestación) y el 76,5 % (a las 22 semanas de gestación). Las puntuaciones de Apgar más bajas se asociaron con mayores riesgos relativos de muerte neonatal y mayores diferencias en la tasa absoluta de mortalidad neonatal en todos los estratos de la edad gestacional. Por ejemplo, entre los lactantes nacidos entre las 28 y 31 semanas, las diferencias de la tasa absoluta ajustada de acuerdo con la puntuación de Apgar a los 5 minutos, tomando a los que tenían una puntuación de 9 o 10 como grupo de referencia, fueron 51,7 (intervalo de confianza del 95 % [IC], 38,1 a 65,4) para una puntuación de 0 o 1, 25,5 (IC del 95 %, 18,3 a 32,8) para una puntuación de 2 o 3, 7,1 (IC del 95 %, 5,1 a 9,1) para una puntuación de 4 a 6 y 1,2 (IC del 95 %, 0,5 a 1,9) para una puntuación de 7 u 8.

Conclusiones. En este estudio, las puntuaciones de Apgar a los 5 y 10 minutos proporcionaron información de pronóstico sobre la supervivencia neonatal entre los recién nacidos prematuros en todos los estratos de edad gestacional. (Financiado por el Consejo Sueco de Investigación para la Salud, la Vida Laboral y el Bienestar y el Instituto Karolinska).

Comentario

Este artículo aborda un tema de suma importancia, referido a uno de los mayores trastornos que padecen los prematuros nacidos desde las 36 semanas de gestación, hasta las 22 semanas. Esta situación está presente cuando el neonato no respira adecuadamente al nacer, y por lo tanto se asfixia.

De acuerdo a lo que señalan los investigadores, no se conoce la relación de la mortalidad con el puntaje del Apgar a los 5 y 10 minutos, asociado a la edad gestacional de los prematuros. Lo que es de mucho interés en este estudio, es que evaluaron más de 100 000 prematuros nacidos desde la semana 22 hasta la 36, y eso permite reconocer que los resultados son sumamente apropiados.

En los análisis estratificados según la edad gestacional, los riesgos relativos de muerte neonatal aumentaron con la disminución de la puntuación de Apgar a los 5 minutos. Entre los neonatos nacidos entre las 22 a 24 semanas, los que tuvieron un puntaje de Apgar de 0 o 1, tenían casi 5 veces el riesgo relativo de muerte neonatal, más que aquellos con un puntaje de Apgar de 9 o 10. La diferencia absoluta de la tasa en la mortalidad neonatal entre los recién nacidos con un puntaje de Apgar a los 5 minutos de 9 o 10 aumentó sustancialmente al disminuir los puntajes de Apgar en todos los estratos de edad gestacional. Asimismo, las diferencias de tasas ajustadas en la mortalidad neonatal según el puntaje de Apgar, fueron más altas entre los prematuros extremos (22 a 24 semanas o 25 a 27 semanas) y disminuyeron gradualmente al aumentar la edad gestacional.

Sin duda, la prematuridad genera una muy difícil situación en la medicina perinatal, especialmente, en prematuros que nacen antes de las 31 semanas, que tienen una elevada tasa en la mortalidad. Asimismo, aquellos que sobreviven suelen tener trastornos en su evolución posterior, y varios pueden padecer enfermedades que no tienen solución, especialmente en los que presentan trastornos neurológicos. En un destacado estudio de Marlow y su grupo, presentaron que, a los 6 años, nacidos entre 22 y 25 semanas de gestación, el 85 % de los niños tuvieron trastornos neurológicos moderados y graves.¹ Otros estudios

también observaron varios problemas en la salud a largo tiempo, especialmente en la neurología.²

En estas últimas décadas, la tasa de prematuridad fue aumentando, y persiste como un problema no resuelto que genera una preocupación que cada vez es de mayor intensidad, principalmente en los prematuros extremos con un peso menor de 1000 g.³ Esto constituye un aspecto muy grave en la salud pública, en especial en aquellos países con mayores índices de pobreza, problemas sociales y control inadecuado de la salud.⁴⁻⁶

Dr. José M. Ceriani Cernadas
Editor

REFERENCIAS

1. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, EPI Cure Study Group. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med.* 2005; 352(1):9-19.
2. Vliegthart RJS, van Kaam AH, Aarnoudse-Moens CSH, van Wassenae AG, Orland W. Duration of mechanical ventilation and neurodevelopment in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019; 104(6):F631-5.
3. Doyle LW, Carse E, Adams AM, Ranganathan S, et al. Ventilation in extremely preterm infants and respiratory function at 8 years. *N Engl J Med.* 2017; 377(4):329-37.
4. Beauregard JL, Drews-Botsch C, Sales JM, Flanders WD, Kramer MR. Preterm birth, poverty, and cognitive development. *Pediatrics.* 2018; 141(1):e20170509.
5. Brown HK, Speechley KN, Macnab J, Natale R, Campbell MK. Mild prematurity, proximal social processes, and development. *Pediatrics.* 2014; 134(3):e814-24.
6. Johnson SB, Riis JL, Noble KG. State of the art review: poverty and the developing brain. *Pediatrics.* 2016; 137(4):e20153075.

JAMA PEDIATR. 2020 May 13. doi: 10.1001/JAMAPEDIATRICS.2020.1892.

Cierre de escuelas durante la pandemia de la enfermedad coronavirus 2019 (COVID). ¿Una intervención eficaz a nivel mundial?

School closure during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an effective intervention at the global level?

Esposito S, Principi N.

RESUMEN

El cierre de escuelas fue una de las medidas restrictivas implementadas al inicio de la

pandemia. Esto se basó en la experiencia previa durante brotes de influenza.

Sin embargo, la eficacia del cierre de escuelas no es necesariamente la misma si la dinámica de la infección es diferente, como sucede con la enfermedad por coronavirus. Datos provenientes de estudios en China, Taiwán, Singapur y el Reino Unido no mostraron beneficios en la disminución de la transmisión o la reducción de la mortalidad.

El cierre de escuelas tiene también efectos colaterales de tipo económico y para el sistema de salud, con una profundización de la brecha educativa en poblaciones vulnerables y un aumento en situaciones de vulneración de derechos de la infancia.

Se plantea también la dificultad para definir el momento adecuado para la reapertura escolar y las limitaciones que presenta la determinación serológica de anticuerpos como parte de la estrategia para ello.

Comentario

Este editorial toma un tema de debate aún abierto, de interés para los pediatras y la comunidad.

El cierre de escuelas fue una de las medidas adoptadas frente a la pandemia de COVID-19 por muchos países, basándose en la información sobre influenza. Los autores refieren que algunos estudios mostraron que esta medida no tenía un impacto sustancial en la diseminación del virus. Estudios posteriores en Australia e Irlanda coinciden con esos hallazgos.¹ Sin embargo, otro estudio publicado con posterioridad, mostró disminución de la incidencia y mortalidad de COVID-19 en regiones de Estados Unidos que instauraron un cierre temprano de escuelas.² Luego, estudios en escuelas secundarias en Francia y Corea mostraron que, entre los mayores de 10 años, la transmisión sí podría ser relevante.¹ Aun así, todos estos análisis presentan las limitaciones que derivan de ser el cierre de escuelas una medida concurrente con otras.³

Se mencionan los efectos económicos y sociales de esta medida, que deberían incidir en la decisión de reapertura. Aunque las condiciones necesarias sugeridas por expertos⁴ no puedan cumplirse por completo, cabe considerar que la permanencia en el hogar no implica necesariamente una mejor situación.

Finalmente, el momento adecuado para el regreso al aula no se ha definido con precisión: se relaciona con la situación sanitaria regional, pero también con el costo-beneficio de ir a la escuela, cuyas funciones, es claro, exceden lo estrictamente curricular. Aunque los autores no lo mencionan, sí hay recomendaciones

respecto de quienes son los que primero debieran ser reincorporados: los más chicos. Esto no solamente se basa en que tienen un menor riesgo de enfermedad grave que los adolescentes, sino en el hecho de que están desarrollando aún habilidades para regular su comportamiento y mantener su atención. En ellos, la enseñanza a distancia puede ser difícil si no hay un adulto que pueda supervisarlos y orientarlos.⁵

El tema exige más estudios y un análisis pormenorizado de la situación de cada comunidad. No solo es necesario tomar las decisiones en el momento adecuado, sino planificar alternativas y estar preparados para sostener la actividad escolar de un modo seguro para estudiantes, educadores y familias.

Dra. María Elina Serra
Programa de Prevención en Salud para
Centros de Cuidado Infantil.

FUNDASAMIN-Fundación para la Salud Materno Infantil.
Archivos Argentinos de Pediatría.

REFERENCIAS

1. Edmunds WJ. Finding a path to reopen schools during the COVID-19 pandemic. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:796-7.
2. Auger KA, Shah SS, Richardson T, Hartley D, et al. Association Between Statewide School Closure and COVID-19 Incidence and Mortality in the US. *JAMA*. 2020;324(9):859-70.
3. Donohue JM, Miller E. COVID-19 and School Closures. *JAMA*. 2020;324(9):845-7.
4. Bos MS, Minoja L, Dalaison W. Estrategias de reapertura de escuelas durante COVID-19. Banco Interamericano de Desarrollo. Mayo 2020. [Consulta: 12 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://publications.iadb.org/es/estrategias-de-reapertura-de-escuelas-durante-covid-19>
5. Dibner KA, Schweingruber HA, Christakis DA. Reopening K-12 Schools During the COVID-19 Pandemic: A Report from the National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *JAMA*. 2020;324(9):833-4.

ARCH DIS CHILD. 2020; 105: 253-9.
doi:10.1136/ARCHDISCHILD-2019-317561.

Oro líquido: costo-efectividad de los métodos de recolección de muestras de orina para niños pequeños precontinentes

Liquid gold: the cost-effectiveness of urine sample collection methods for young precontinent children

Kaufman J, Knight AJ, Bryant PA, Babl FE, Dalziel K.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la costo-efectividad de los métodos de recolección de orina para niños precontinentes.

Métodos: Se realizó un análisis de costo-efectividad, comparando los métodos de recolección no invasivos (bolsa de orina -BO-, captura limpia -CL- y estimulación miccional -EM- de 5 minutos para captura limpia) e invasivos (cateterismo -C- y aspiración suprapúbica -ASP-), para niños de 0 a 24 meses en el Departamento de Emergencia del *Royal Children's Hospital* (Melbourne, Australia). Los costos incluyeron equipo, tiempo del personal y ocupación de la cama del hospital.

El modelo constaba de tres etapas: elegir un método, intentar recolectar una muestra de orina y luego tomar la decisión definitiva de excluir o diagnosticar infección urinaria (IU). Si los intentos de recolección inicial no invasiva no tuvieron éxito, la recolección posterior fue por C sin guía ecográfica. El resultado final fue una muestra definitiva que incorpora resultados progresivos de tira reactiva, cultivo y contaminación. Los costos promedio y los resultados se calcularon para los intentos iniciales de recolección y la obtención de una muestra definitiva. Los resultados finales fueron revisados por médicos consultores.

Los datos de los formularios de encuesta y mapeo de procesos fueron ingresados en Microsoft Excel (2017). Se construyó un modelo analítico de decisión probabilística utilizando TreeAgePro 2017. También fueron realizados análisis de sensibilidad para determinar la solidez de los supuestos del modelo.

La moneda utilizada para expresar los costos fue la libra esterlina (GBP).

Resultados: Para los intentos iniciales de recolección, el C tuvo el costo más bajo por recolección exitosa (GBP £25,98) en comparación con ASP (£37,80), EM (£41,32), CL (£52,84) y BO (£92,60). Para la recolección definitiva, el C tuvo el costo promedio más bajo por muestra definitiva (£49,39) en comparación con ASP (£51,84), EM (£52,25), CL (£64,82) y BO (£112,28).

El tiempo que ocupa una cama de hospital fue el determinante más significativo del costo.

Conclusión: El C resultó el método de recolección de orina más costo-efectivo, y la estimulación de micción es el método no invasivo más costo-efectivo. Las BO fueron el método más costoso. Aunque los factores clínicos influyen

en la elección del método, resulta importante considerar la relación costo-efectividad para este procedimiento común, con potencial de ahorro agregado significativo.

Comentario

Durante los últimos años la consideración de los costos en cada paso del proceso de atención médica cobró importancia para asegurar un uso eficiente de los recursos disponibles y poder ser eficaces en alcanzar los objetivos esperados. Esta preocupación se está trasladando desde los gestores del sistema de salud hacia los diferentes efectores. Además de las prácticas de alta complejidad, se incluyen aquellas de menor costo y elevada tasa de empleo.¹ La recolección de muestras de orina en niños pequeños es común en pediatría, medicina general y medicina de emergencia.

La infección urinaria (IU) es la infección bacteriana más prevalente en niños con fiebre de origen desconocido.² Representa entre el 5-7 % de los niños febriles < 2 años. Un cultivo positivo en presencia de piuria es el patrón oro para su diagnóstico.³

Sin embargo, la recolección del urocultivo en niños pequeños puede llevar mucho tiempo, ser infructuosa o estar contaminada.⁴ La baja calidad de las muestras conduce a diagnósticos perdidos o erróneos, prescripciones inadecuadas de antibióticos, prolongación de estancias hospitalarias, aparición de complicaciones, y seguimientos prolongados con exposición a radiaciones en estudios innecesarios.

Los métodos no invasivos son más convenientes, requieren más tiempo y resultan más frecuentemente contaminados. Los métodos invasivos son más confiables, necesitan de experiencia técnica y materiales para funcionar, como así también resultan dolorosos para el niño y generan angustia en los padres. Las guías de práctica clínica difieren en las recomendaciones y los médicos optan por las distintas alternativas.^{5,6}

Por último, las recomendaciones actuales para los métodos de recolección de orina no incorporan evidencia de costo-efectividad.^{3,7,8}

El C resultó el método de recolección de orina más rentable para obtener muestras iniciales y definitivas, con costos de procedimiento moderados y baja contaminación. La ASP tiene costos de procedimiento aun más bajos y contaminación ultra baja, pero es menos efectiva para obtener una muestra. En nuestro medio, la disponibilidad de recursos y la experiencia del médico pueden limitar su uso.

Para la recolección no invasiva, la EM⁹ fue el método más rentable, aunque las directrices británicas recomiendan la CL,⁷ tal como sucede en nuestro medio.

Su empleo en lugar de la CL estándar en el servicio de urgencias podría ahorrar £12,57 por muestra según el estudio. En nuestro medio, esta sencilla técnica no se encuentra ampliamente difundida. La BO, un método muy difundido en nuestra realidad, fue el más costoso, sin olvidar su poca utilidad para hacer un diagnóstico correcto de IU por su alta tasa de contaminación.

En resumen, los métodos más convenientes también lo fueron desde la perspectiva de costos. Cuando está indicada la recolección no invasiva, la EM es rentable y acelera la atención del paciente.

Dr. Gustavo Pereira

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

REFERENCIAS

1. Noyes K, Holloway R. Evidence from Cost-Effectiveness Research. *NeuroRx*. 2004;1(3):348-55.
2. Shaikh N, Morone N, Bost J, Farrel M. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302-8.
3. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2-24 months of age. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20163026.
4. Kaufman J. How to... collect urine samples from young children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020;105(3):164-71.
5. Buntsma D, Stock A, Bevan C, Babl F, et al. How do clinicians obtain urine samples in young children?. *Emerg Med Australas*. 2012;24(1):118-9.
6. Hadjipanayis A, Grossman Z, del Torso S, van Esso D, et al. Current primary care management of children aged 1-36 months with urinary tract infections in Europe: large scale survey of paediatric practice. *Arch Dis Child*. 2015;100(4):341-7.
7. NICE. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. Clinical guideline (CG54). 2018. [Consulta: 15 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/resources/urinary-tract-infection-in-under-16s-diagnosis-and-management-pdf-975507490501>
8. Comité de Nefrología (2011-2013). Nuevas recomendaciones frente a las actuales controversias en infección urinaria. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(6):579-81.
9. Kaufman J, Fitzpatrick P, Tosif S, Hopper S, et al. Faster clean catch urine collection (Quick-Wee method) from infants: randomised controlled trial. *BMJ*. 2017;357:J1341.

PEDIATRICS. October 2020;146 (4) e20201798;
DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1798>

Seguimiento de potenciales epidemias de COVID-19 por las visitas de urgencia de casos con síntomas tipo influenza

Tracking potential COVID-19 outbreaks with influenza-like symptoms urgent care visits

Muchmore B, Muchmore P, Wing Lee Ch, Marta E. Alarcón-Riquelme ME, Muchmore A.

RESUMEN

Durante la estación de influenza 2019-2020 hubo elevados índices de hospitalización por influenza al mismo tiempo que se extendió la pandemia por coronavirus. Los síntomas de ambas entidades se superponen lo que dificulta el diagnóstico sin pruebas serológicas, que son de limitada disponibilidad en EE. UU. La proporción de casos de enfermedad tipo influenza podría guiar los cuidados clínicos y proveer orientación epidemiológica durante la pandemia.

Métodos: Se evaluaron los datos de pacientes ≤ 21 años atendidos durante la estación invernal desde 2018 hasta 2020 y los datos sobre COVID-19 en el mismo periodo.

Resultados: Se observó un aumento en la relación entre enfermedad tipo influenza y casos confirmados de febrero de 2020.

Conclusiones: El monitoreo de la relación entre casos de enfermedad tipo influenza y casos confirmados de influenza podría ser útil como alerta sobre los síndromes influenza-negativos.

Comentario

Los autores de este estudio, a través de su base de datos anclada en un registro de salud electrónico que alcanza aproximadamente 3000 pacientes, plantean en base a sus hallazgos que la relación entre el cociente de casos de enfermedad tipo influenza (ETI) y número de casos de influenza virológicamente confirmados, sería un indicador indirecto para estimar la circulación de CoV-2.

En su registro para el año 2020, estos investigadores detectaron un incremento en el cociente de enfermedad tipo influenza sobre el número de casos confirmados por laboratorio del mismo virus, durante el periodo de circulación en febrero y marzo para pacientes menores de 21 años. Coincidentemente con este hallazgo se observó un ascenso de casos de SARS-CoV-2 que correlacionó de manera muy precisa con el incremento de cociente de ETI/ casos confirmados de influenza. En este sentido los autores validaron sus

resultados con el Centro de Control de Infecciones de Estados Unidos, quienes obtuvieron valores muy similares.

En base a estos hallazgos, el reporte concluye que el incremento de la proporción ETI/casos confirmados de influenza, podría usarse como un indicador de alerta temprana de circulación de virus que se presentan clínicamente como un síndrome gripal; tal es el caso de SARS-CoV-2.

La estrategia de inferir circulaciones virales a través de la vigilancia epidemiológica ha sido puesta a prueba por diferentes autores. En este sentido, se ha descrito que cuando la circulación de virus influenza durante el periodo epidémico predomina sobre el virus sincicial respiratorio, la mayoría de las ETI deberían atribuirse a casos de influenza.¹

En el caso de SARS-CoV-2 la problemática impresiona ser un poco más compleja y si bien el cociente ETI/ casos confirmados de influenza parecería ser un indicador posible de circulación de SARS-CoV-2, la estimación no está libre de sesgos asociados a otros factores como las medidas de contención de la enfermedad como el cierre de actividades (lockdown),² posibles fenómenos de coinfección³ o discrepancias en el sistema de reporte. Esta última consideración podría agudizarse ante la potencial co-circulación de SARS-CoV-2 con influenza, situación que podría saturar los sistemas de vigilancia epidemiológica.⁴

Dr. Norberto Giglio Msc

Subcomisión de Investigación.

Epidemiología Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

REFERENCIAS

1. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med.* 2000;342(4):232-9.
2. Gostin LO, Salmon DA. The Dual Epidemics of COVID-19 and Influenza: Vaccine Acceptance, Coverage, and Mandates. *JAMA.* 2020;324(4):335-6.
3. Yue H, Zhang M, Xing L, Wang K, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol.* 2020;92(11):2870-3.
4. World Health Organization. Statement by WHO's Regional Director on maintaining routine influenza surveillance during the COVID-19 pandemic [Consulta: noviembre 2 2020]. Disponible en: <http://www.emro.who.int/media/news/statement-by-whos-regional-director-on-maintaining-influenza-surveillance-during-the-covid-19-pandemic.html?format=html>

PEDIATRICS. 2020 Oct;146(4):e2020005637

Resultados de las díadas de madres-recién nacidos después del SARS-CoV-2 materno

Outcomes of maternal-newborn dyads after maternal SARS-CoV-2

Verma S, Bradshaw C, Auyeung NSF, Lumba R, et al.

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: La infección por un nuevo coronavirus denominada síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se ha convertido en una pandemia mundial. Hay datos limitados que describen el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en las madres embarazadas y sus recién nacidos. El objetivo de este estudio fue describir las características y los resultados de las díadas madre-recién nacido con SARS-CoV-2 materno confirmado.

Métodos: Estudio de cohorte descriptivo, observacional y multicéntrico con recopilación de datos de historias clínicas de díadas de madres y recién nacidos que dieron a luz en 4 hospitales importantes del área metropolitana de la ciudad de Nueva York entre el 1 de marzo y el 10 de mayo de 2020, con infección materna por SARS-CoV-2.

Resultados: Hubo un total de 149 madres con infección por SARS-CoV-2 y 149 recién nacidos analizados (3 pares de gemelos; 3 mortinatos). El 40 % de estas madres estaban asintomáticas. Aproximadamente el 15 % de las madres sintomáticas requirieron algún tipo de soporte respiratorio y el 8 % requirió intubación. Ingresaron a la UCIN 18 recién nacidos (el 12 %). Quince (el 10 %) nacieron prematuros y 5 (el 3 %) requirieron ventilación mecánica. Las madres sintomáticas tuvieron más partos prematuros (el 16 % vs. el 3 %, $p = 0,02$), y sus recién nacidos tuvieron más probabilidades de requerir cuidados intensivos (el 19 % vs. el 2 %, $p = 0,001$) en relación con las madres asintomáticas. Un recién nacido dio positivo para SARS-CoV-2 y se consideró un caso de transmisión horizontal posnatal.

Conclusiones: Aunque no hubo evidencia clara de transmisión vertical de madres con SARS-CoV-2 a sus recién nacidos, se observaron morbilidades perinatales tanto en las madres como en los recién nacidos. Las madres sintomáticas estuvieron más propensas a tener un parto prematuro y sus recién nacidos a requerir cuidados intensivos.

Comentario

Este estudio es muy importante para poder conocer mejor la relación de madres infectadas por el SARS-CoV-2, con sus recién nacidos. El estudio se abordó en cuatro hospitales de los más conocidos en Nueva York. Se evaluó un total de 149 madres con infección y 149 neonatos.

Podemos ver que el 40 % de las madres no tenían síntomas, el 15 % estaban con síntomas y el 8 % de las madres presentaron trastornos graves. Aproximadamente el 15 % de las madres sintomáticas requirieron algún tipo de soporte respiratorio y el 8 % necesitó la intubación. Es muy interesante conocer que las madres sintomáticas tuvieron un mayor porcentaje de prematuros y ellos necesitaron recibir cuidados intensivos.

También es de mucho interés que solo hubo un recién nacido que el test fue positivo para SARS-CoV-2, y señalan que se consideró un caso de transmisión postnatal, y es probable que el contagio haya sido desde la madre luego del nacimiento. El bebé no presentó ningún síntoma.

Asimismo, el estudio nos muestra que los síntomas más frecuentes en las madres fueron, fiebre (el 69 %), tos (el 49 %), anorexia (el 40 %), trastornos en la respiración (el 35 %) y náuseas/vómitos (el 28 %). Los síntomas gastrointestinales, también fueron frecuentes (el 62 %), seguido por la anorexia (el 40 %). Algunos recién nacidos presentaron síntomas neurológicos y tuvieron una normal evolución.

En otro estudio, se observaron 91 neonatos nacidos de madres con test positivo para SARS-CoV-2, asintomáticas o levemente sintomáticas y 10 bebés de madres con enfermedad grave de COVID-19. El noventa por ciento de los neonatos fueron amamantados en algún momento y el 41 % fueron exclusivamente amamantados. No se detectó ARN del SARS-CoV-2 en 141 pruebas realizadas en 101 recién nacidos. Dos neonatos asintomáticos tuvieron pruebas indeterminadas y por lo tanto no pudieron definir que fueran positivos. Por lo tanto, en este estudio no se identificó evidencia de transmisión vertical de SARS-CoV-2 en los recién nacidos de madres positivas.¹

Estas dos investigaciones nos muestran, que se conoce, cada vez más, que la infección por SARS-CoV-2, en la gran mayoría de los recién nacidos, transcurrió con tests negativos y no tuvieron síntomas.

José M. Ceriani Cernadas
Editor en Jefe

REFERENCIA

1. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, Liao GV, et al. Outcomes of neonates born to mothers with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection at a large medical center in New York City. *JAMA Pediatr.* 2020;e204298.

Archivos hace 75 años

Hospital de Niños de La Plata. Servicio de Niños del Profesor Suplente de Pediatría:
Dr. Eduardo G. Caselli

ENFERMEDAD CELIACA *

TEORIA DE LA ACALASIA. A PROPOSITO DE UNA OBSERVACION

POR LOS

DRES. EDUARDO G. CASELLI, RICARDO J. DELLEDONE y
VELIA ETCHEVARRIA

A pesar que todavía se considera a la enfermedad celiaca como un proceso raro de la infancia, el número considerable de publicaciones que en estos últimos tiempos han aparecido, sobre todo en las Américas, y en especial en nuestro país, la convierten en una afección de relativa frecuencia. Sin ir más lejos, en el Servicio que uno de nosotros dirige, se han registrado 4 casos de niños afectados de enfermedad celiaca en los dos últimos años y aún consideramos que la estadística puede ser más numerosa, pues tenemos la impresión que muchas de las que hoy se titulan como dispepsias funcionales crónicas de la niñez, a medida que ellas sean mejor estudiadas, serán rubricadas como dice Rohmer, como enfermedades celiacas, ya sea bajo la forma pura o bien en su modalidad frustra.

Nuestro fin al presentar esta observación, es añadir un caso más a la casuística nacional, al mismo tiempo incluir en el estudio de dicha afección la nueva *teoría de la acalasia*, a la que consideramos aplicable y de gran utilidad para explicar el síntoma de la megadolicocolia.

OBSERVACION CLINICA

P. A. V., 10 meses de edad; argentino, domiciliado en La Plata. *Primer ingreso*: diciembre 16 de 1944.

Enfermedad actual: Comienza hace seis días con vómitos abundantes que producían después de ingerir cualquier alimento líquido o sólido; además tiene deposiciones diarreicas abundantes, amarillentas, fétidas, sin sangre, en número de 5 a 6 por día. Tuvo fiebre de 38°5, decaimiento, palidez y pérdida de peso.

Antecedentes hereditarios: Padre sano, hace dos años tuvo pleuresía, de la que curó bien. Madre sana, actualmente embarazada; tiene otro hijo sano.

Antecedentes personales: Nacido a término, de gestación y parto normal. Peso de nacimiento, 4 kg., ignorando la talla. Lactancia materna hasta los 7 meses, sin horario fijo y hasta 10 veces por día. A esas edad

* Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría en la sesión del 11 de setiembre de 1945.

le administran 2 biberones y 2 comidas; los biberones constituidos por 75 gr. de leche de vaca y 75 gr. de agua con 1 cucharadita de azúcar. Las comidas consistían en sopa de sémola, puré de papa, zapallo y zanahoria y frutas: manzana y jugo de naranjas.

A los 6 meses pesaba 6.910 gr.

Estado actual (17-XIII-44): Peso: 7.500 gr.; talla: 0,68 cm.; P. C. 0,43 cm. P. T. 0,41 cm.; temperatura rectal: 38°2.

Niño deshidratado, con deficiente estado de nutrición. Piel, con elasticidad y turgencia disminuída.

Cráneo: Normocéfalo, fontanela ocluída.

Cuello: Ganglios pequeños y libres.

Tórax: Se palpa rosario costal.

Aparato respiratorio: Tos catarral. Rales diseminados en ambos campos pulmonares.

Aparato circulatorio: Normal.

Abdomen: Blando, depresible, hígado en sus límites normales. Bazo: no se palpa.

Genitales: Normales.

Psiquismo: Lúcido.

Boca: Dentición, 2 inferiores. Garganta: Angina roja.

Oídos: Normales.

Aparato digestivo: Hoy ha tenido un vómito. Deposiciones en número y aspecto normales.

Evolución: Permaneció febril durante tres días, normalizándose luego para continuar con discretas variantes. El peso ha ido ascendiendo hasta llegar a 7.800 gr.; es dado de alta el 4-I-45 sin vómitos ni diarreas; la alimentación fué modificada progresivamente, llegando en la actualidad a una comida y cuatro biberones.

Análisis y reacciones efectuadas: Reacción de Mantoux al 1‰, negativa.

Reacción de Wassermann, Kahn y Kahn presuntiva, negativas. Análisis de orina: Normal. Grupo sanguíneo: A.

Radiografía de tórax: Normal.



Figura 1

Segundo ingreso: Reingresa 20 días después, cuando tenía un año de edad, porque a los pocos días de ser dado de alta, lo notaron decaído con diarreas (4 a 5 deposiciones por día).

Estado actual (26-I-45): Peso: 6.560; ha perdido 1.240 gr. en un mes. Talla: 0.68 cm. Temperatura rectal: 37°2. Desnutrición intensa; escaso pániculo adiposo. Piel: Elasticidad y turgencia disminuídas. Facie inexpressiva. Color amarillento terroso.

Cuello: Ganglios pequeños, indolores y libres.

Aparato respiratorio: Tos catarral; se auscultan rales gruesos, diseminados en ambos campos pulmonares.

Aparato circulatorio: Nada de particular.

Abdomen: Globuloso, muy meteorizado (ver Fot. N° 1). Hígado en sus límites normales. Bazo no se palpa. Genitales, normales.

Psiquismo: Lúcido, pero malhumorado, de carácter irritable.

Estática: No se sienta ni se mantiene de pie.

Boca: Dentición, 2 superiores y 2 inferiores. Garganta: Pilares rojos, faringitis.

Oídos, sanos. Miembros inferiores: Hipotonía; llama la atención el escaso desarrollo de la región glútea.

Evolución (marzo 9): Sigue con deficiente estado nutritivo, perdiendo peso, siendo en la actualidad de 6.400 gr.

Se muestra muy uraño y se niega muchas veces a comer. Ha tenido procesos catarrales a repetición con temperaturas que oscilaban entre 38° y 39°.

La reacción de Mantoux, practicada 1 en 10, ha sido reiteradamente negativa.

Radiografía de tórax, normal.

Un análisis de sangre, efectuado en febrero 17, arroja:

Glób. rojos, 4.890.000;
glóbulos blancos, 14.900;
polinucleares neutrófilos,
65 %; polinucleares eosinófilos, 1 %; polinucleares basófilos, 0 %; linfocitos, 25 %; monocitos, 7 %; metamielocitos, 2 %.

Lavado gástrico, negativo para bacilos de Koch.

Radiografía de huesos largos: Marcada decalcificación.

Abril 15: Nuevo examen de sangre periférica:

Glób. rojos, 4.300.000;
glóbulos blancos, 6.800; hemoglobina, 80 %; valor globular, 0,98 %; polinucleares neutrófilos, 52 %; polinucleares eosinófilos, 2 %; polinucleares basófilos, 0 %; linfocitos, 45 %; monocitos, 1 %.

Dosaje de lípidos en sangre (realizado según el método de Escudero):

Grasas totales, 38 gr. %; colesterol, 2,40 gr. %; ácidos grasos, 36,50 gr. %; lecitina, 1,50 gr. %.

Abril 22: El niño ha continuado con grandes oscilaciones de peso; apirético. Desde hace tres días, ha comenzado a tener deposiciones muy abundantes en número de 2 ó 3 por día, de color blanquecino algunas y ligeramente verdosas otras, de olor rancio y encontrándose sin digerir trozos de alimentos (papa, zanahoria, espinaca). El abdomen se mantiene muy globuloso con gran meteorismo; aparece el signo de Tobler.

El peso de las deposiciones oscilan entre 200 a 400 gr. Hacemos notar que ha tenido períodos de deposiciones normales, bien consistentes y otros semilíquidas.

Abril 30: Se solicita análisis químico de materias fecales cuyo resultado es el siguiente (gentileza del Dr. Actis Dato):



Figura 2

Lípidos totales, 336,66 gr. ‰; ácidos grasos libres en ácido esteárico, 112,50 gr. ‰; grasas neutras, 0,000 gr. ‰; materias insaponificables, 161,66 gr. ‰; jabones evaluados en ácido esteárico, 62,50 gr. ‰.

En esa fecha se practica una radiografía de colon con relleno opaco por enema y se constata un evidente mega y dolico colon (ver Rad. N° 2).

Otros análisis:

Fosfatemia, 5 mgr. ‰; calcemia, 11 mgr. ‰; colesterinemia, 1,90 gr. ‰; cloro globular, 1,94; cloro plasmático, 3,28; relación GP = 0,591; glucemia, 0,75 gr. ‰; reserva alcalina 40 c.c. de CO² por 100 de plasma.

Análisis de proteínas en sangre:

Prótidos totales, 9,94 gr. ‰; albúmina, 5,60 gr. ‰; globulinas, 4,34; relación AG = 1,29.

Mayo 13: Aparece un nuevo proceso catarral febril que dura 9 días.

Junio 2: Desde hace dos días el niño está con vómitos que siguen a la ingestión de los alimentos; fiebre de 38° y muy deshidratado. Su peso era en ese día de 6.410 gr. Se somete a dieta hidroglicosalina y plasma endovenoso.

Junio 14: Ha mejorado de su cuadro de deshidratación aguda, permanece apirético; su peso es de 7.970 gr.

Junio 15: Se practica un nuevo análisis de sangre que arroja los siguientes datos:

Glóbulos rojos, 3.940.000 por mm.; glóbulos blancos, 6.300; hemoglobina, 80 ‰; valor globular, 1,05 ‰; polinucleares neutrófilos, 45 ‰; polinucleares eosinófilos, 2 ‰; polinucleares basófilos, 0 ‰; linfocitos, 50 ‰; monocitos, 3 ‰.

Junio 22: Desde ayer tiene abundante secreción nasal, practicándosele un frotis que resulta negativo para bacilos de Loeffler. Deseamos destacar que en varias oportunidades se ha podido observar perversión del gusto, llegando a ingerir sus propias materias fecales, o sea, coprofagia.

Junio 27: El peso es de 7.920 gr. Las deposiciones en número de 3 a 4 por día son de aspecto casi normal. El estado general se ha modificado notablemente, siendo en la actualidad un niño alegre y juguetón.

Junio 28: Desde hace tres días vuelve a tener fiebre, con fuerte catarro bronquial y evidente faringitis.

Junio 31: Se enferma de varicela.

Julio 3: Tiene un año y medio de edad. Continúa mejor; tiene buen apetito, siendo su peso en el día de hoy de 8.100 gr. Además, ha experimentado un gran progreso en su estática, pues se mantiene parado e intenta dar algunos pasos.

Julio 14: Continúa apirético, con buen apetito, siendo las deposiciones de aspecto normal.

Un nuevo recuento globular, efectuado en la fecha, nos da las siguientes cifras:

Glóbulos rojos, 3.800.000 por mm.; glóbulos blancos, 5.800; hemoglobina, 80 ‰; polinucleares neutrófilos, 40 ‰; polinucleares eosinófilos, 10 ‰; polinucleares basófilos, 0,000 ‰; linfocitos, 45 ‰; monocitos, 5 ‰.

Julio 20: Análisis de materias grasas en materia fecal desecada:

Lípidos totales, 52 gr. ‰; grasas neutras, 0,000; ácidos grasos en ácido esteárico, 34,66 gr. ‰; jabones (en ácido esteárico), 35,50; residuo insaponificable, 17,34.

Tratamiento: Anteriormente, el 2 de junio, la alimentación era variable, se la instituye a partir de esa fecha, babeurre exclusivamente. El día 6, se agregan bananas a pesar de lo cual, días después aparecen signos de deshi-

dratación con deposiciones abundantes, de color blanquecino, mal olientes, con pérdida de peso y el estado general se desmejora. Después del tratamiento pertinente para su deshidratación aguda, decidimos someterlo al siguiente régimen: 250 gr. de babeurre compuesto tres veces por día y dos comidas, compuestas de: sopa con caldo de verduras, con zanahoria rallada, acelga y espinaca bien triturada y 2 cucharadas de hígado raspado. Además, llega a comer 8 a 10 bananas por día.

Evolución: Desde que fué sometido a este tratamiento (método de Glazmann modificado), se ha observado una evidente mejoría. El peso aumentó de 7.920 a 8.620; el estado general se modificó favorablemente; da algunos pasos, está alegre; tiene buen apetito, pero la talla permanece estacionaria. Las heces se han modificado; son consistentes, de menor volumen y ha desaparecido el mal olor; a pesar de todo, destacamos que tuvo el día 27, una deposición que pesaba 400 gramos.

Se completa la terapéutica con inyecciones de complejo B-Becortín y vitamina C fuerte: 600.000 U. I. de vitamina D, inyectable y varias transfusiones de sangre en cantidad de 30 a 40 c.c. por vez y cada cuatro días.

Además, se agregó calcio por boca, protoxalato de hierro y extracto hepático inyectable.

COMENTARIO DE LA OBSERVACION

En la evolución de este enfermito se puede observar claramente tres períodos: en el *primero* se asiste a un proceso indefinido de diarreas con distrofia marcada y episodios catarrales a repetición; en la *segunda* faz se instala el cuadro completo del celíaco: abdomen globuloso, con signo de Tobler y megadolicocolon, heces abundantes, mal alientes con alta proporción de jabones. Peso y talla reducida, desnutrición con desaparición de la almohadilla glútea; anemia marcada, anorexia, carácter mal-humorado, apatía y gran retardo de la estática. Además, evidentes signos de hidrolabilidad, ya que en una ocasión presentó un cuadro agudo de deshidratación con gran descenso de peso. En el *tercer* período se asiste a un verdadero resurgimiento del niño desde que se le somete al régimen correspondiente al proceso celíaco. Su efecto fué maravilloso, obteniéndose gran mejoría tanto en su estado nutritivo, psíquico y estático.

A continuación se estudiarán algunos tópicos de la enfermedad celíaca.

DEFINICIÓN.—La enfermedad celíaca —de acuerdo a Varela Fuentes— es “un trastorno de la absorción intestinal, que pone al organismo en estado carencial múltiple, dando un cuadro clínico de distrofia acentuada, integrado frecuentemente con síntomas de insuficiencias alimenticias específicas”.

DENOMINACIÓN E HISTORIA.—La primera descripción fué hecha por Samuel Gee en 1888, denominándola enfermedad celíaca que significa afección en la cual el vientre abultado es el signo fundamental.

En 1889 Gibbous la diferencia claramente de la diarrea de la Cochinchina.

En 1901 Schütz la describe como "dispepsia crónica"; en 1903 Chedle la denomina "Acolia"; en 1908 Herter la titula "infantilismo intestinal"; un año después, en 1909, Heubner la llama "insuficiencia digestiva crónica grave de los niños".

ETIOLOGÍA.—No está aún dilucidada y difiere según los diversos autores; Gee relacionó la celiacía con el sprue; tesis ésta también apoyada por Schwarzer y Dubois.

Herter sostuvo que todo el cuadro de la enfermedad estaría dado por una enteritis crónica; esta hipótesis no encuentra justificativo ni en la clínica ni en la anatomía patológica.

Para Heubner se trataría de una atrofia digestiva por falta de estímulo fisiológico, todo ello instalado en un terreno neuropático. Para Debenedetti la infección actuaría sobre un terreno congénito por alargamiento del mesosigmoideo; Riestchel considera una invasión crónica bacteriana de la pared intestinal que según Fanconi sería favorecida por el retardo funcional del intestino delgado, y la constipación del colon. Para Schik y Wagner se trataría de una atrofia pluriglandular.

Mc Lean y Sullivan hablan de una insuficiencia suprarrenal. Entre nosotros, Cibils Aguirre y colaboradores la relacionan con la insuficiencia córticoadrenal.

Rossi y Lozano encuentran en una observación, monilia albicans y creen que ésta podría ser el agente etiológico y lo mismo hablan Cavazuti, Blanco y Chaves.

FISIOPATOGENIA.—Los diversos tratamientos dietéticos y medicamentosos propuestos y utilizados en la práctica diaria, indican claramente que aún no está completamente dilucidada la fisiopatología condicionante de la enfermedad celíaca.

Varias son las teorías propuestas para explicar el mecanismo patológico de esta enfermedad; Hurst asimila la enfermedad celíaca al Sprue tropical y no tropical, aseverando que son variedades que difieren únicamente en el lugar de producción y en la edad de los pacientes.

Esta teoría, que también fué emitida por Gee, tiene en la actualidad únicamente un valor histórico.

Corey, Britton y Babbad —citado por Morano Brandi— manifiestan que "una de las funciones de la corteza suprarrenal, la que rige la gluconeogénesis que se realiza en el hígado a partir de las proteínas y las grasas, estaría alterado en estos enfermos"; siendo este trastorno el causante de la enfermedad celíaca. En cambio Zwemer afirma que "la hormona corticoadrenal sería una sustancia compuesta conteniendo vitamina C y un esteroide. La ruptura del enlace de estas dos sustancias producida por una insuficiencia córticosuprarrenal originaría una notable reducción de las superficies celulares y como consecuencia una disminución de la capacidad de absorción celular".

Es conocido el hecho de que las glándulas suprarrenales ejercen una acción directa en el metabolismo de las sales. El recambio de cloruro de sodio de acuerdo a Cruz-Coke, está alterado en la insuficiencia de la cortical, dicha sal en el organismo normal favorece la absorción celular al aumentar la concentración de los elementos de reacción (en nuestro caso los fosfatos de potasio), dentro de la célula.

Esta teoría —según esos autores— explicaría la enfermedad celíaca por un trastorno de la absorción selectiva de los hidratos de carbono y grasas a nivel del intestino, por la disminución de la capacidad de absorción de la mucosa del mismo por el trastorno mineral mencionado, imputable a la insuficiencia suprarrenal.

Verzar en cambio, considera que la absorción de la glucosa galactosa y las grasas por el intestino se vincula al proceso de la fosforilación, el que estaría regido por la córticoadrenal.

La *fosforilación* es la unión del ión fosfórico con los principios inmediatos y vitamínicos de absorción selectiva a nivel de la mucosa intestinal. Para que esta conjugación se realice, es necesario la acción catalítica de una enzima que para diversos autores con Verzar a la cabeza, sería el hormón de la corteza suprarrenal.

En la enfermedad celíaca la fosforilación no se realiza o se haría en forma incompleta a consecuencia de una insuficiencia suprarrenal. Una prueba del valor que tiene la fosforilación en la absorción de la glucosa es la siguiente, citada por Jiménez Díaz al referirse a la absorción intestinal selectiva: la fosfatasa renal, favorece la combinación rápida del fósforo con la glucosa al nivel del riñón, la que en esta forma se reabsorbe por el epitelio tubular.

Si por la floridzina se frena la fosfatasa, la glucosa no se reabsorbe, traduciéndose por glucosuria. De igual forma que la fosfatasa renal, para este autor, la fosfatasa intestinal fosforila la glucosa; la que debe absorberse en forma de fosfohexosa activa. Stannus afirma que en los celíacos la absorción de las grasas neutras es normal, siendo en cambio defectuosa la de los ácidos grasos, glicerol, colesterol y glucosa. Este autor considera que la fosforilación está alterada por un defecto en el sistema enzimático que actúa como catalizador, vinculándolo a una carencia del complejo B.

La hipótesis de Stannus se ve apoyada por los estudios de Bird, quien ha observado que la "piridoxina desempeña un papel muy importante en la absorción de los ácidos grasos no saturados, a través de la mucosa intestinal" y de May y colaboradores, quienes han demostrado recientemente "que la absorción de grasas y glucosa, la motilidad intestinal y aún más todo el curso evolutivo de la enfermedad celíaca es favorablemente influenciado por el tratamiento de los enfermitos con extracto hepático y complejo vitamínico B administrado parenteralmente".

Cruz Coke, por otra parte, afirma que la corteza suprarrenal necesita nutrirse especialmente con ácido pantoténico y vitamina B¹ y que su

déficit en la alimentación crea un estado de insuficiencia suprarrenal. Cita para ello, experiencias realizadas en ratas privadas en su régimen de ácido pantoténico, las que desarrollan síntomas de insuficiencia suprarrenal. Refiere también que sujetos sometidos a una carencia relativa de ácido pantoténico presentan síntomas de hipofunción córticoadrenal, traducidos por adinamia, depresión y en oportunidades hasta melano-dermias.

Según Glanzmann, la carencia de lactoflavina ocasiona una insuficiencia córticosuprarrenal, la cual a su vez provoca una disminución de la hormona fosforilizante y graves trastornos en la absorción selectiva de los hidratos de carbono y de las grasas. Para este autor la carencia de lactoflavina podría representar el impulso etiológico inicial de la celiaquía. Como índice de valor a favor de las teorías que consideran que la fosforilación está alterada, ya sea el factor primitivo o bien otro, debemos citar el éxito obtenido en enfermitos con el régimen de bananas, que es a base de fructosa y levulosa que no necesitan ser fosforiladas para absorberse.

Cibils Aguirre, relaciona la enfermedad celíaca con la corteza suprarrenal, fundándose en que en dicha enfermedad están alterados el equilibrio entre el cloruro de sodio y el potasio, el metabolismo del agua, de los lípidos y de los glúcidos, funciones éstas que son regidas y no en forma absoluta, se entiende, por la corteza suprarrenal. Tampoco es concluyente la experimentación para ayudar a dilucidar el factor etiológico primitivo de la enfermedad. Basándose en el hecho de que la floridzina y el metayodo acético inhiben la fosforilación, Laszt y Verzar estudiaron en ratas blancas y jóvenes el resultado de la intoxicación crónica por el ácido monoyodoacético, mezclado con los alimentos, presentando los animales de experimentación signos parecidos al que produce la enfermedad en estudio.

Sirve esta experiencia para apoyar la hipótesis de que la fosforilación está alterada en los celíacos.

Resumen.—Del estudio comparativo de estas diversas hipótesis patológicas puede arribarse a las siguientes conclusiones:

- a) Que en los celíacos está perturbada la absorción selectiva intestinal.
- b) Que la absorción está alterada por un defecto en la fosforilación.
- c) Que esta perturbación que es de grado variable pero en general intensa en la mucosa intestinal, también sucede en los parénquimas tisulares.
- d) Que en el momento actual no se puede precisar el factor que altera la fosforilación, pero que evidentemente debe estar relacionado al complejo B, al hormón de la corteza suprarrenal o quizás a una enzima intestinal; los que actuando sola o en conjunto, llevan en su curso evolu-

tivo y a través de un mecanismo químico y fisiopatológico complejo acaecido en todo el organismo a la enfermedad celíaca.

SINTOMATOLOGÍA.—Los celíacos presentan dos períodos:

- a) El prodrómico, y
- b) El período de estado.

En el primero o de iniciación, aparece la enfermedad alrededor del primer año de edad, no es típico y en la mayoría de los casos los síntomas de este período se pueden vincular retrospectivamente. En algunos casos, los niños debutan con síntomas gastrointestinales agudos o subagudos; en otros el proceso se instala durante la convalecencia o poco tiempo después de haber padecido un proceso infeccioso; gripe, coqueluche, sarampión, etc.

En general, la enfermedad comienza en forma solapada, con dispepsias que se repiten periódicamente, a pesar de la dieta bien controlada, con el detalle que en cada nuevo episodio ofrece mayor dificultad al tratamiento. Por ello debe tenerse siempre presente a la celiaquía al plantar el diagnóstico diferencial cuando un niño repite cuadros de este último tipo en forma aparentemente injustificada.

PERÍODO DE ESTADO.—Ya instalada la enfermedad, dos son los síntomas que se destacan primordialmente y que guiarán; ellos son: el abdomen y las deposiciones.

El *abdomen globuloso*, en oportunidades extraordinariamente grande en relación con el volumen corporal y que obliga a pensar en una ascitis, tanto que el primer diagnóstico diferencial que es necesario plantear al realizar el examen clínico, es precisamente con una ascitis verdadera.

El signo de Tobler se presenta con matitez abdominal poco modificable con los cambios de posición, peso muy variable a la evacuación de gases y de heces. El abdomen globuloso aumenta o disminuye de tamaño alternativamente en el curso de la enfermedad.

Influyen en el determinismo de este síntoma, la megadolicocolia, además de la retención de materias fecales y gases, la dilatación y el alargamiento del colon. Consideramos que se puede explicar la megadolicocolia por la

Teoría de la acalasia.—Se designa con este nombre al trastorno funcional consistente en la falta de relajación de los esfínteres de musculatura lisa. Los esfínteres del intestino se contraen o relajan fisiológicamente a objeto de facilitar el tránsito del contenido intestinal, estando regidos por el sistema nervioso autónomo. Los plexos de Meisner y Auerbach controlan de tal forma el peristaltismo intestinal que a la contracción de un segmento sucede la relajación del que está por debajo. Fácilmente se comprende que si este mecanismo se rompe, el tránsito intestinal se verá dificultado, produciéndose una hipertrofia compensadora de las paredes intestinales, destinada a vencer el obstáculo que repre-

senta la contracción extemporánea de los esfínteres de musculatura lisa, seguida inexorablemente y a semejanza de lo que ocurre en el corazón de una dilatación posterior, secuela del desgaste sufrido.

Etzel estima, fundándose en sus experiencias en palomas, que la lesión del plexo de Auerbach condicionante del asinergismo citado, sería imputable a una carencia crónica frustra de vitamina B¹ y B². La clínica parece dar la razón a las experiencias de Etzel en palomas, pero deberá continuarse la observación antes de aceptar como definitivo este problema, aún en constante estudio y revisión.

La teoría de la acalasia, según Etzel, sería aplicable también para explicar la patogenia del megaesófago, megacolon, megavejiga, megaureter y la hipertrofia del píloro del recién nacido.

Las deposiciones.—Los caracteres y la frecuencia de las deposiciones constituyen el segundo síntoma cardinal de la afección.

Las deposiciones pueden ser diarreicas o no. El extraordinario volumen de los mismos, su consistencia blanda y pastosa, su color blanco-amarillento o grisáceo, su brillo particular, el olor desagradable, butírico, rancio y la reacción ácida son características.

El análisis químico demuestra que la cantidad de grasa eliminada sobrepasa en forma marcada la cifra normal, que oscila alrededor del 15 % al 22 %.

La grasa desaprovechada está constituida por ácidos grasos y jabones, mientras que las grasas neutras son muy escasas o nulas, lo que evidencia que la alteración radica en la absorción y excreción de una parte de los lípidos.

También está perturbado en estos niños el crecimiento y desarrollo; el peso, no debe ser considerado en todos los casos un síntoma de presunción pronóstica absoluta, por lo menos en lo que se refiere al aumento, pues éste puede ser debido a una retención pasajera de materias fecales. La evacuación posterior de las mismas y una pérdida de agua —ya que son niños hidrolábiles— pueden conducir al peso primitivo o ser aún inferior. La talla es siempre menor a la de los niños de su edad. En algunos casos la desnutrición puede ser intensa con aplanamiento glúteo, siendo entonces acompañada de alteración de la estática: la marcha, la estación de pie y aún la permanencia en posición sentada, es imposible efectuarla espontáneamente.

Pueden tener anorexia o bulimia y también perversiones del apetito (como en nuestro caso, que tiene coprofagia).

Las perturbaciones psíquicas cobran singular importancia, pueden ser recelosos, introvertidos, gruñones, caprichosos y según Glanzmann: “falta en ellos el placer de vivir”. La locueta está muy retardada. Se atribuye que los síntomas de orden neurológico son consecuencia de la avitaminosis B₁ y C y de las deficiencias minerales.

La osteoporosis que existe en una gran parte de los casos sería debido

también a un déficit en la absorción mineral. Los huesos son transparentes, con sus trabéculas delgadas presentando en sus extremidades distales bandas horizontales denominadas anillos anuales, traducen la detención del crecimiento, siendo desplazados al reanudarse éste. La avitaminosis, además de los trastornos neurológicos ya mencionados, se traducen por la variada gama de sus manifestaciones. De los elementos de juicio complementarios se destacan el examen radiográfico y los signos humorales. Con sustancias de contraste es posible apreciar el aumento de tamaño y longitud del colon con el signo de Debenedetti, traducido por la visualización de "boucles" en el ansa sigmoidea alargada en forma manifiesta y en el colon descendente.

La tendencia a la acidosis es debida al dismetabolismo mineral y a las oxidaciones incompletas.

Están por debajo de las cifras normales la glucemia, la lipoemia, la proteinemia, la calcemia y la fosfatemia. Existe alcalipenia, hiponatrenia e hipercloremia relativa. El síndrome humoral se completa con una anemia de tipo alimenticio.

ANATOMÍA PATOLÓGICA.—En general podemos decir con respecto a la anatomía patológica, que los hallazgos necrópsicos corresponden a grados diversos de desnutrición y carencias específicas. Cibils Aguirre y sus colaboradores aportan un interesante estudio efectuado en la autopsia de un niño celíaco fallecido por bronconeumonía, los siguientes detalles: el *intestino grueso* muy aumentado de longitud, medía 1.25 m. en un niño de 4 años, cuando lo normal en el adulto es de 1.56 m. Las *adrenales* estaban atrofiadas, sobre todo la cortical. Los *huesos* presentaban notable disminución de la resistencia, aspecto esponjoso. Osteoporosis y adelgazamiento de la cortical. *Hígado*: focos difusos de degeneración grasa. *Bazo*: hiperemia vascular intensa; moderada atrofia de los folículos blancos.

Fanconi en 5 autopsias de celíacos encontró disminución de peso de las adrenales. Harsen, observó un adenoma; Turnbull un infarto, y agrega que en la mayoría de los casos, se presentan de aspecto normal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.—El diagnóstico diferencial debe hacerse con:

Peritonitis tuberculosa, en la que encontramos como datos de valor: a) fiebre alta e irregular; b) antecedentes de contagio; c) reacciones tuberculínicas positivas; d) se palpan masas ganglionares, y e) no hay fluctuaciones en el tamaño del abdomen.

Megacolon o enfermedad de Hirschprung.—En esta afección existe constipación y no diarrea, como en los celíacos. Se puede visualizar y palpar el colon aumentado de tamaño.

Sprue o diarrea de la Cochinchina.—Se observa en adultos y en

forma endémica en la India. Presentando también como dato importante, anemia con reacción megaloblástica.

Fibrosis quística del páncreas.—Es una enfermedad congénita. Deposiciones grasientas con gran cantidad de grasa fecal no hidrolizada, gran cantidad de nitrógeno fecal. Asociación con síntomas pulmonares. No responden a la dieta del celíaco. Familiar en el 25 % de los casos. Frecuentemente existe glucosuria; ausencia de enzimas pancreáticas en la secreción. Pronóstico grave; muerte después de las primeras semanas o meses, a lo sumo dentro de los dos o tres años.

En la autopsia se han encontrado: quistes y fibrosis del páncreas. Bronquitis purulenta y bronquiectasias.

EVOLUCIÓN.—El curso de la enfermedad es lento y caprichoso. El desenlace fatal puede ocurrir ya por procesos infecciosos intercurrentes, ya por el curso evolutivo de la enfermedad, ya por una débacle diarreaica que termina bruscamente con el enfermito, como sucedió en el caso que presentó el Dr. José F. Morano Brandí. Se trataba de un enfermito de nuestro Servicio, de 16 meses de edad, que se internó en septiembre de 1943; el niño después de 4 meses de tratamiento evolucionó admirablemente bien, mejorando muchísimo, aumentó de peso, las heces fueron normalizándose, se tornó alegre, vivaz, desapareció la anemia, llegó a tener buen apetito y hasta caminó. Un día de verano, de fuerte calor, comenzó a sufrir una intensa diarrea, verdadero cataclismo, con gran deshidratación, que a pesar del plasma endovenoso y la medicación pertinente no pudo reaccionar, y en cinco días lo llevaron a la muerte.

TRATAMIENTO.—El tratamiento de esta enfermedad debe realizarse valiéndose de la acción sinérgica de la medicación, representada fundamentalmente por la vitamino y hepatoterapia, a los que se han agregado en la actualidad los extractos córticoadrenales, con uno o varios de los regímenes alimenticios propuestos; según lo aconseje el estado actual del enfermito y la evolución de la enfermedad.

Se procura de esta forma proporcionar a los celíacos una dieta adecuada, corregir las alteraciones imputables a las carencias que origina la enfermedad y prevenir las complicaciones de todo orden que pudieren sobrevenir. Para la confección de un régimen dietético, debe recordarse la patogenia, pues debe primar el concepto de que en estos enfermos *está perturbada la absorción y metabolización de ciertos principios inmediatos y vitamínicos*. Con este criterio en la práctica se utilizan alternativamente y periferiéndolos, según la experiencia personal, los siguientes regímenes dietéticos:

a) *El hiperproteico de Howland.*—Se comienza alimentando a los niños con leche albuminosa y se continúa únicamente con ella, se entendiendo en este como en todos los demás regímenes, con el complemento

de la medicación hasta tanto las deposiciones dejen de ser diarreicas, disminuya la distensión abdominal y recuperen parcialmente el apetito. Luego lentamente pueden agregarse pequeñas cantidades de cuajada sin suero, jugo de carne magra, carne picada y huevo duro picado; así durante un lapso variable que puede ser de años si la mejoría se traduce en la talla, en el peso, en el apetito y en las materias fecales. Finalmente, se complementa el régimen con hidratos de carbono, cereales bien cocidos, pan, papas, azúcar, leche fresca, carnes bien cocidas (vaca, cordero, pollo, etc.).

b) *El de bananas de Haas.*—Basado en el empirismo, Haas agrega a la primera fase del régimen de Howland (la de la leche albuminosa), banana pisada bien madura y en cantidad variable. Científicamente se fundamenta en el hecho de que la fructosa, principal hidrato de carbono componente de la banana, no necesita ser fosforilada para su absorción y en que la banana madura tiene poco almidón y más aún se menciona que en estas condiciones posee una enzima capaz de hidrolizar el almidón y convertir la sacarosa en levulosa. La banana puede ser dada también en polvo y se reconstituye agregando 9 partes de leche o agua a 1 parte de polvo. El alto valor calórico proporcionado por las bananas, favorecerían la recuperación progresiva de los enfermitos.

c) *El régimen de frutas y verduras de Fanconi.*—Este régimen debe irse completando en forma progresiva, pero no extremadamente lento, pues como su nombre lo indica, tiene el defecto de carecer en sus primeras fases, de principios imprescindibles para la constitución, mantenimiento y crecimiento somático, como son las proteínas. Primeramente se les da jugo de frutas, luego frutas: bananas, naranjas, limones, moras, mirtillos y peras. Después se agregan verduras, espinacas, zanahorias, coles, coliflores, tomates, papas, etc., y finalmente nueces, almendras, babeurre, leche en polvo descremada, hígado, carne picada, cuajada y queso.

d) *El régimen de Glanzmann.*—Glanzmann inicia el tratamiento de la celiacía con puré de plátanos y zumo de naranjas y un poco de té negro, durante dos o tres días; adiciona después 10 gramos de suero de mantequilla en polvo, tres veces por día, llegando en el transcurso de los días hasta 20 gr. como máximo, tres veces diarias. Al comenzar los síntomas de recuperación se van sustituyendo los plátanos del mediodía por arroz con caldo y algunas hortalizas en puré fino; sin embargo, no hay inconveniente en que el número de bananas diarias sea de 10, 12, 14 y hasta 16, teniendo en cuenta el gran valor calórico de esta fruta. Complementa el régimen con hígado en forma de puré, para administrar finalmente cuando la reparación ha progresado suficientemente polvo de leche pura con ácido láctico, o leche hiperácida líquida, hidratos de carbono, primero en forma de galleta y luego pan y farináceos; recordando siempre que la administración exagerada de leche e hidratos de

carbono pueden ocasionar recaídas, obligando a la intercalación de una dieta exclusiva de plátanos durante varios días.

Medicamentos: Con respecto a la medicación, ésta debe hacerse como ya hemos dicho, fundamentalmente a base de vitaminas, extracto hepático y corteza suprarrenal. Las vitaminas serán suministradas en cantidad suficiente para corregir y aún mejor prevenir las alteraciones que su carencia pudiera acarrear. La mala absorción de la glucosa llevaría en un plazo más o menos largo a una alteración del parénquima hepático, trastornando también la formación de la insulina quinasa.

Estos serían para Parson los fundamentos de la hepatoterapia. Dubois cree que la eficacia del extracto hepático se debe a su gran contenido en vitamina B² (lactoflavina fosforada). Por fin, Cibils Aguirre, aconseja que el tratamiento dietético sea complementado con extracto de corteza suprarrenal administrado parenteralmente, basándose en experiencias propias realizadas en niñas celíacas a las que administró distintas dosis de escatín, comparando luego la evolución con testigos no medicados.

Puede decirse con este autor, que la corteza suprarrenal representa una esperanza más en el tratamiento tan largo y hasta cierto punto descorazonante de estos enfermitos.

BIBLIOGRAFIA

1. *Andersen D. H.* Pancreatic enzymes in the duodenal in the celiac syndrome. "Am. Jour. of Dis. of Child.", 1942, t. I, 643.—2. *Cibils Aguirre R., Tahier J. A. y Delpino L. P.* Enfermedad celíaca. Acción de los extractos córticoadrenales "La Prensa Méd. Arg.", mayo 1941, pág. 1094.—3. *Cruz Coke.* La corteza suprarrenal. 1943.—4. *Escardó Florencio.* La enfermedad celíaca. Tesis, 1933.—5. *Glanzmann E.* Lecciones de Pediatría, 1942, pág. 236.—6. *Garrahan J. P.* Medicina infantil, 1943, pág. 325.—7. *Hurst H.* La patogenia del síndrome del sprue. "Día Méd." 28 setiembre 1942, pág. 1005.—8. *Mazza J.* Megacolon. Teoría de la acalasia. Tesis de doctorado N° 435 F. C. M. L. P.—9. *Morano Brandi J. F.* Enfermedad celíaca. Trabajo de adscripción, año 1943.—10. *Nobecourt y Babonneix.* *Traté de Médecine des enfants.* 1935.—11. *San Martín A. de.* Enfermedad celíaca. "El Día Méd.", agosto 1940, pág. 738.—12. *Sribman I.* Enfermedad celíaca. "Rev. de la Soc. de Ped. de La Plata", diciembre 1938, pág. 88.—13. *Varela Fuentes y García Capurro.*—Patología digestiva. Etiopatogenia de la enfermedad celíaca y los conceptos modernos sobre absorción intestinal "Munila", pág. 509.—14. *Cibils Aguirre, Brachetto Brian, Tahier y Delpino L.* Enfermedad celíaca. Consideraciones, etiopatogénicas, anatomía patológica y terapéuticas derivadas del estudio de tres observaciones. "Arch. Arg. de Ped.", marzo 1942.—15. *Holt y Howland.* Pediatría. 1943.

Hepatología para Pediatras. Guía práctica para el manejo clínico

Fernando Álvarez, Mirta Ciocca, Margarita Ramonet

Editorial Médica Panamericana.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2020.

412 páginas.

Con el aval de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

La pediatría surgió como especialidad, acompañada del reconocimiento del niño como paciente, recién en el siglo XIX y tuvo un crecimiento exponencial en el siglo XX. La expansión y profundización del conocimiento científico de los últimos años dio lugar al surgimiento de las subespecialidades ante la imposibilidad de abarcar tan amplio espectro de saberes y con la certeza que este camino recién empieza.

Sin embargo, el pediatra, así como el médico clínico para el adulto, es el profesional que tiene una visión integral de su paciente y está llamado a orientarlo y acompañarlo en el complejo itinerario de consultas y estudios especializados.

El libro *Hepatología para Pediatras. Guía práctica para el manejo clínico*, es, como su nombre lo indica un instrumento para desarrollar esa valiosa tarea de orientación y acompañamiento. Sus autores, prestigiosos especialistas argentinos, con la colaboración de colegas latinoamericanos y de España, desarrollan en nueve secciones, los temas de consulta habitual en hepatología.

La primera sección está dedicada al diagnóstico de las enfermedades hepáticas, el valor y significado de las pruebas bioquímicas, los estudios inmunológicos, anatomopatológicos y por imágenes. En las secciones siguientes se tratan las enfermedades colestásicas, las hepatitis, las enfermedades metabólicas, otras enfermedades con compromiso hepático, la hipertensión portal, la insuficiencia hepática aguda y las complicaciones de la enfermedad hepática crónica.

La sección final está dedicada al trasplante hepático, un logro terapéutico reciente que cambió la perspectiva de los niños afectados por enfermedades hepáticas irreversibles pero que aún espera un cambio en la cultura de la donación de órganos para hacerse realidad en más oportunidades.



Desde el punto de vista pedagógico, cada tema tiene un desarrollo claro, conciso y completo. El diseño gráfico es atractivo y ameno. Rápidamente se identifican los objetivos de cada unidad, los conceptos fundamentales en su desarrollo teórico y, finalmente, la aplicación práctica a través de casos clínicos, todo acompañado de esquemas e ilustrado con imágenes en blanco y negro y en color de excelente calidad. Las referencias bibliográficas necesarias, no abrumadoras, permitirían ampliar los conocimientos para los interesados en algún punto en particular.

Encontrar un error gráfico (una frase repetida al pie de una imagen) no hace más que traer a la memoria ese trabajo minucioso, oculto, pocas veces reconocido de los correctores, que dan el toque de perfección a toda obra impresa.

En conclusión, *Hepatología para Pediatras. Guía práctica para el manejo clínico* es una excelente fuente de consulta, actualizada, completa, amena y práctica destinada a facilitar el encuentro interdisciplinario del pediatra con el hepatólogo, a través de un conocimiento compartido, para beneficio de su actividad profesional y de sus pequeños pacientes. ■

Norma E. Rossato
Editora Asociada

Dióxido de cloro: ¿tratamiento universal o engaño peligroso?

Chlorine dioxide: universal treatment or dangerous deception?

Sr. Director de Archivos Argentinos de Pediatría
Dr. José M. Ceriani Cernadas:

Una mesa virtual de expertos, tipo *webinar*, organizada recientemente por la Sociedad Argentina de Pediatría, bajo el título “*Hablando del dióxido de cloro*” generó una notable polémica de parte de algunos de los asistentes. Quizás muchos no eran médicos/as o profesionales sanitarios; pero aun cuando así hubiera sido, pareció evidente que este tema, aunque comprende cuestiones científicas, excede a este campo.

Una pequeña introducción histórica puede ayudar a comprender mejor la temática del uso del dióxido de cloro (ClO₂) cuando es planteado como terapéutico.

En 1810, el químico británico Humphrey Davy descubrió el elemento químico cloro. Lo llamó “*khlorós*”, que en griego significa “verde amarillento”. Luego, en 1814 sintetizó el ClO₂, que no existe en forma natural. En 1996, el ingeniero estadounidense Jim Humble, buscando oro en una selva de Guyana, dijo haber curado la malaria de dos de sus acompañantes, con ClO₂. Poco después fundó una Iglesia, Génesis II. En 2007, Andreas Kalcker, “*biofísico*” de la poco prestigiosa *Open University of Advanced Sciences* (la que se esmera en aclarar que no apoya la terapia de su ex-alumno), compra ClO₂ por internet, y luego de probarlo en sí mismo (y en su perro), afirmó haberse curado inmediatamente de su artritis reumatoide.

El ClO₂, gas usado para purificar agua, blanquear telas, desinfectar superficies y sangre, entre otros fines, es un oxidante; es decir que por óxido-reducción toma electrones de compuestos orgánicos, tales como microorganismos.¹ En la sangre, esa oxidación genera metahemoglobina, incapaz de transportar oxígeno.² Muchas personas, y en particular muchos pacientes, no familiarizados con la terminología químico-biológica confundirán “oxidante” con “oxigenante”, términos que no solo diferentes sino que son funcionalmente antagónicos.

Aunque existen numerosas diferencias entre microorganismos patógenos y células humanas, ninguna de estas explica por qué el ClO₂ ejercería su actividad sobre ese gran y diverso conjunto de microorganismos patógenos (incluyendo al coronavirus de COVID-19) y no sobre células humanas. Ni se explica con argumentos científicos

sólidos por qué el ClO₂ curaría enfermedades tan diversas como malaria, diabetes, asma, autismo, sida, Chagas, esclerosis lateral amiotrófica, depresión, cáncer y muchísimas otras.

Extraña (y peligrosamente) el mismo Kalcker explica que la dosis usada es “apenas el doble” de lo que las agencias reguladoras recomiendan para potabilizar agua. Así, el ClO₂ (o MMS: “solución mineral milagrosa”, por sus siglas en inglés) pretende, sin investigación de buena calidad, ni evaluación de equipos profesionales multidisciplinarios que corroboren sus resultados, convertirse en el “descubrimiento del siglo”.

Además, se declama que el ClO₂ posee patentes. Sin embargo, una patente es un elemento parte del ámbito del derecho comercial, que concede la posibilidad de explotación del uso de un producto o tecnología, y no necesariamente requiere estudios de eficacia ni toxicidad. De hecho, abundan patentes de productos sin ninguna utilidad práctica.

La revisión detallada de las referencias de trabajos “científicos” que respaldan su uso solo arroja estudios como antiséptico y esterilizante para superficies, agua y sangre, muy pocos de los cuales son en animales y células. Un trabajo de 1982 muestra ausencia de toxicidad en 60 personas, sin evaluar eficacia, luego de su administración oral. Este estudio hoy probablemente no se podría realizar por importantes problemas éticos.

En Medline/Pubmed, la más importante base mundial de publicaciones de información científica y salud, que en 2020 posee más de 30 millones de artículos pertenecientes a más de 5000 revistas, no hay ni un ensayo clínico, ni un reporte de un caso clínico aislado, en los últimos 25 años. Por fuera de esa base puede hallarse un texto que Kalcker dice que le han “borrado de Pubmed y Researchgate”, y que desborda de errores metodológicos graves, a la vez que se destaca por su pésima calidad científica.

Al contrario, existen numerosos reportes de toxicidad, que incluyen úlceras esofágicas, falla renal, anemia hemolítica y otras alteraciones sanguíneas graves, efectos mutagénicos y aberraciones cromosómicas, los que están fácilmente accesible en numerosos reportes que fueron publicados en los últimos 40 años.^{2,3}

Otro argumento falaz para apoyar el uso terapéutico del ClO₂ dice que es demasiado económico para convenirle a la industria farmacéutica, el que cae por su propio peso cuando se advierte que muchos productos “naturales” y de bajo precio final (entre ellos muchas plantas),

si se comprueba su buena relación eficacia / toxicidad, son comercializados por laboratorios muy prestigiosos en el campo de la alopatía.

Vale también rescatar, con ejemplo, un último argumento falso: el de la incontenible presión de la industria farmacéutica. El rofecoxib, analgésico y antiinflamatorio inhibidor de la COX-2, se comercializó exitosamente durante 5 años. Pese al evidente descontento de un poderoso laboratorio farmacéutico, en 2004 fue retirado del mercado al relacionarse con infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares.⁴ Aunque en bajo porcentaje, los pacientes afectados fueron miles. No exenta de una historia varias veces cuestionable, la industria farmacéutica sabe que de cada 10 000 compuestos sintetizados, 1000 llegarán a investigación en animales, 10 lo hará en humanos, y quizás alguno, en 10 a 15 años, se comercialice.⁵ Ninguna molécula que muestre altos niveles de toxicidad en experimentos preclínicos avanza hacia ensayos clínicos para probar su eficacia en humanos.

Finalmente, todos tenemos derecho a tener una creencia, o una religión. Pero la fe, quizás útil como adyuvante, nunca tendría que estar relacionada con el uso de un compuesto tóxico. La actividad científica debe estar responsablemente basada en experimentación reproducible. Estamos obligados a evaluar seriamente la evidencia, incluso si esta fuera solo de reportes de casos. Si algo no es útil o es muy tóxico (aunque sea en un pequeño porcentaje), se descarta.

Albert Einstein decía: "Es más fácil desintegrar un átomo que un prejuicio". Esto es tan así que un prejuicio hasta puede llevar a que se ejecute un acto que puede ser perjudicial. Atentos a las muchas veces "escabrosas" estrategias para acercarse a un paciente que necesita una solución a su problema de salud, vale estar atentos a consejos peligrosos de ignorantes y aprovechadores que utilizan a los más vulnerables, quienes por falta de información o desconocimiento, pueden terminar siendo víctimas inocentes.

Agradecimiento

Al Comité de Salud Infantil y Ambiente de la Sociedad Argentina de Pediatría, en especial a la Dra. Marisa Gaioli.

Paulo Cáceres Guido.

Unidad de Farmacocinética Clínica
y Grupo de Medicina Integradora.

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

REFERENCIAS

1. Srivastav AL, Patel N, Chaudhary VK. Disinfection by-products in drinking water: Occurrence, toxicity and abatement. *Environ Pollut.* 2020;267:115474.
2. Hagiwara Y, Inoue N. First case of methemoglobinemia caused by a ClO₂-based household product. *Pediatr Int.* 2015;57(6):1182-3.
3. Buschini A, Carboni P, Frigerio S, Furlini M, et al. Genotoxicity and cytotoxicity assessment in lake drinking water produced in a treatment plant. *Mutagenesis.* 2004;19(5):341-7.
4. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Lanos A, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet.* 2008;372(9651):1756-64.
5. Marovac J. Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. *Rev Med Chil.* 2001;129(1):99-106.

Considerations for health professionals supporting parents of children with chronic or fatal diseases

Dear Editor:

Children with chronic disorders may manifest medical complications, but may also face psychosocial and neurodevelopmental sequelae. Psychological maladjustment may occur independent of the underlying medical condition and quality of life can be impaired.¹ In this article, we presented some considerations for health professionals regarding supporting parents of children with chronic or fatal diseases.

A child's chronic illness can lead parents to use different types of coping, including religious beliefs and practices. Allen and Marshall² examined spirituality as a coping resource for a sample of African American parents who have a child with a chronic condition. They have noted that most frequently reported positive coping patterns included "believing in God", "doing things with my children", "believing that my child is getting the best medical care", and "having faith in God". Most frequent coping resources included "having faith in God", "seeking information from the family doctor", and "showing that we are strong". Results revealed a significant positive correlation between positive parental coping patterns and spirituality.² Cotton et al.³ examined religious/spiritual coping, spirituality, and health-related quality of life in adolescents with sickle cell disease and parents of adolescents with sickle cell disease. Adolescents reported high rates of religious attendance and belief in God, prayed often, and had high levels of spirituality (e.g., finding meaning/peace in their

lives and deriving comfort from faith). Thirty-five percent of adolescents reported praying once or more a day for symptom management. The most common positive religious/spiritual coping strategies used by adolescents were: "Asked forgiveness for my sins" (73 % of surveys) and "Sought God's love and care" (73 % of surveys). Most parents used religious/spiritual coping strategies to cope with their child's illness. Religious/spiritual coping was not significantly associated with health-related quality of life. Religious/spiritual coping, particularly prayer, was relevant for adolescents with sickle cell disease and their parents.³ Nimbalkar et al.⁴ examined demographic, praying practices' information and individual's religiosity in 150 parents/relatives of patients admitted to pediatric ward and units. They found that average frequency of prayer before admission (10.49) was less significant than frequency of prayer after admission (13.64) ($P < 0.001$). Most of the people, 91 (60.67 %), prayed by standing near statues of God or praying silently while recalling God's images. Almost all people, 149 (99.33 %), believed that both medical care and prayer were required for recovery of patient.⁴ In accordance with the literature, we also note in our department that many parents of children with chronic or fatal diseases have begun to more pray to God. Secondly, most parents believed that both prayer and medical treatment were needed for recovery of their children.

Nursi⁵ noted following information to parents who had a dead child or a child with fatal disease and compared believer and misguidance parents' thoughts. Compassion, one of the most subtle, beautiful, agreeable, and sweet manifestations of divine mercy, is a luminous elixir. It is much more direct than passionate love; it is a swift means of union with Almighty God. Temporary love and worldly love are transformed into true love and find Almighty God only with the greatest difficulty, but compassion binds the heart to Him in purer, more direct fashion – and without difficulty. Both father and mother love their child more than all the world. If they are fortunate and are true believers, when he is taken from them it turns their faces from this world and they find the True Bestower of Bounties. They say: "The world is transitory and not worth binding one's heart to". They become attached to where the child has gone, and this gains high spiritual rank for them.⁵ He also noted that the people of neglect and misguidance are deprived of the

happiness and good news mentioned above. You can see from the following how grievous their situation is: they see their only child in the throes of death, and because they imagine the world is eternal and as a result of their heedlessness and misguidance, they suppose death is non-existence and eternal separation. They think of him in the earth of his grave in place of his soft bed, and due to their heedlessness or misguidance, the merciful Paradise and bounteous heaven of the Most Compassionate of the Compassionate does not occur to them. You can see by comparison the despairing sorrow and grief they suffer. Whereas, belief and Islam say to the believer: the Most Compassionate Creator will take this child of yours who is in the throes of death from this lowly world to Paradise. He will make him both an intercessor for you, and an eternal child. Don't worry, separation is temporary! Say: "The command is God's. To God do we belong and to Him shall we return", and bear it patiently.⁵

In conclusion, we would like to emphasize that religious beliefs were important in many parents of children with illness. Therefore, we think that psychologists, social workers, child-life specialists and palliative care specialists should recognize ethnic aspects of spirituality, and implement care measures that support spirituality in families with a dead child and a child with chronic or fatal diseases. ■

Prof. Hüseyin Çaksen, MD, PhD

Division of Behavioral-Developmental Pediatrics,
Department of Pediatrics, Meram Medical Faculty,
Necmettin Erbakan University, Meram,
Konya, Turkey
huseyincaksen@hotmail.com

REFERENCES

1. Latal B, Sennhauser F. The child with a chronic disease at school-age. *Ther Umsch*. 2012;69(8):453-8 (in German).
2. Allen D, Marshall ES. Spirituality as a coping resource for African American parents of chronically ill children. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2010;35(4):232-7.
3. Cotton S, Grossoehme D, Rosenthal SL, McGrady ME, et al. Religious/Spiritual coping in adolescents with sickle cell disease: a pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(5):313-8.
4. Nimbalkar AS, Mungala BM, Khanna AK, Patil KH, et al. Prayers and beliefs among relatives of children admitted in pediatrics wards. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(3):1123-8.
5. Nursi BS. The seventeenth letter. The addendum to the twenty-fifth flash. A letter of condolence on the death of a child. In *The Letters. The Collection of Risale-i Nur*. 2012. [Accessed on: September.30, 2020]. Available at: <http://www.erisale.com/index.jsp?locale=en#content.en.202.99>

A solution for youth violence prevention

Dear Editor:

Violence is a critical cause of death and nonfatal injuries among youth, and even those who witness violence can suffer serious health and mental health consequences. This highlights the need for prevention programs and policies aimed at reducing risks, promoting prosocial behavior, strengthening families, and creating communities in which youth are safe from violence.¹ Herein, we present a solution for youth violence prevention.

Reischl et al.² reviewed published studies of youth violence prevention efforts that engage youth in developing or implementing violence prevention activities. The reviewed studies suggest the promise of youth empowerment strategies and the need for systematic outcome studies of empowerment programs.² Review of the current state of evidence for effective gender-based violence prevention among adolescents and young adults suggests significant gaps. Analysis of these gaps highlights the need to think more broadly about what constitutes evidence.³ The limited success of youth violence prevention interventions suggests that effective prevention needs to address causes at multiple levels of analysis and empower youth in developing and implementing prevention programs.² Crooks et al.³ noted that effective prevention of intimate partner violence among adolescents and young adults is a key strategy for reducing rates of gender-based violence. Numerous initiatives have been developed and evaluated over the past 25 years. There is emerging evidence about effective strategies for universal prevention of dating violence in high school settings and effective bystander interventions on university and college campuses. Though the evidence about school and college-based interventions has grown, there are significant gaps in our knowledge of effective prevention among marginalized groups.³

Nursi⁴ indicated, as a measure, only one out of hundreds of proofs that belief in the hereafter is fundamental to the life of society and to man's personal life, and is the basis of his happiness, prosperity, and achievement as follows: It is only the thought of Hell-fire that checks the turbulent emotions of youths, the most vigorous element in the life of society, and their violent excesses, restraining them from aggression, oppression, and destruction, and ensuring that the life of society continues tranquilly. If not for fear of Hell, in accordance with the rule 'might is right,' in pursuing their desires, those drunken youths would turn the worlds of the wretched weak and powerless into Hell, and elevated humanity into base animality.⁴

We also note that belief in the hereafter restrained many youths from violence.

In conclusion, we believe that belief in the hereafter should be given to children and adolescents for youth violence prevention. For this purpose, school-based programs and college-based interventions can be performed under the leadership and guidance of clergymen. ■

Prof. Hüseyin Çaksen, MD, PhD

Division of Behavioral-Developmental Pediatrics,
Department of Pediatrics, Necmettin Erbakan University,
Meram Medical Faculty, Meram, Konya, Turkey

huseyincaksen@hotmail.com

REFERENCES

1. Hammond WR, Arias I. Broadening the approach to youth violence prevention through public health. *J Prev Interv Community*. 2011;39(2):167-75.
2. Reischl TM, Zimmerman MA, Morrel-Samuels S, Franzen SP, et al. Youth empowerment solutions for violence prevention. *Adolesc Med State Art Rev*. 2011;22(3):581-600.
3. Crooks CV, Jaffe P, Dunlop C, Kerry A, et al. Preventing gender-based violence among adolescents and young adults: lessons from 25 years of program development and evaluation. *Violence Against Women*. 2019;25(1):29-55.
4. Nursi BS. The first part of an important supplement and addendum to the tenth word. In *The Words. The Collection of Risale-i Nur*. 2012. [Accessed 07 October 2020]. Available at: <http://www.erisale.com/index.jsp?locale=en#content.en.201.110>.

Alteraciones tiroideas en la infancia y en la adolescencia. Parte 1: hipertiroidismo

Thyroid disorders in childhood and adolescence. Part 1: Hyperthyroidism

Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría

RESUMEN

El hipertiroidismo es el cuadro clínico resultante del exceso de hormonas tiroideas debido a hiperfunción glandular. Es una enfermedad rara en niños y adolescentes, pero con una alta morbilidad. La causa más frecuente es la enfermedad de Graves. El objetivo de esta publicación es realizar una revisión y actualización del hipertiroidismo infantojuvenil para guiar su detección y derivación temprana al endocrinólogo pediatra. Debe ser considerado cuando el niño o adolescente presente síntomas asociados a esta patología y bocio de grado variable. Se confirma con el perfil bioquímico característico.

El tratamiento consiste, inicialmente, en bloquear los efectos del exceso de hormonas tiroideas con betabloqueantes y, además, disminuir su producción con drogas anti-tiroideas como primera elección. Ante efectos secundarios a su administración, recidivas o ausencia de remisión de la enfermedad, se optará por el tratamiento definitivo: yodo radioactivo o cirugía con el objetivo de lograr el hipotiroidismo o eutiroidismo.

Palabras clave: hipertiroidismo, enfermedad de Graves, anti-tiroideos, niño, adolescente.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S1>

Cómo citar: Comité Nacional de Endocrinología. Alteraciones tiroideas en la infancia y en la adolescencia. Parte 1: hipertiroidismo. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):S1-S7.

Alteraciones tiroideas en la infancia y en la adolescencia. Parte 2: hipotiroidismo

Thyroid disorders in childhood and adolescence. Part 2: Hypothyroidism

Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría

RESUMEN

El hipotiroidismo es la disfunción tiroidea más frecuente, resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas en los tejidos. El objetivo es realizar una revisión y actualización del hipotiroidismo adquirido en la infancia y adolescencia con énfasis en el hipotiroidismo primario. La causa más común es la tiroiditis de Hashimoto o tiroiditis linfocitaria crónica. La característica distintiva es el impacto profundo en el crecimiento esquelético, maduración y desarrollo puberal, con potencial repercusión en la talla adulta. Los signos y síntomas del hipotiroidismo adquirido son similares a los adultos y, en general, no se asocia con compromiso del desarrollo neuromadurativo.

La presunción clínica se confirma con niveles elevados de tirotrófina y disminuidos de tiroxina libre. Las metas del tratamiento incluyen lograr adecuado crecimiento, maduración sexual, desarrollo neuromadurativo y cognitivo óptimo. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de reemplazo revierte los signos y síntomas.

Palabras clave: hipotiroidismo, enfermedad de Hashimoto, bocio, niño, adolescente.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S8>

Cómo citar: Comité Nacional de Endocrinología. Alteraciones tiroideas en la infancia y en la adolescencia. Parte 2: hipotiroidismo. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):S8-S16.

Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización

Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. Update

Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición,
Comité Nacional de Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología

RESUMEN

La presente revisión de la "Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística" publicada en el año 2014 tiene como objetivo actualizar el conocimiento acerca de varios aspectos relacionados con el manejo clínico de la enfermedad, según los avances científicos publicados y en desarrollo en los últimos años. Solo se tratarán aquí tópicos nuevos y aquellos que, a la luz de la investigación, requieren ser modificados, por lo que el contenido de la anterior guía permanece vigente en el resto de las cuestiones. Los aspectos actualizados se dan en el diagnóstico de la enfermedad por los cambios realizados en el test del sudor, la pesquisa neonatal y la biología molecular, la actualización de estudios de seguimiento, como el índice de aclaramiento pulmonar y la resonancia magnética nuclear, y modificaciones con respecto al área nutricional (diabetes secundaria a fibrosis quística) y el tratamiento kinésico y de rehabilitación pulmonar.

Palabras clave: *revisión, fibrosis quística, diagnóstico, tratamiento.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S17>

Cómo citar: Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):S17-S35.

Desafíos de la investigación en tiempos de pandemia

Research challenges in times of pandemic

Subcomisión de Ética Clínica y Subcomisión de Investigación Pediátrica

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S36>

Cómo citar: Subcomisión de Ética Clínica, Subcomisión de Investigación Pediátrica. Desafíos de la investigación en tiempos de pandemia. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):S36-S38.

Estreñimiento funcional en pediatría, diagnóstico y tratamiento *Functional constipation in pediatrics, diagnosis and treatment*

Grupo de Trabajo de Constipación del Comité Nacional de Gastroenterología Pediátrica

RESUMEN

El estreñimiento funcional es un motivo de consulta frecuente en pediatría, con una prevalencia del 3 %. El Grupo de Trabajo de Constipación del Comité de Gastroenterología de la Sociedad Argentina de Pediatría se reunió con el objetivo de actualizar el diagnóstico y tratamiento de la constipación funcional en pediatría.

Se realizó una búsqueda de literatura para evaluar la calidad de la evidencia. Ante un paciente constipado, es fundamental una historia y examen clínico completos. Los Criterios de Roma IV establecen pautas que, habitualmente, permiten diagnosticar la constipación funcional y evitar estudios innecesarios. La realización de estudios diagnósticos solo se pondrá en consideración ante la presencia de respuesta refractaria al tratamiento médico o en los casos de signos de alarma (banderas rojas). El primer paso del tratamiento es la desimpactación (por vía oral o enemas), seguida del tratamiento dietético, de hábitos y laxantes (es de primera elección el polietilenglicol).

Palabras clave: estreñimiento, enfermedad colónica funcional, incontinencia fecal, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S39>

Cómo citar: Grupo de Trabajo de Constipación del Comité Nacional de Gastroenterología Pediátrica. Estreñimiento funcional en pediatría, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):S39-S47.

Consenso de epistaxis en pediatría: causas, clínica y tratamiento *Consensus on pediatric epistaxis: Causes, clinic and treatment*

Grupo de Trabajo de Otorrinolaringología Pediátrica

RESUMEN

Se define la epistaxis como el sangrado proveniente del vestíbulo, la cavidad nasal o la nasofaringe. Representa el 3 % de las consultas de guardia. El 30 % de los niños menores de 5 años presentan, al menos, un episodio de epistaxis. La edad media de presentación es entre los 7,5 y los 8,5 años. Predomina en el sexo masculino (el 56-67 %). La rinorrea es el síntoma más frecuentemente asociado (el 46 %). El origen puede ser anterior o posterior, y las anteriores son las más frecuentes. Es necesario un enfoque integral para determinar la etiología (primaria o secundaria). Los principales objetivos del tratamiento son el control de la hemorragia, de la causa subyacente y la prevención de la recurrencia.

La mayoría de las hemorragias son autolimitadas; sin embargo, el taponamiento nasal y la cauterización son requeridos ante casos recurrentes o graves. Cuando estas técnicas fracasan, puede utilizarse un manejo endoscópico, angiografía-embolización y ligadura quirúrgica abierta.

Palabras clave: epistaxis, niño, recurrencia, cauterización.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S48>

Cómo citar: Grupo de Trabajo de Otorrinolaringología Pediátrica. Consenso de epistaxis en pediatría: causas, clínica y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):S48-S53.

*Textos completos como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría,
en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")*
