



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

COVID-19: exposición perinatal. Perspectivas

A. Aguilar

## Comentarios

Prioridad impostergable: salud y calidad de vida  
infantojuvenil

R. J. M. Mateos

Impacto en el proceso de selección de los nuevos  
médicos residentes de neonatología por la  
pandemia por COVID-19

B. Osorio Martínez, et al.

## Artículos originales

Malformaciones vasculares cerebrales de alto flujo  
en pediatría: experiencia en un hospital pediátrico  
de alta complejidad

F. Requejo, et al.

Producción de leche materna y estado emocional en  
madres de recién nacidos de muy bajo peso

F. Wormald, et al.

Impacto psicológico del aislamiento por COVID-19  
en jóvenes de San Carlos de Bariloche, Argentina:  
la mirada de los padres

D. Schnaiderman, et al.

Diseño y validación de un cuestionario para estudiar  
hábitos saludables en adolescentes de 12-14 años

M. I. Jiménez Candel, et al.

Intervención con probióticos para la prevención de  
enterocolitis necrotizante en prematuros extremos  
menores de 1500 gramos o de 32 semanas

C. Gutiérrez Escárate, et al.

Utilización y farmacovigilancia de  
inmunoglobulina G endovenosa en un hospital  
pediátrico de alta complejidad

S. Yori, et al.

## Comunicaciones breves

Impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en la  
administración de vacunas del Calendario Nacional  
de Inmunizaciones en menores de 2 años

F. Torres, et al.

Supervivencia de pacientes pediátricos con  
immunodeficiencias primarias en un hospital  
público del occidente de México

M. E. Núñez-Núñez, et al.

## Artículos especiales

Hepatitis C: ¿un virus que podríamos erradicar?

F. Álvarez, et al.

Vivir bien con enfermedad renal por el  
empoderamiento del paciente y su cuidador:  
salud renal para todos en todos lados

K. Kalantar-Zadeh, et al.

## Actualizaciones

Algunos desafíos en mucopolisacaridosis tipo I

L. Bay, et al.

Trombocitopenia neonatal: Revisión.

I. Definiciones, diagnóstico diferencial, causas,  
trombocitopenias inmunes

H. Donato

Actualización del diagnóstico prenatal y cirugía  
fetal del mielomeningocele

C. Meller, et al.

## Presentación de casos clínicos

## Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

## Archivos hace 75 años

Pericarditis purulenta tratada con penicilina.

Observación de una niña de dos meses de edad

J. P. Garrahan, et al.

## Cartas al editor

## SUPLEMENTO 3

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Recomendaciones para el manejo clínico del niño  
en el posoperatorio de adenoamigdalectomía

Grupo de Trabajo de Otorrinolaringología,  
Comité Nacional de Pediatría General Ambulatoria y  
Comité Nacional de Hemato-Oncología y Medicina  
Transfusional

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: Jorgelina Taveira

**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](mailto: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>

**Editorial**

- 146 COVID-19: exposición perinatal. Perspectivas  
*Adriana Aguilar*

**Comentarios**

- 148 Prioridad impostergable: salud y calidad de vida infantojuvenil  
*Roberto J. M. Mateos*
- 150 Impacto en el proceso de selección de los nuevos médicos residentes de neonatología por la pandemia por COVID-19  
*Bronson Osorio Martínez y Jorge A. Martínez Cardona*

**Artículos originales**

- 152 Malformaciones vasculares cerebrales de alto flujo en pediatría: experiencia en un hospital pediátrico de alta complejidad  
*Flavio Requejo, Juan P. Mengide, M. Laura González Dutra, Beatriz Mantese y José Lipsich*
- 162 Producción de leche materna y estado emocional en madres de recién nacidos de muy bajo peso  
*Francisca Wormald, José L. Tapia, Angélica Domínguez, Paula Cánepa, Ángela Miranda, Gabriela Torres, Diana Rodríguez, Leila Acha, Rosanna Fonseca, Natalia Ovalle, M. Luisa Anchorena, Max Danner y Red NEOCOSUR*
- 170 Impacto psicológico del aislamiento por COVID-19 en jóvenes de San Carlos de Bariloche, Argentina: la mirada de los padres  
*Diego Schnaiderman, Mariana Bailac, Laura Borak, Haydeé Comar, Ana Eisner, Alejandra Ferrari, Gabriela Giannini, Fernando Risso, Carolina Vetere y Gilda Garibotti*
- 177 Diseño y validación de un cuestionario para estudiar hábitos saludables en adolescentes de 12-14 años  
*M. Isabel Jiménez Candel, Pedro J. Carpena Lucas, Guillermo Ceballos-Santamaría y José Mondéjar Jiménez*
- 185 Intervención con probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros extremos menores de 1500 gramos o de 32 semanas  
*César Gutiérrez Escárte, Luis Bustos Medina, Katherine Caniulao Ríos, Carolina Taito Antivil, Yessica Gallegos Casanova y Camila Silva Beltrán*
- 192 Utilización y farmacovigilancia de inmunoglobulina G endovenosa en un hospital pediátrico de alta complejidad  
*Silvana Yori, Florencia Belleri, Juliana Testard, Angeles Fierro Vidal y Marcela Rousseau*
- Comunicaciones breves**
- 198 Impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en la administración de vacunas del Calendario Nacional de Inmunizaciones en menores de 2 años  
*Fernando Torres, Paula Domínguez, M. Eugenia Ariuanno, M. Julia Macherett, Eliana S. Nocent, Lucía Risoli, Magdalena Sasso, Carmen Cabello y María N. Seoane*

- 202 Supervivencia de pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias en un hospital público del occidente de México  
*María E. Núñez-Núñez, Juan C. Lona-Reyes, Sandra I. Cortés-González, Regina Mallinalli Navarro-Martín del Campo, Ana L. Orozco-Alvarado, Oscar González-Ramella y Luis G. Orozco-Alatorre*

**Artículos especiales**

- 208 Hepatitis C: ¿un virus que podríamos erradicar?  
*Fernando Álvarez, Miriam L. Cuarterolo y Mirta Ciocca*
- 213 Vivir bien con enfermedad renal por el empoderamiento del paciente y su cuidador: salud renal para todos en todos lados  
*Kamyar Kalantar-Zadeh, Philip Kam-Tao Li, Ekamol Tantissattamo, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Siu-Fai Lui, Ifeoma Ullasi, Sharon Andreoli, Alessandro Balducci, Sophie Dupuis, Tess Harris, Anne Hradsky, Richard Knight, Sajay Kumar, Maggie Ng, Alice Poidevin, Gamal Saadi y Allison Tong, en representación del World Kidney Day Steering Committee*

**Actualizaciones**

- e193 Algunos desafíos en mucopolisacaridosis tipo I  
*Luisa Bay, Hernán Amartino, Alejandra Antacle, Claudia Arberas, Adriana Berretta, Hugo Botto, Mariana Cazalas, Adriana Copiz, Carmen De Cunto, Guillermo Drelichman, Graciela Espada, Hernán Eiroa, Alejandro Fainboim, Virginia Fano, Norberto Guelber, Alberto Maffey, Claudio Parisi, Marcela Pereyra, Rodrigo Remondino, Andrea Schenone, Norma Spécola, Raquel Staciuk y Graciela Zuccaro*
- e202 Trombocitopenia neonatal: Revisión.  
I. Definiciones, diagnóstico diferencial, causas, trombocitopenias inmunes  
*Hugo Donato*
- e215 Actualización del diagnóstico prenatal y cirugía fetal del mielomeningocele  
*César Meller, Delfina Covini, Horacio Aiello, Gustavo Izbizky, Santiago Portillo Medina y Lucas Otaño*

**Presentación de casos clínicos**

e229-e272

**Artículos seleccionados**

e273 Resúmenes y comentarios

**Archivos hace 75 años**

- e277 Pericarditis purulenta tratada con penicilina. Observación de una niña de dos meses de edad  
*J. P. Garrahan, G. F. Thomas y J. A. Caprile*

**Cartas al editor**

e282-e285

**SUPLEMENTO 3****Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo**

- S67 Recomendaciones para el manejo clínico del niño en el posoperatorio de adenoamigdalectomía  
*Grupo de Trabajo de Otorrinolaringología, Comité Nacional de Pediatría General Ambulatoria y Comité Nacional de Hemato-Oncología y Medicina Transfusional*

**Editorial** (full text in e-version)

- 146 COVID-19: Perinatal exposure. Perspectives**  
*Adriana Aguilar*

**Comments** (full text in e-version)

- 148 An urgent priority: Child and adolescent health and quality of life**  
*Roberto J. M. Mateos*
- 150 Impact on the selection process of new neonatology residents due to the COVID-19 pandemic**  
*Bronson Osorio Martínez and Jorge A. Martínez Cardona*

**Original articles** (full text in e-version)

- 152 High-flow vascular malformations of the brain in pediatrics: Experience in a tertiary care children's hospital**  
*Flavio Requejo, Juan P. Mengide, M. Laura González Dutra, Beatriz Mantese and José Lipsich*
- 162 Breast milk production and emotional state in mothers of very low birth weight infants**  
*Francisca Wormald, José L. Tapia, Angélica Domínguez, Paula Cánepa, Ángela Miranda, Gabriela Torres, Diana Rodríguez, Leila Acha, Rosanna Fonseca, Natalia Ovalle, M. Luisa Anchorena, Max Danner and the NEOCOSUR Network*
- 170 Psychological impact of COVID-19 lockdown in children and adolescents from San Carlos de Bariloche, Argentina: Parents' perspective**  
*Diego Schnaiderman, Mariana Bailac, Laura Borak, Haydeé Comar, Ana Eisner, Alejandra Ferrari, Gabriela Giannini, Fernando Risso, Carolina Vetere and Gilda Garibotti*
- 177 Design and validation of a questionnaire to study healthy habits among adolescents aged 12-14 years**  
*M. Isabel Jiménez Candel, Pedro J. Carpena Lucas, Guillermo Ceballos-Santamaría and José Mondéjar Jiménez*
- 185 Probiotic intervention to prevent necrotizing enterocolitis in extremely preterm infants born before 32 weeks of gestation or with a birth weight of less than 1500 g**  
*César Gutiérrez Escárate, Luis Bustos Medina, Katherine Caniulao Ríos, Carolina Taito Antivil, Yessica Gallegos Casanova and Camila Silva Beltrán*
- 192 Intravenous immunoglobulin G use and pharmacovigilance in a tertiary care children's hospital**  
*Silvana Yori, Florencia Belleri, Juliana Testard, Angeles Fierro Vidal and Marcela Rousseau*

**Brief reports** (full text in e-version)

- 198 Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the administration of vaccines as per the national immunization schedule in children younger than 2 years**  
*Fernando Torres, Paula Domínguez, M. Eugenia Aruanno, M. Julia Macherett, Eliana S. Nocent, Lucía Risoli, Magdalena Sasso, Carmen Cabello and María N. Seoane*

- 202 Survival of pediatric patients with primary immunodeficiencies in a public hospital in western Mexico**  
*María E. Núñez-Núñez, Juan C. Lona-Reyes, Sandra I. Cortés-González, Regina Mallinalli Navarro-Martín del Campo, Ana L. Orozco-Alvarado, Oscar González-Ramella and Luis G. Orozco-Alatorre*

**Special articles** (full text in e-version)

- 208 Hepatitis C: Could we eradicate this virus?**  
*Fernando Álvarez, Miriam L. Cuarterolo and Mirta Ciocca*
- 213 Living well with kidney disease by patient and care-partner empowerment: kidney health for everyone everywhere**  
*Kanyar Kalantar-Zadeh, Philip Kam-Tao Li, Ekamol Tantisattamo, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Siu-Fai Lui, Ifeoma Ullasi, Sharon Andreoli, Alessandro Balducci, Sophie Dupuis, Tess Harris, Anne Hradsky, Richard Knight, Sajay Kumar, Maggie Ng, Alice Poidevin, Gamal Saadi and Allison Tong, for the World Kidney Day Steering Committee*

**Reviews** (full text in e-version)

- e193 A few challenges in mucopolysaccharidosis type I**  
*Luisa Bay, Hernán Amartino, Alejandra Antacle, Claudia Arberas, Adriana Berretta, Hugo Botto, Mariana Cazalas, Adriana Copiz, Carmen De Cunto, Guillermo Drelichman, Graciela Espada, Hernán Eiroa, Alejandro Fainboim, Virginia Fano, Norberto Guelber, Alberto Maffey, Claudio Parisi, Marcela Pereyra, Rodrigo Remondino, Andrea Schenone, Norma Spécola, Raquel Staciuk and Graciela Zuccaro*
- e202 Neonatal thrombocytopenia: A review. I. Definitions, differential diagnosis, causes, immune thrombocytopenia**  
*Hugo Donato*
- e215 Update on prenatal diagnosis and fetal surgery for myelomeningocele**  
*César Meller, Delfina Covini, Horacio Aiello, Gustavo Izbizky, Santiago Portillo Medina and Lucas Otaño*

**Case reports**

**e229-e272**

**Selected papers from current literature**

**e273 Abstracts and commentaries**

**Archivos 75 years ago**

- e277 Purulent pericarditis treated with penicillin. Observation of a two-month-old girl**  
*J. P. Garrahan, G. F. Thomas and J. A. Caprile*

**Letters**

**e282-e285**

**SUPPLEMENT 3**

**Commissions, Committees and Working Groups**

- S67 Recommendations for the clinical management of the child in the postoperative adenoamygdalectomy**  
*Working Group on Otolaryngology, National Committee on General Ambulatory Pediatrics and National Committee on Hematology, Oncology and Transfusion Medicine*

## COVID-19: exposición perinatal. Perspectivas

### COVID-19: Perinatal exposure. Perspectives

Después de 15 meses del inicio de la pandemia mundial de coronavirus ¿qué sabemos sobre la infección?

Desde el punto de vista de la ciencia, como nunca antes, los investigadores de todo el mundo se han abocado al estudio de una patología, de su cura y/o prevención. Prueba de ello, son las numerosas vacunas aprobadas en emergencia que se están distribuyendo y aplicando (aunque lentamente) a la población mundial, mientras siguen los estudios para concluir los resultados y se desarrollan nuevas vacunas.

Desde el punto de vista de la salud pública, en la mayor crisis mundial jamás vivida se han puesto de manifiesto muchas dificultades y deficiencias en las estructuras y recursos (edilicias, técnicas, humanas entre otras) de los sistemas sanitarios de muchos países, especialmente en las regiones y comunidades más vulnerables.<sup>1</sup>

Al poco tiempo de conocerse la rápida expansión del COVID-19, en *Archivos* comenzamos a publicar guías de manejo, actualizaciones y artículos que dan cuenta del impacto de la pandemia en la salud psicofísica y social de la población pediátrica, así como también, sobre la preparación de los servicios y profesionales de la salud para afrontar el coronavirus al comienzo de la pandemia y sobre algunos resultados de la adaptación y los cambios producidos en la atención de niños, niñas y adolescentes.

Al comienzo de la pandemia se observó que los niños no eran la población blanco de la infección por SARS-CoV-2, en su mayoría cursaban infecciones leves y que las tasas de hospitalización por enfermedad grave, ingreso a ventilación mecánica y muerte eran bajas con respecto a otros grupos etarios o pacientes con factores de riesgo o comorbilidades.

Asimismo, los primeros datos publicados mostraban que las mujeres embarazadas (a diferencia de la pandemia por gripe A H1N1 en el año 2009) tampoco tenían mayor riesgo de contraer la infección y estar gravemente enfermas o morir a causa de ésta. Sobre los recién nacidos, hijos de madres SARS-CoV-2 positivas, los primeros estudios reportaban muy baja probabilidad de contraer la enfermedad in útero, al nacimiento o luego en el post parto.

Duran y col. en una revisión sistemática en abril del 2020 cuyo objetivo fue describir los resultados perinatales y neonatales en recién nacidos expuestos al SARS-CoV-2 reportaron que de 222 recién nacidos incluidos de estudios

seleccionados, solo 13 fueron positivos y que la mayoría de los estudios informaron síntomas leves o nulos y ningún resultado perinatal adverso. En los estudios que usaron datos sobre sangre de cordón umbilical, placenta o líquido amniótico no se informaron resultados positivos y tampoco en aquellos que investigaron en leche materna. Los autores concluyeron que la evidencia era todavía escasa, que la transmisión vertical no se podía confirmar y no recomendaba separar al niño de su madre o suspender la lactancia materna.<sup>2</sup>

Por otra parte, otros autores mostraron que las mujeres embarazadas con un diagnóstico confirmado de COVID-19 tenían un mayor riesgo de parto prematuro y cesárea comparadas con embarazadas no infectadas, aunque vieron que el aumento de cesárea incluyó la indicación médica antes del trabajo de parto sin causa materna o fetal (iatrogénica).<sup>3</sup>

Llamativamente dos estudios realizados en Dinamarca<sup>4</sup> y en Irlanda<sup>5</sup> informaron que durante la cuarentena impuesta por sus gobiernos se observaron menores tasas de nacimientos prematuros o mortinatos que en años anteriores y no se pudo establecer la causa.<sup>4</sup> El determinante se especula que podría ser el impacto socioambiental del confinamiento.<sup>5</sup> Otra publicación, sin embargo informó que en un hospital del Reino Unido hubo una incidencia aumentada de mortinatos durante la pandemia (ninguno asociado a COVID-19) comparado con un período anterior prepandémico. Los autores infieren distintas causas (renuencia a ir al hospital, disminución de controles y estudios prenatales por escasez de personal, hipertensión materna subdiagnosticada por falta de controles, entre otras).<sup>6</sup> Por el contrario, otros estudios en EE. UU. no encontraron diferencias en la tasas de mortinatos o partos prematuros durante el pico más alto de la pandemia o el confinamiento.<sup>7,8</sup>

Un informe reciente del CDC expone que “Las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de sufrir COVID-19 grave que las mujeres no embarazadas, y que el COVID-19 se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro”.<sup>9</sup>

Todavía, poco se sabe sobre la vía de transmisión del virus de la madre al recién nacido. En un artículo de revisión recientemente publicado, Wong y col. concluyen que “la evidencia parece sugerir que la transmisión vertical intrauterina ocurre, pero raramente”. De los estudios revisados observaron que, “aunque la mayoría de los recién nacidos de madres

infectadas con SARS-CoV-2 no parecen adquirir la infección después del parto, se habían notificado casos de recién nacidos complicados con viremia y compromiso neurológico posterior. Todavía están bajo estudio los mecanismos de transmisión". En su revisión "tampoco encontraron informes de efectos teratogénicos del virus en los fetos".<sup>10</sup>

Algunos reportes de casos informan la presencia de anticuerpos en el recién nacido a las pocas horas del nacimiento lo que indica que existiría transmisión vertical. Asimismo surgen otras preguntas: ¿el momento de la gestación en el que se contrae la infección influye o modifica la evolución del binomio? o ¿es diferente la transmisión del virus o la evolución del neonato si la madre cursa una enfermedad moderada o grave? Schwartz y Morotti, en una comunicación resumen cuáles podrían ser los potenciales efectos del SARS-CoV-2 en la placenta y la fisiopatología de la infección materno-fetal así como también los posibles factores que aumenten el riesgo de infección placentaria con SARS-CoV-2 y que pueden favorecer la transmisión del virus al feto.<sup>11</sup>

Lo que sí se sabe es que las evidencias, escasas por ahora, muestran que los recién nacidos de madres con SARS-CoV-2 confirmado o sospechado, la mayoría de las veces no adquieren la infección o son asintomáticos y los sintomáticos en general presentan una evolución favorable. Esto apoya las recomendaciones nacionales e internacionales en favor de la no separación de la madre y el niño y fomentar la lactancia materna con medidas de cuidado apropiadas.

En un informe del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires de la Dirección Provincial de Equidad de Género en Salud, Dirección de Maternidad y Salud Perinatal, de vigilancia epidemiológica activa de COVID-19 en gestantes y neonatos hasta el mes de vida, realizado desde el primer caso materno reportado en la semana epidemiológica 13 hasta la semana 39 del 2020, se observó que de 5520 gestantes con sospecha de infección SARS-CoV-2, 2283 (el 41 %) fueron casos confirmados según definición ministerial actualizada. De ellas el 96,2 % tuvo síntomas leves y el 2,1 % (49) ingresó a UCI; de ellas 20 requirieron asistencia respiratoria mecánica y 9 pacientes (el 0,4 %) fallecieron. Sobre 161 casos de gestantes en seguimiento que concluyeron el embarazo un 25,5 % tuvo un recién nacido pretérmino; aborto, muerte fetal y neonatal se produjeron en porcentajes bajos. En el período monitoreado, sobre 1009 neonatos seguidos hasta el mes de vida, 140 fueron positivos para SARS-CoV-2 (el 13,9 % antes del mes), de ellos 7 fallecieron (el 5 %). Las formas de presentación fueron en su mayoría fiebre y síntomas respiratorios. El mayor porcentaje de los recién nacidos fueron de término (el 74 %) con resolución favorable en 72 h.

A nivel nacional, por el momento, hay pocos

datos sobre la incidencia de la infección por SARS-CoV-2 en embarazadas, la letalidad en las gestantes enfermas, la incidencia de la infección y la evolución en los recién nacidos.

La pandemia por coronavirus es un acontecimiento dinámico y en proceso. Se necesita seguir acumulando evidencia sobre la exposición perinatal de la infección, la fisiopatología de la enfermedad, la evolución y el seguimiento estrecho de la madre y su recién nacido. ■

Dra. Adriana Aguilar  
Editora asistente

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.146>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.146>

**Cómo citar:** Aguilar A. COVID-19: exposición perinatal. Perspectivas. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):146-147.

## REFERENCIAS

1. Benjamin GC. Asegurar la equidad en la salud durante la pandemia de COVID-19: el papel de la infraestructura de salud pública [Consulta: 4 de marzo de 2021] Disponible en: <https://www.paho.org/journal/es/articulos/asegurar-equidad-salud-durante-pandemia-covid-19-papel-infraestructura-salud-publica>
2. Duran P, Berman S, Niermeyer S, Jaenisch T, et al. COVID-19 and newborn health: systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e54.
3. Yang R, Mei H, Zheng T, Fu Q, et al. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China. *BMC Med*. 2020;18(1):330.
4. Hedermann G, Hedley PL, Bækvad-Hansen M, Hjalgrim H, et al. Danish premature birth rates during the COVID-19 lockdown. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021;106(1):93-5.
5. Philip RK, Purtill H, Reidy E, Daly M, et al. Unprecedented reduction in births of very low birthweight (VLBW) and extremely low birthweight (ELBW) infants during the COVID-19 lockdown in Ireland: a 'natural experiment' allowing analysis of data from the prior two decades. *BMJ Global Health*. 2020;5(9):e003075.
6. Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, Ugwumadu A, et al. Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. *JAMA*. 2020;324(7):705-6.
7. Wood R, Sinnott C, Goldfarb I, Clapp M, et al. Preterm birth during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in a large hospital system in the United States. *Obstet Gynecol*. 2021;137(3):403-4.
8. Handley SC, Mullin AM, Elovitz MA, Gerson KD, et al. Changes in preterm birth phenotypes and stillbirth at 2 Philadelphia hospitals during the SARS-CoV-2 pandemic, March-June 2020. *JAMA*. 2021;325(1):87-9.
9. Investigación del impacto del COVID-19 durante el embarazo. Actualizado el 4 de feb. del 2021. CDC: 2021. [Consulta: 6 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19/what-cdc-is-doing.html>
10. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The effects of COVID-19 on placenta and pregnancy: What do we know so far? *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(1):94.
11. Schwartz DA, Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020;12(11):1308.

## COVID-19: Perinatal exposure. Perspectives

Fifteen months after the onset of the worldwide coronavirus pandemic, what do we know about the infection?

From a scientific perspective, as never before, investigators from around the globe have focused on studying this disease, its cure and/or prevention. Proof of this are the numerous vaccines that have received an emergency use authorization and are now being distributed and administered (although slowly) to the worldwide population, while study results await conclusions and new vaccines are developed.

From the point of view of public health, in the greatest global crisis ever experienced, many difficulties and shortcomings in resources and structures have been evidenced (building, technical, human, etc.) in the health care systems of many countries, especially in the most vulnerable regions and communities.<sup>1</sup>

Soon after the rapid expansion of COVID-19, *Archivos Argentinos de Pediatría* started publishing management guidelines, updates, and articles about the impact of the pandemic on the pediatric population's social and psychophysical health, as well as in relation to the preparation of health care services and professionals to face coronavirus when the pandemic started and some results of the adaptation and changes in child and adolescent care.

When the pandemic began, it was observed that children were not the target population of SARS-CoV-2 infection, who mostly experienced mild infections and whose rate of hospitalization due to severe condition, initiation of mechanical ventilation, and death was low compared to other age groups or patients with risk factors or comorbidities.

In addition, the data published initially indicated that pregnant women were not at a higher risk for SARS-CoV-2 infection or severe course or death, unlike what had occurred during the 2009 H1N1 influenza pandemic. In relation to newborn infants born to positive SARS-CoV-2 mothers, early studies reported a very low probability of infection *in utero*, at birth or in the postnatal period.

Duran et al., conducted a systematic review in April 2020 with the objective of describing perinatal and neonatal outcomes in newborn infants exposed to SARS-CoV-2 and reported that out of 222 neonates from selected studies, only 13 were positive, and most studies reported mild or no symptoms and no perinatal adverse effects. The studies using data about umbilical cord blood, placenta or amniotic fluid did not report positive results, and neither did those

studying breast milk. The authors concluded that the evidence was still scarce, that vertical transmission could not be confirmed, and did not recommend keeping the baby apart from the mother or interrupting breastfeeding.<sup>2</sup>

On the other side, other authors demonstrated that pregnant women with a confirmed COVID-19 diagnosis had a higher risk for preterm birth and C-section compared to those without the infection, although they found that the increase in C-section included medical indication before labor without maternal or fetal cause (iatrogenic).<sup>3</sup>

It is striking that two studies carried out in Denmark<sup>4</sup> and Ireland<sup>5</sup> reported that, during the lockdown established by their government, the rate of preterm births or stillbirths was lower than in previous years, but the cause could not be determined.<sup>4</sup> It is speculated that the determining factor may be the socio-environmental impact of lockdown.<sup>5</sup> However, another publication reported that, in a United Kingdom hospital, the incidence of stillbirths increased during the pandemic (no case associated with COVID-19) compared to a previous period before it. The authors inferred different causes (reluctance to go to the hospital, fewer antenatal controls and studies due to reduced staff availability, underdiagnosed maternal hypertension due to lack of antenatal controls, etc.).<sup>6</sup> On the contrary, other studies conducted in the USA did not find any difference in the rate of stillbirths or preterm births during the highest peak of the pandemic or lockdown.<sup>7,8</sup>

A recent report by the CDC stated that "pregnant women are at an increased risk for severe illness from COVID-19 compared to non-pregnant women, and that COVID-19 is associated with an increased risk for preterm birth".<sup>9</sup>

There is still little information about the mode of transmission from the mother to the baby. In a recently published review article, Wong et al., concluded that "the evidence suggests that intrauterine vertical transmission to fetuses does occur, albeit rarely". In relation to reviewed studies, they observed that "although most neonates born to SARS-CoV-2 infected mothers do not seem to acquire the infection postnatally, cases with neonates complicated with viremia and subsequent neurological compromise have been reported. Transmission mechanisms are still under study". Their review "did not report teratogenic effects of the virus in fetuses".<sup>10</sup>

Some case reports indicate the presence of antibodies in the newborn infant few hours after

birth, thus suggesting that vertical transmission may occur. Other questions arise as well: Does the time of pregnancy at which the infection is acquired affect or change the mother-infant course? Or is the transmission of the virus or the neonate course different if the mother is moderately or severely ill? In their report, Schwartz and Morotti summarized the potential effects of SARS-CoV-2 on the placenta and the pathophysiology of maternal-fetal infection, in addition to the potential risk factors that may increase the risk for placental SARS-CoV-2 infection and that may favor viral transmission to the fetus.<sup>11</sup>

What is known is that the evidence, scarce so far, shows that most of the times newborn infants born to mothers with confirmed or suspected SARS-CoV-2 infection do not acquire the infection or are asymptomatic, and those with symptoms have, in general, a favorable course. This supports the national and international recommendations in favor of not separating the mother from the baby and of encouraging breastfeeding with the implementation of adequate safety measures.

According to a report by the Ministry of Health of the Province of Buenos Aires (Provincial Division of Gender Equity in Health, Division of Maternity and Perinatal Health) regarding the active epidemiological surveillance of COVID-19 among pregnant women and newborn infants until 1 month old, which started with the first maternal case reported in epidemiological week 13 until week 39 of 2020, it was observed that among 5520 pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection, 2283 (41 %) were confirmed cases as per the updated definition by the Ministry. Of them, 96.2 % had mild symptoms and 2.1 % (49) were admitted to the ICU; of these, 20 required mechanical ventilation and 9 (0.4 %) died. Out of 161 pregnant women receiving follow-up who gave birth, 25.5 % had a preterm birth; miscarriage, fetal death, and neonatal death occurred in a low percentage. During the monitored period, out of 1009 newborn infants followed-up until 1 month old, 140 were positive for SARS-CoV-2 (13.9 % before one month of age), of these, 7 died (5 %). The most common clinical manifestations were fever and respiratory symptoms. Most babies were born full term (74 %) and had a favorable course over 72 hours.

For the time being, there are few data at a national level about the incidence of SARS-CoV-2 infection among pregnant women, lethality among sick pregnant women, and the incidence and course of infection among newborn infants.

The coronavirus pandemic is a dynamic event in progress. We need to continue accumulating evidence about perinatal exposure to the infection,

the pathophysiology and course of COVID-19, and a strict follow-up of the mother and the baby.

Adriana Aguilar, M.D.  
Assistant Editor

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.146>

To cite: Aguilar A. COVID-19: Perinatal exposure. Perspectives. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):146-147.

## REFERENCES

1. <https://www.paho.org/journal/es/articulos/asegurar-equidad-salud-durante-pandemia-covid-19-papel-infraestructura-salud-publica> [Accessed on: March 4<sup>th</sup>, 2021]
2. Duran P, Berman S, Niermeyer S, Jaenisch T, Forster T, Gomez Ponce de Leon R, De Mucio B, Serruya S. COVID-19 and newborn health: systematic review. *Rev Panam Salud Publica*. 2020; 44:e54.
3. Yang R, Mei H, Zheng T, Fu Q, et al. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China. *BMC Med*. 2020 Oct 19;18(1):330. doi: 10.1186/s12916-020-01798-1.
4. Hedermann G, Hedley PL, Bækvad-Hansen M, Hjalgrim H, et al. Danish premature birth rates during the COVID-19 lockdown. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021; 106:93-5. doi: 10.1136/archdischild-2020-319990.
5. Philip RK, Purtill H, Reidy E, Daly M, et al. Unprecedented reduction in births of very low birthweight (VLBW) and extremely low birthweight (ELBW) infants during the COVID-19 lockdown in Ireland: a 'natural experiment' allowing analysis of data from the prior two decades. *BMJ Global Health* 2020; 5:e003075.
6. Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, Ugwumadu A, O'Brien P, Magee L. Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. *JAMA* 2020; 324:705-6. doi: 10.1001/jama.2020.12746.
7. Wood R, Sinnott C, Goldfarb I, Clapp M, et al. Preterm Birth During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in a Large Hospital System in the United States. *Obstet Gynecol*. 2021; 137(3): 403-4.
8. Handley SC, Mullin AM, Elovitz MA, Gerson KD, Montoya-Williams D, et al. Changes in Preterm Birth Phenotypes and Stillbirth at 2 Philadelphia Hospitals During the SARS-CoV-2 Pandemic, March-June 2020. *JAMA*. 2021; 325(1):87-89.
9. Investigación del impacto del COVID-19 durante el embarazo. Updated on: February 4<sup>th</sup>, 2021. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19/what-cdc-is-doing.html> [Accessed on: March 6<sup>th</sup>, 2021].
10. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(1):94. Published 2021 Jan 8. doi:10.3390/diagnostics11010094.
11. Schwartz DA, Morotti D. Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020; 12(11):1308. Published 2020 Nov 15. doi:10.3390/v12111308



## Prioridad impostergable: salud y calidad de vida infantojuvenil

*An urgent priority: Child and adolescent health and quality of life*

La orientación esencial que guía estas reflexiones intenta fundamentalmente ayudar en la búsqueda de abordajes viables a la difícil situación que padecen en la actualidad millones de niños, niñas y adolescentes en nuestro país.

La motivación de compartir algunas sugerencias surgió como un impulso de volcar mi experiencia profesional pediátrica durante 62 años, en los ámbitos asistenciales público y privado, haber ejercido la docencia universitaria y comunitaria y realizado investigaciones clínicas y psicosociales. Accedí por los respectivos concursos a los distintos niveles escalafonarios; singular privilegio que siempre agradezco.

Resulta momento propicio para recordar a algunas personalidades paradigmáticas que me enseñaron a considerar la salud y la calidad de vida de la infancia y la adolescencia desde una perspectiva integral y como una realidad ineludible. Entre tantos, quiero destacar a: Juan Pedro Garrahan, eminente pediatra y notable autor de numerosas publicaciones; Florencio Escardó, protagonista fundamental en la historia de la pediatría argentina y Carlos Arturo Gianantonio, considerado de manera indiscutible el máximo maestro de la especialidad, y personalidad pletórica de valores morales y virtudes extraordinarias de sapiencia médica.

En nuestra ciudad merecen este recordatorio insoslayable Noel Humberto Sbarra, médico imbuido de profundas convicciones democráticas, sanitarista de fuste, pionero del cuidado integral y el bienestar de los niños y niñas abandonados, labor que desarrolló durante muchos años en la Casa Cuna e Instituto de Puericultura, hoy hospital que lleva su nombre; Juan Vicente Climent, profesional de incansable dedicación a la atención de recién nacidos y lactantes con patologías graves, no sabía de horarios prefijados, un verdadero ejemplo de laboriosidad en favor de la curación de las dolencias de la niñez. Abraham Rahman, docente por vocación y actitud, hizo de la enseñanza una misión humanística al servicio de los aprendices de este oficio difícil: lo más destacado de su enfoque sobre el cuidado de la salud infantojuvenil fue haber sido el primero en considerar los problemas emocionales y psicológicos como generadores de alteraciones de la calidad de vida.

Respecto a los funcionarios ministeriales de

salud que, a mi criterio, desarrollaron una gestión acorde con las urgencias y necesidades de la infancia y los jóvenes, quiero mencionar a Carlos Bocalandro, Osvaldo Mammoni, Floreal Ferrara, Herminio Zatti e Ismael Pasaglia.

No puedo dejar de evocar en esta apretada síntesis a tantos y tantas profesionales de distintas disciplinas, trabajadores y trabajadoras de diferentes grupos ocupacionales, así como a los miembros de las organizaciones comunitarias (voluntariados, cooperadoras) que, con su labor cotidiana y comprometida, ayudaron y ayudan a asistir a niños, niñas y adolescentes, sanarlos, cuidarlos, acompañarlos, jugar y cooperar en momentos tan complejos para ellos, cuando están afectados por problemas de salud. Sin embargo, estos esfuerzos no alcanzan para aliviar circunstancias tan penosas. Existe incertidumbre, sensación de miedo y angustia ante una coyuntura no resuelta desde hace tanto tiempo, agravada hoy en día. Sirva de ejemplo que, según el INDEC, en este último trimestre la pobreza afectó al 40,9 % de la población, pero resulta mucho más alarmante si mencionamos que el 56,3 % de este grupo tienen entre 0 y 14 años. Si a ello agregamos incumplimiento de sus derechos esenciales, desigualdades socioeconómicas múltiples, desorganización familiar, estimulación psicoafectiva insuficiente, deserción escolar alta, analfabetismo creciente, bajo nivel de educación formal de los padres, escasos controles de salud, esquemas de vacunación incompletos, vivienda precaria con hacinamiento y sin saneamiento básico, trabajo infantil insalubre, malos tratos y violencia de parte de adultos o de pares, abuso sexual infantojuvenil, escaso juego compartido, soledad, padres y madres desocupados o con trabajos informales, adicciones, consumo exagerado de televisión y computadoras, y otros tantos factores de vulnerabilidad que influyen desfavorablemente en una buena calidad de vida, vemos que dar respuesta a estos verdaderos flagelos, implica una titánica e inaplazable tarea que no podemos eludir. No hacerlo implicaría una deshumanización retrógrada.

Este deseo pretende que todos los adultos, cualquiera sea nuestro rol social, comencemos a entender que es una responsabilidad ética, social e histórica, comprender y proteger a todos los niños, niñas y adolescentes sin ningún tipo de

discriminaciones, si queremos y aspiramos a un futuro mejor.

Será necesario poner en vigencia políticas sanitarias con criterio preventivo no homogeneizadas, adaptadas a las necesidades locales, regionales, provinciales y nacionales, que contribuyan a eliminar los desequilibrios que actualmente tanto los afectan. Es primordial mantener la salud infantojuvenil plena o restituirla si se la ha perdido. Para ello, resulta indispensable una inversión presupuestaria estatal que financie todos los requerimientos sanitarios, que se deberá mantener a futuro y por siempre. Es necesario también asegurar un salario digno para todos los trabajadores de los servicios de salud, sin excepción.

Acorde con un cambio de modelo asistencial que posibilite un mejoramiento de los padecimientos que sufre gran parte de la población infantojuvenil, propongo algunas acciones y estrategias simples que ayudarían en tal sentido:

- Cumplimentar en forma irrestricta la Convención de los Derechos de Niños, Niñas y Adolescentes, incorporada a la Constitución Nacional.
- Garantizar el acceso de todas las embarazadas a controles periódicos.
- Propiciar el parto institucional humanizado.
- Controlar al recién nacido de manera integral.
- Fomentar el amamantamiento inmediato al nacimiento de manera sistemática.
- Introducir la alimentación complementaria de semisólidos y sólidos entre los cuatro y seis meses de edad y mantener, de ser posible, la alimentación materna.
- Asegurar que todas las familias puedan acceder a la canasta básica de alimentos saludables.
- Realizar controles antropométricos (peso, talla y perímetro cefálico) periódicos y confeccionar las respectivas gráficas.
- Controlar el desarrollo evolutivo psicológico, motriz y adaptativo, y el lenguaje y personal social.
- Cumplimentar el calendario oficial de inmunizaciones para toda la población infantojuvenil.
- Conformar equipos de salud interdisciplinarios en todas las instituciones de salud infantojuveniles.
- Brindar pautas de desarrollo infantil temprano y formas de adquirirlas a todos los niños y niñas, incluidos quienes tienen capacidades diferentes.
- Diagnosticar las enfermedades prevalentes con criterio oportuno, anticipatorio y preventivo.
- Concretar la internación conjunta del niño con su madre o padre en forma obligatoria.
- Impedir el trabajo nocivo a edades no permitidas por la ley.
- Priorizar como esencial la atención primaria de la salud, puerta de entrada al sistema sanitario.
- Garantizar accesibilidad, equidad y calidad en la prestación de los servicios.
- Ampliar horarios de atención ambulatoria en los ámbitos públicos y privados.
- Reordenar las instituciones sanitarias por niveles de complejidad creciente.
- Posibilitar mecanismos de derivaciones eficaces y eficientes.
- Ofrecer educación sexual apropiada en todos los sectores de enseñanza.
- Propiciar vínculos afectivos trigeracionales permanentes entre los niños, niñas y adolescentes y sus padres, madres, abuelos y abuelas.
- Evitar el uso acrítico de la tecnología en el diagnóstico de enfermedades y el encarnizamiento terapéutico.
- Promover entornos saludables de trabajo basados en la escucha, el consenso y la comunicación cordial entre el personal de salud tanto de instituciones públicas como privadas.

Quede en claro que estas sugerencias podrán no ser compartidas. Bienvenido el disenso democrático, que seguramente posibilitará la consideración de otras alternativas. Mancomunemos esfuerzos de familias, comunidades, instituciones y Estado y, con certeza, estas y otras propuestas podrán concretar la prioridad impostergable: asegurar la salud y calidad de vida infantojuvenil. ■

*Dr. Roberto J. M. Mateos*  
 Exprofesor Titular de Pediatría,  
 Universidad Nacional de La Plata  
 Buenos Aires, Argentina

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.148>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.148>

**Cómo citar:** Mateos RJM. Prioridad impostergable: salud y calidad de vida infantojuvenil. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):148-149.

## Impacto en el proceso de selección de los nuevos médicos residentes de neonatología por la pandemia por COVID-19

### *Impact on the selection process of new neonatology residents due to the COVID-19 pandemic*

La pandemia por SARS-COV-2 que nos encontramos viviendo ha modificado radicalmente la forma en la que se venía desarrollando la medicina y por ende las actividades cotidianas. Se pasó de tener un contacto estrecho y cercano persona-persona a una protección extrema e incómoda, pero necesaria. Diversos son los rubros de la sociedad que se han visto modificados y uno de ellos ha sido la convivencia académica médica en donde las sesiones, entregas de guardia, congresos y seminarios no han permanecido de la manera en la que las conocíamos.

La educación médica se ha tenido que adaptar debido a la alta demanda asistencial que exige esta contingencia, y a la necesidad de continuar con un programa académico. Esto ha permitido, al proceso de enseñanza, convertirse en un agente activo y dinámico, predominantemente virtual y no así a la actividad asistencial.<sup>1</sup>

La preparación de los nuevos médicos y especialistas no ha quedado exenta de esta nueva normalidad; jóvenes médicos que tendrían que estar aprendiendo a tratar diversas enfermedades han tenido que dedicar el 100 % de su tiempo únicamente al cuidado de pacientes contagiados por SARS-COV-2 y sus complicaciones.

Como es evidente los hospitales participan en el proceso de formación de diversos médicos en las diferentes ramas de la medicina, entre las cuales, a pesar de la pandemia, la sociedad continúa requiriendo el apoyo de servicios que no son directa o indirectamente afectados por la pandemia. Esto ha requerido su continuidad operativa y en algunas situaciones con sobrecarga de trabajo debido al cierre de algunos otros centros para ser convertidos en Hospitales COVID.<sup>2</sup>

Todos estos médicos pasan por un riguroso proceso de selección para ser admitidos a cada uno de los programas de especialidades médicas en donde aprueban exámenes de conocimientos médicos, conocimientos generales, pruebas psicométricas y entrevistas con los claustros de profesores de la especialidad que han decidido cursar, y que se han tenido que adaptar para salvaguardar la salud y el bienestar de todos los

involucrados en dichas actividades.

La entrevista presencial a candidatos ha sido un instrumento para la identificación de los aspirantes a especialidades médicas; la personalidad, el comportamiento y su actitud ante ciertos cuestionamientos han formado parte del proceso de selección. Durante la pandemia hemos tenido que migrar a entrevistas virtuales en donde se pierde esa interacción persona a persona y en donde se permite al entrevistado reaccionar de manera diferente frente a la cámara de su computadora o tableta, lo que ocasiona una disminución de la tensión visual e inquisidora de algunos entrevistadores y por ende se pierde algún detalle del entrevistado.

Sin embargo, no todo es negativo; con las entrevistas en línea, se incrementa la posibilidad de aspirantes de diversas partes del mundo ante la facilidad que da la conexión virtual, así como de programar a dichos entrevistados un mismo día y evitar su traslado. En el grupo de entrevistadores también mejora la presencia de múltiples entrevistadores localizados también en diferentes puntos.

Sólo con el tiempo podremos evidenciar las consecuencias de las nuevas opciones digitales a las que ha migrado la educación médica y su impacto o no en la práctica clínica y la salud de sus comunidades; algunas especialidades médicas han tenido que suspender las actividades propias por atender a los pacientes afectados por la pandemia por SARS-COV-2. ■

*Dr. Bronson Osorio Martínez<sup>a</sup>,  
Dr. Jorge A. Martínez Cardona<sup>b</sup>*

a. Pediatra y Neonatólogo, Director del Programa de Neonatología, Programas Multicéntricos de Especialidades Médicas, Tecnológico de Monterrey. Monterrey, Nuevo León, México.

b. Pediatra, Residente de Neonatología, Programas Multicéntricos de Especialidades Médicas, Tecnológico de Monterrey. Monterrey, Nuevo León, México.

*Correspondencia:*

Dr. Jorge A. Martínez Cardona: jorge.mtzcardona@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.150>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.150>

**Cómo citar:** Osorio Martínez B, Martínez Cardona JA. Impacto en el proceso de selección de los nuevos médicos residentes de neonatología por la pandemia por COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):150-151

## REFERENCIAS

1. Rose S. Medical Student Education in the Time of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(21):2131-2.
2. Ayanian JZ, Weissman JS. Teaching hospitals and quality of care: a review of the literature. *Milbank Q*. 2002;80(3):569-93, v.

## Archivos hace 75 años

### PERICARDITIS PURULENTA TRATADA CON PENICILINA. OBSERVACION DE UNA NIÑA DE DOS MESES DE EDAD \*

POR LOS

DRES. J. P. GARRAHAN, G. F. THOMAS y J. A. CAPRILE

El 30 de abril de 1945 ingresa al Servicio de Lactantes del Instituto en que actuamos, una niña de dos meses de edad (Historia N° 21.752), nacida a término con 4.100 g. de peso y criada por su madre. Sin antecedentes de importancia, una semana antes se había enfermado con fiebre y catarro de vías aéreas superiores, que en los últimos días habíase agravado, motivo por el cual se la traía para internar. Fué tratada primero con sulfadiazina a dosis insuficientes. Al agravarse, se le suministró sulfamerazina 0,12 g. cada 5 horas. Con esta terapéutica la fiebre desapareció, pero la niña se mantuvo muy postrada, disneica y cianótica. El médico que la trataba encontró respiración brónquica en el vértice pulmonar derecho.

Al ser examinada se comprueba lo siguiente:

Adelgazamiento, disnea, cianosis peribucal, mirada indiferente y vaga.

Submatitez en la mitad inferior de la cara posterior del hemitórax izquierdo. En la misma zona se ausculta respiración brónquica con broncofonía.

Hay taquicardia. El latido de la punta no se ve ni se palpa. La matidez absoluta está aumentada. Los ruidos cardíacos se perciben como alejados.

El abdomen excursiona con los movimientos respiratorios. Es globuloso y depresible. El hígado se palpa indoloro, a nivel de la cresta iliaca.

La telerradiografía muestra una sombra cardíaca enormemente agrandada y globulosa —“en botellón”— con ángulo cardiohepático agudo y estasis pulmonar. La relación cardioráica era de 76 % (Fig. 1).

Se diagnostica derrame pericárdico. El electrocardiograma revela una sobrelevación del segmento ST en la primera y segunda derivación, con ondas T aplanadas (Fig. 2).

La punción del pericardio, realizada por vía epigástrica, permite extraer 30 c.c. de líquido purulento, con abundante cantidad de estafilococos y escasos estreptococos de cadena corta. Se inyectan en la cavidad cardíaca, 1,7 gr. de cibazol soluble y se administran 10.000 unidades de penicilina, por vía intramuscular, cada 4 horas. La niña succiona mejor y la disnea y la cianosis son menos intensas. La telerradiografía efectuada inmediatamente después no muestra diferencias con la anterior.

Al día siguiente el hígado se mantiene a tres traveses de dedo del reborde costal. Se decide hacer una nueva punción; esta vez se sacan 75 c.c. de pus achocolatado y grumoso, necesiándose inyectar para ello 20 c.c. de suero fisiológico; para evitar adherencias se inyectan 20 c.c. de aire, en la cavidad pericárdica. La telerradiografía evidencia el saco pericárdico distendido, por el

\* Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría en la sesión del 14 de agosto de 1945.

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

## An urgent priority: Child and adolescent health and quality of life

The essential guidelines for these considerations are basically intended to help find viable approaches to the difficult situation that millions of children and adolescents are facing nowadays in Argentina.

My motivation to offer some suggestions was prompted by the urge to share my 62 years of professional pediatric experience in public and private health care settings, university and community teaching, and clinical and psychosocial research. I was able to access the different hierarchical levels after passing the corresponding competitive examinations; a remarkable privilege that I am always thankful for.

It is a fitting moment to remember some emblematic figures who taught me to consider child and adolescent health and quality of life from a comprehensive perspective and as an unavoidable reality. Among them, I would like to single out Juan Pedro Garrahan, an eminent pediatrician and prominent author of several publications; Florencio Escardó, a key figure in the history of Argentine pediatrics; and Carlos Arturo Gianantonio, undoubtedly the greatest master of this specialty, full of moral values and extraordinary virtues of medical wisdom.

From La Plata, the following figures certainly deserve to be remembered: Noel Humberto Sbarra, a physician with deep democratic convictions, an important public health officer, and a pioneer in the comprehensive care and well-being of abandoned children, work he undertook during many years in Casa Cuna e Instituto de Puericultura, which is now a hospital carrying his name; Juan Vicente Climent, a professional tirelessly dedicated to the care of newborns and infants with severe conditions, someone who did not care about pre-set working hours, and a true example of diligence for the healing of children's illnesses. Abraham Rahman, a teacher by vocation and attitude, who transformed teaching into a humanistic mission at the service of trainees in this difficult profession: the most salient aspect of his approach to child and adolescent health care was being the first to consider emotional and psychological problems as factors negatively affecting the quality of life.

In relation to Health Ministry officials who, to my understanding, developed policies in line with the urgencies and needs of children

and adolescents, I would like to mention Carlos Bocalandro, Osvaldo Mammoni, Floreal Ferrara, Herminio Zatti, and Ismael Pasaglia.

In this brief summary, I cannot fail to mention so many professionals from various disciplines, workers from different occupational groups, as well as members from community organizations (voluntary service, cooperative associations) which, with their daily work and commitment, have helped to care for children and adolescents, cure them, look after them, accompany them, play with them, and cooperate in such complex moments, when they are suffering from health problems. Nevertheless, these efforts are not enough to alleviate such dire circumstances. There is uncertainty, a feeling of fear, and distress due to a situation that has been unresolved for so long, which has currently worsened. As a matter of fact, according to the National Statistics and Censuses Institute of Argentina (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, INDEC), in the last quarter, poverty affected 40.9 % of the population, but this figure is way more alarming if we take into account that 56.3 % of this group is 0-14 years old. If we also consider the violation of basic rights, multiple socioeconomic inequalities, family disorganization, poor psycho-affective stimulation, elevated school dropout rates, growing illiteracy, low levels of formal education among parents, few health check-ups, incomplete immunization schedules, substandard and overcrowded housing conditions without basic sanitation, child labor in unhealthy conditions, maltreatment and violence by adults or peers, child and adolescent sexual abuse, limited game sharing, loneliness, parents out of work or with informal labor, addictions, TV and computer overuse, and many other vulnerability factors that have an unfavorable impact on a good quality of life, we realize that addressing these real scourges is a titanic and pressing task that cannot be avoided. Not doing so would entail going backwards toward complete dehumanization.

This aspiration aims that all adults, whatever our social role, begin to understand that it is an ethical, social, and historical responsibility to understand and protect all children and adolescents without any type of discrimination, if we want and hope for a better future.

It will be necessary to implement preventive,

non-homogeneous health policies, adapted to local, regional, provincial, and national needs, which contribute to eradicate inequalities currently affecting this population. It is critical to maintain child and adolescent full health or recover it if it has been lost. To that end, government budget investment financing all health care requirements is critical, and it should be maintained in the future and forever. It is also necessary to warrant a decent living wage for all health care workers, without exception.

In line with a change in the health care model allowing for an improvement of the sufferings experienced by a large part of the child and adolescent population, I propose some simple actions and strategies that would help in this regard:

- Fully complying with the Convention on the Rights of the Child, which has been introduced into the Argentine National Constitution.
- Warranting access to periodic check-ups for all pregnant women.
- Promoting facility-based, humanized childbirth.
- Controlling newborn infants in a comprehensive manner.
- Encouraging breastfeeding immediately after birth in a systematic fashion.
- Introducing complementary feeding with solid and semi-solid foods at 4-6 months of age while maintaining breastfeeding, if possible.
- Ensuring that all families are able to access the basic basket of healthy foods.
- Controlling anthropometric measurements (weight, height, and head circumference) periodically and creating the corresponding charts.
- Monitoring psychological, motor, and adaptive evolutionary development, and language and personal-social skills.
- Complying with the official immunization schedule for all children and adolescents.
- Organizing interdisciplinary health care teams in every child and adolescent health care facility.
- Offering guidelines on early child development and how to acquire them in all children, including those with different abilities.
- Diagnosing prevalent conditions with timely, anticipatory, and preventive criteria.
- Making the joint hospitalization of children with their mother or father mandatory.
- Preventing harmful work at ages not allowed by law.
- Prioritizing primary health care, which is the entry door to the health care system.
- Warranting accessibility, equity, and quality in the provision of services.
- Extending outpatient care hours in public and private settings.
- Reorganizing health care facilities according to levels of growing complexity.
- Enabling mechanisms for effective and efficient referrals.
- Offering appropriate sexual education in all sectors of education.
- Fostering permanent, tri-generational, emotional bonds among children and adolescents and their parents and grandparents.
- Avoiding the irrational use of technology in disease diagnosis and therapeutic futility.
- Promoting healthy work environments based on listening, consensus, and friendly communication within the health care staff, both in public and private facilities.

Please note that not everyone may agree with the above-mentioned suggestions. Democratic dissent is welcome and will surely make it possible to consider other options. Let us join the efforts of families, communities, facilities, and the State, and these and other proposals will certainly materialize one urgent priority: ensuring child and adolescent health and quality of life.

*Roberto J. M. Mateos, M.D.*  
Former Professor of Pediatrics,  
Universidad Nacional de La Plata,  
Buenos Aires, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.148>

**To cite:** Mateos RJM. An urgent priority: Child and adolescent health and quality of life. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):148-149.

## Impact on the selection process of new neonatology residents due to the COVID-19 pandemic

The SARS-CoV-2 pandemic we are now experiencing has radically transformed the usual development of medicine and, therefore, routine practice. We changed from a close personal contact to a setting of extreme protection, which is uncomfortable but necessary. Several sectors of society have been affected, and one of them has been medical academic coexistence, where sessions, patient handoff, congresses, and conferences are no longer the way they used to be.

Medical education has been forced to adapt to the high health care demand resulting from this contingency and to the need to continue with academic programs. For this reason, the education process has become an active, dynamic, and predominately virtual agent, unlike what has happened with health care activities.<sup>1</sup>

The preparation of new physicians and specialists is not exempt from this new normal; young physicians who should be learning how to manage different diseases have been forced to devote 100 % of their time to caring for SARS-CoV-2 patients and related complications.

As evidenced, hospitals take part in the education process of physicians on the different areas of medicine. In spite of the pandemic, society still requires support from other medical departments that are not directly or indirectly affected by the pandemic. This has called for their ongoing operations and, in some contexts, for a work overload due to other health care centers shutting down to become COVID-19 hospitals.<sup>2</sup>

All these physicians go through a strict selection process to get admitted to each specialty program; they have to pass tests on medical and general knowledge, psychometric tests, and have interviews with the professors of their chosen specialty, who have adapted to safeguard the health and well-being of all those involved in these activities.

A personal interview has always served as an instrument to identify candidates to the different specialties; their personality, behavior, and attitude towards certain problems have all been part of the selection process. During the pandemic, we have had to migrate to virtual interviews, which lack the personal interaction, and candidates show different reactions when sitting in front of their computer or tablet camera, leading to a lower extent of visual tension and inquisitive approach from some interviewers; therefore, they end up missing certain details in relation to candidates.

However, not everything is bad news; online interviews have expanded the possibility of talking to candidates from all over the world thanks to online connections and also to schedule interviews on the same day because candidates do not need to travel. In relation to interviewers, now there is also a better chance of having several people conducting the interviews across different locations.

Only time will tell the consequences of the new digital alternatives developed in relation to medical education and their impact on clinical practice and community health. Some medical specialties have even interrupted their activities to care for patients affected by the SARS-CoV-2 pandemic. ■

*Bronson Osorio Martínez M.D.<sup>a</sup>  
Jorge A. Martínez Cardona M.D.<sup>b</sup>*

- a. Pediatrician and Neonatologist, Director of the Neonatology Program, Multicenter Program of Medical Specialties, Tecnológico de Monterrey. Monterrey, Nuevo León, Mexico.
- b. Pediatrician, Neonatology Resident, Multicenter Program of Medical Specialties, Tecnológico de Monterrey. Monterrey, Nuevo León, Mexico.

*E-mail address:*

Jorge A. Martínez Cardona: [jorge.mtzcardona@gmail.com](mailto:jorge.mtzcardona@gmail.com)

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.150>

**To cite:** Osorio Martínez B, Martínez Cardona JA. Impact on the selection process of new neonatology residents due to the COVID-19 pandemic. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):150-151.

## REFERENCES

1. Rose S. Medical Student Education in the Time of COVID-19. *JAMA*. 2020; 323(21):2131-2.
2. Ayanian JZ, Weissman JS. Teaching hospitals and quality of care: a review of the literature. *Milbank Q*. 2002; 80(3): 569-93, v.



# Malformaciones vasculares cerebrales de alto flujo en pediatría: experiencia en un hospital pediátrico de alta complejidad

*High-flow vascular malformations of the brain in pediatrics: Experience in a tertiary care children's hospital*

Dr. Flavio Requejo<sup>a</sup>, Dr. Juan P. Mengide<sup>b</sup>, Dra. M. Laura González Dutra<sup>a</sup>, Dra. Beatriz Mantese<sup>b</sup> y Dr. José Lipsich<sup>c</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** Las malformaciones vasculares cerebrales de alto flujo son poco comunes en la edad pediátrica. El objetivo del trabajo es diferenciar y agrupar estas enfermedades según edad de debut, manifestaciones clínicas y angioarquitectura.

**Población y método.** Se realizó un estudio retrospectivo y observacional. Se analizaron las historias clínicas, los estudios por imágenes y los protocolos de procedimientos de pacientes del Hospital J. P. Garrahan con diagnóstico de malformaciones vasculares cerebrales desde enero de 2010 hasta enero de 2020.

**Resultados.** Ciento ochenta y tres pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Se identificaron 131 pacientes con malformaciones arteriovenosas con nido (MAV) y 52 con fístulas directas (sin nido), entre los que se hallaron 19 malformaciones aneurismáticas de vena de Galeno, 23 fístulas piales y 10 fístulas durales. La edad promedio fue de 105 meses para las MAV, 1,7 meses para las malformaciones aneurismáticas de vena de Galeno, 60,5 meses para fístulas piales y 41 meses para fístulas durales.

**Conclusión.** Según su angioarquitectura, las malformaciones vasculares cerebrales de alto flujo tuvieron nido (MAV) o fueron fístulas directas (malformaciones aneurismáticas de vena de Galeno, fístulas piales y fístulas durales). Las MAV se manifestaron a partir de la primera infancia, sobre todo, por hemorragia intracraneana. Las fístulas directas se expresaron en la primera etapa de la vida, frecuentemente, con insuficiencia cardíaca.

**Palabras clave:** malformaciones vasculares del sistema nervioso central, fístula arteriovenosa dural, venas piales, malformaciones de la vena de Galeno, pediatría.

- a. Sección de Neurointervencionismo, Coordinación de Diagnóstico por Imágenes.
  - b. Servicio de Neurocirugía.
  - c. Coordinación de Diagnóstico por Imágenes.
- Hospital de Pediatría  
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan,  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:  
Dr. Flavio Requejo:  
frequejo@intramed.net

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-7-2020  
Aceptado: 5-11-2020

## GLOSARIO

ACD: angiografía cerebral digital.

ACV: accidente cerebrovascular.

Angio-TAC: angiografía por tomografía axial computarizada.

Angio-RMN: angiografía por resonancia nuclear magnética.

CAMS: síndrome metamérico arteriovenoso cerebrofacial.

CM-AVM: síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa.

CVMS: síndrome metamérico venoso cerebrofacial.

DSM: malformación del seno dural.

FD: fístula dural.

FP: fístula pial.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

MAV: malformación arteriovenosa con nido.

MVAF: malformación vascular de alto flujo.

MAVG: malformaciones aneurismáticas de la vena de Galeno.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RN: recién nacido.

RNM: resonancia nuclear magnética.

TAC: tomografía axial computarizada.

VPM: vena proencefálica medial.

## INTRODUCCIÓN

Las malformaciones vasculares cerebrales en la edad pediátrica son entidades poco frecuentes.<sup>1</sup> Para comprenderlas, se las puede dividir en alto y bajo flujo. Dentro de las primeras, se encuentran, por un lado, las malformaciones arteriovenosas con nido (MAV), y, por otro, las malformaciones vasculares con fístulas directas, es decir, sin nido

**Cómo citar:** Requejo F, Mengide JP, González Dutra ML, Mantese B, Lipsich J. Malformaciones vasculares cerebrales de alto flujo en pediatría: experiencia en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):152-161.

interpuesto. Entre ellas están las malformaciones aneurismáticas de vena de Galeno (MAVG), las fístulas piales (FP) y las fístulas durales (FD). Los cavernomas, las telangiectasias y las anomalías del desarrollo venoso se consideran malformaciones vasculares de bajo flujo y son menos agresivas.<sup>2,3</sup>

Las malformaciones vasculares de alto flujo (MVAF) están formadas por comunicaciones arteriovenosas sin capilares. Se asientan en el encéfalo o las meninges. Son la causa más común de hemorragia intracranéica espontánea en los niños.<sup>4</sup> Pueden causar muerte, secuelas y alterar el desarrollo del encéfalo.<sup>1</sup> El análisis de las características de estas entidades en una serie de pacientes puede facilitar su comprensión al médico clínico.

## OBJETIVO

El objetivo del trabajo es diferenciar y agrupar las MVAF según la edad de presentación, las manifestaciones clínicas que producen y su angioarquitectura.

## MÉTODOS Y POBLACIÓN

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo desde enero de 2010 hasta enero de 2020 en el Hospital J. P. Garrahan. Se analizaron historias clínicas, tomografía axial computarizada (TAC), angiografía por tomografía axial computarizada (angio-TAC), resonancia nuclear magnética (RNM), angiografía por resonancia nuclear magnética (angio-RNM), angiografía cerebral digital (ACD) y los protocolos de procedimientos de todos los pacientes con MVAF menores de 18 años. Se excluyeron todos los pacientes que no tenían de manera completa los datos anteriormente nombrados.

Se dividieron las edades según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en recién nacido (RN): 0-28 días; lactante: de 1 mes a 1 año; primera infancia: de 1 a 5 años y 11 meses; segunda infancia: de 6 a 12 años; y adolescente: de 13 a 18 años de vida.<sup>5</sup> A los fines de analizar los datos de nuestra serie, se subdividió el grupo etario RN en RN propiamente dicho (RN), de 0-24 horas de vida, y neonato, de 1 a 28 días.

Se registraron número de pacientes por patología, edad de presentación, sexo, manifestaciones clínicas, angioarquitectura y enfermedades asociadas. Los resultados se expresaron en frecuencia absoluta, relativa, y se determinaron medidas de tendencia central y dispersión.

Los RN y los neonatos con MAVG se evaluaron con el puntaje de Bicêtre, que tenía en cuenta la función cardíaca, hepática, renal y neurológica (*Anexo*, véase en formato electrónico). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional. Los datos fueron anonimizados.

## RESULTADOS

Fueron recolectados 183 casos de MVAF (*Tabla 1*). Según la angioarquitectura, se dividieron en dos grupos: las MAV, que poseían un nido interpuesto entre las arterias y las venas, y las fístulas directas, que no poseían nido. Estas últimas se subdividieron según la capa meníngea afectada en MAVG (cisterna del *velum interpositum*/espacio subaracnoideo), FP (piamadre) y FD (duramadre). A su vez, las FD se agruparon según su asociación con malformación del seno dural (*dural sinus malformation*; DSM, por sus siglas en inglés) en tipo I o tipo II. Por último, se clasificaron las entidades asociadas a síndrome metamérico arteriovenoso cerebrofacial (*cerebrofacial arteriovenous metamerism syndrome*; CAMS, por sus siglas en inglés) y síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (*capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome*; CM-AVM, por sus siglas en inglés).

### Frecuencia, sexo, edad

Las MAV fueron las MVAF más frecuentes en nuestra serie y representaron el 70 % (131 pacientes), de las cuales el 50,6 % se presentaron en varones. Se manifestaron predominantemente en la segunda infancia. La edad media de presentación fue de 105 meses (mediana de 126, intervalo de 30-218).

Las MAVG representaron el 10 % (19 pacientes) de las MVAF, con un predominio en varones (el 58 %). Se evidenciaron en RN y lactantes. La edad media de presentación fue de 1,7 meses (mediana de 0,03, intervalo de 0 a 18).

Las FP fueron el 13 % (23 pacientes) de las MVAF, con un predominio en los varones (el 65 %). Se manifestaron en todas las edades con un pico en la primera infancia. Edad media de 60,5 meses (mediana de 46, intervalo de 0-204). Fueron únicas en el 65 % los casos y múltiples en el 35 %.

Las FD fueron el 6 % (10 pacientes) de las MVAF. Las asociadas a DSM tipo I fueron las más comunes (3 varones y 2 mujeres), con una edad media de 7 meses (mediana de 4, intervalo de 0-22). Hubo 2 pacientes varones de 3 y 5 meses

TABLA 1. Resumen de la serie de pacientes estudiados en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. En la tabla, se observan las diferentes patologías agrupadas con su correspondiente número de pacientes, así como la forma y la edad de presentación discriminada en cada caso

| Diagnóstico  | Subdiagnóstico       | Grupo etario                              | Síntomas de presentación  |
|--|----------------------|---|---|
| Fístula dural =<br>10 pacientes                              | No DSM = 3 pacientes | 2.ª infancia = 2 pacientes                | ACV hemorrágico<br>Estrabismo   |
|  |                      | Adolescente = 1 paciente                  | Incidental  |
|  | DSM I = 5 pacientes  | RN = 1 paciente<br>Lactante = 4 pacientes | Alteraciones cardiorrespiratorias<br>Convulsiones<br>Tumoración frontal<br>Epistaxis masiva, dilatación de venas faciales<br>Exoftalmos |
|  | DSM II = 2 pacientes | Lactante = 2 pacientes                    | Frémito   |
| Fístula pial =<br>23 pacientes                               |                      | RN = 6 pacientes                          | Alteraciones cardiorrespiratorias = 5 pacientes<br>Convulsiones   |
|  |                      | Lactante = 3 pacientes                    | ACV hemorrágico<br>Convulsiones<br>Asintomático (estudiado por máculas cutáneas)  |
|  |                      | 1.ª infancia = 7 pacientes                | Cefalea = 3 pacientes<br>ACV hemorrágico = 2 pacientes<br>Hemiparesia<br>Retraso madurativo y macrocefalia                              |
|  |                      | 2.ª infancia = 3 pacientes                | Cefalea<br>ACV hemorrágico<br>Retraso madurativo  |
|  |                      | Adolescente = 4 pacientes                 | Convulsiones = 2 pacientes<br>ACV hemorrágico<br>Estrabismo   |
| MAVG =<br>19 pacientes                                       |                      | RN = 13 pacientes                         | Alteraciones cardiorrespiratorias = 6 pacientes<br>Asintomático (diagnóstico prenatal) = 6 pacientes<br>Hipotonía generalizada          |
|  |                      | Neonato = 3 pacientes                     | Macrocefalia<br>Convulsiones<br>Alteraciones cardiorrespiratorias   |
|  |                      | Lactante = 2 pacientes                    | Macrocefalia  |
|  |                      | 1.ª infancia = 1 paciente                 | Convulsiones  |
| Malformación<br>arteriovenosa<br>con nido =<br>131 pacientes |                      | 1.ª infancia = 14 pacientes               | ACV hemorrágico = 11 pacientes<br>Cefalea = 3 pacientes   |
|  |                      | 2.ª infancia = 77 pacientes               | ACV hemorrágico = 63 pacientes<br>Convulsiones = 8 pacientes<br>Déficit neurológico progresivo = 5 pacientes<br>Cefalea                 |
|  |                      | Adolescente = 32 pacientes                | ACV hemorrágico = 26 pacientes<br>Convulsiones = 3 pacientes<br>Déficit neurológico progresivo<br>Cefalea = 2 pacientes                 |

DSM: malformación del seno dural;

ACV: accidente cerebrovascular;

RN: recién nacido;

MAVG: malformaciones aneurismáticas de la vena de Galeno;

RM: retraso madurativo; dx: diagnóstico.

con FD asociada a DSM tipo II. Tres casos de FD no estuvieron asociados a DSM (2 varones, 1 mujer), con una edad media de 129 meses (mediana de 132, intervalo de 96-158) (Figura 1).

**Manifestaciones clínicas**

MAV: 100 pacientes (el 76 %) debutaron con hemorragia intracraneana. Once pacientes (el 8 %) tuvieron convulsiones no asociadas a hemorragias. Cefalea en 6 casos (el 5 %). Déficit neurológico progresivo en 6 pacientes (el 5 %). En 8 pacientes (el 6 %), la sintomatología no estaba clara en la historia clínica y no fue posible contactarlos.

MAVG: La insuficiencia cardíaca fue la manifestación más frecuente representada en 7 pacientes. Los pacientes asintomáticos que tuvieron diagnóstico prenatal fueron 6 casos. La macrocefalia se presentó en 3 casos, las convulsiones en 2 casos y la hipotonía generalizada en 1 caso.

FP: Los eventos más frecuentes fueron la insuficiencia cardíaca en 5 casos y la hemorragia intracraneana en 5. Cuatro pacientes presentaron convulsiones. Déficit motor en 1 paciente, estrabismo en 1 paciente y cefalea en 4 casos. Déficit cognitivo en 2 pacientes. Un paciente asintomático se detectó por máculas cutáneas.

FD: Los cinco pacientes con FD asociada a DSM tipo I se presentaron con insuficiencia

cardíaca, convulsiones, tumoración frontal, epistaxis y exoftalmos (por malformación venolinfática en órbita en el marco de un CAMS), respectivamente. Los dos pacientes asociados a DSM tipo II tuvieron el diagnóstico por palpación del frémito por detrás de la oreja. Los tres casos que no presentaron asociación a DSM tuvieron como presentación estrabismo, hemorragia intracraneana y un hallazgo incidental. En la Tabla 1, se subdividen las manifestaciones clínicas según el grupo etario.

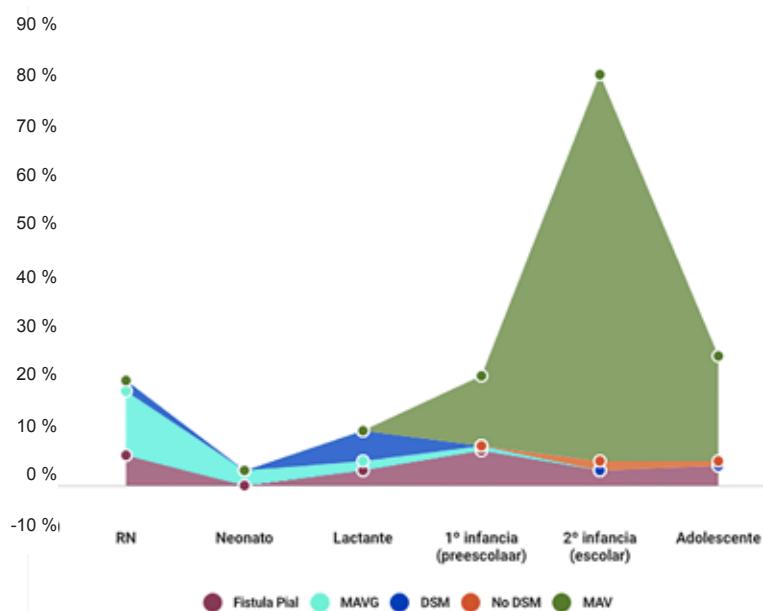
**DIAGNÓSTICO**

MAV: La TAC se realizó en el episodio agudo para visualizar sangrado. La angio-TAC permitió conocer la angioarquitectura de la malformación, es decir, las aferencias, el nido y las venas de drenaje. La ACD de cuatro vasos permitió visualizar la angioarquitectura de la lesión con mayor precisión (Figura 2).

El parénquima cerebral, la localización topográfica del nido y su angioarquitectura fue evaluada con la RNM y angio-RNM, respectivamente. La RNM funcional permitió relacionar la MAV con las áreas elocuentes.

MAVG: La ecografía transfontanelar permitió ver la vena proencefálica medial (VPM) como una imagen pulsátil, redondeada, medial por detrás del tercer ventrículo con flujo turbulento en el examen doppler. La RNM mostró el estado

FIGURA 1. Gráfico de área en el que se detalla la distribución de la patología por grupo etario



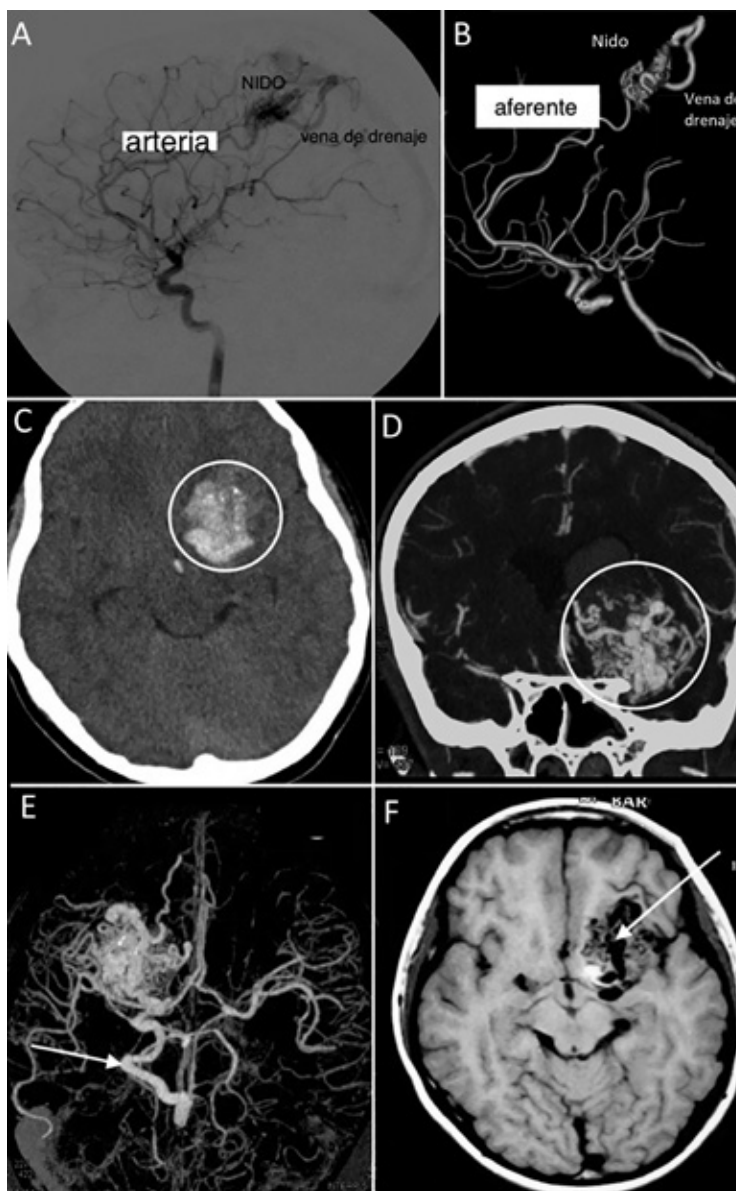
RN: recién nacido; Fístula pral: fístula peridural; MAVG: malformaciones aneurismáticas de la vena de Galeno; DSM: malformación del seno dural; No DSM: sin malformación del seno dural; MAV: malformación arterio-venosa con nido.

del encéfalo (atrofia cerebral, calcificaciones y aumento del tamaño ventricular). La angio-RNM evidenció la angioarquitectura de la MAVG. La TAC se efectuó únicamente para descartar hemorragia aguda. La ACD se llevó a cabo al

realizar la embolización para evitar la toxicidad del contraste y radiación (Figura 3).

FP: Con ecografía transfontanelar, se visualizó una imagen hipoecoica con flujo ubicada sobre la superficie cerebral. La RNM y la angio-

FIGURA 2. Malformaciones arteriovenosas con nido



Componentes de una malformación arteriovenosa con nido

A. ACD. MAV parietal interna izquierda. Se señalan los componentes de esta estructura.

B. Reconstrucción tridimensional de ACD.

Malformación arteriovenosa con nido profunda

C. TAC. Sangrado agudo en MAV profunda.

D. Angio-TAC. Se reconoce el nido (círculo) claramente.

E. Angio-RNM. Se ve el nido y la vena de drenaje profunda (flecha).

F. RNM: T1. Se visualiza el nido (flecha).

RNM mostraron el parénquima encefálico y la angioarquitectura de las FP. La TAC y la angio-TAC se usaron en el diagnóstico agudo de hemorragia intracraneana. La ACD fue el estudio más sensible; se utilizó solamente en el momento de la embolización en RN y lactantes (Figura 4).

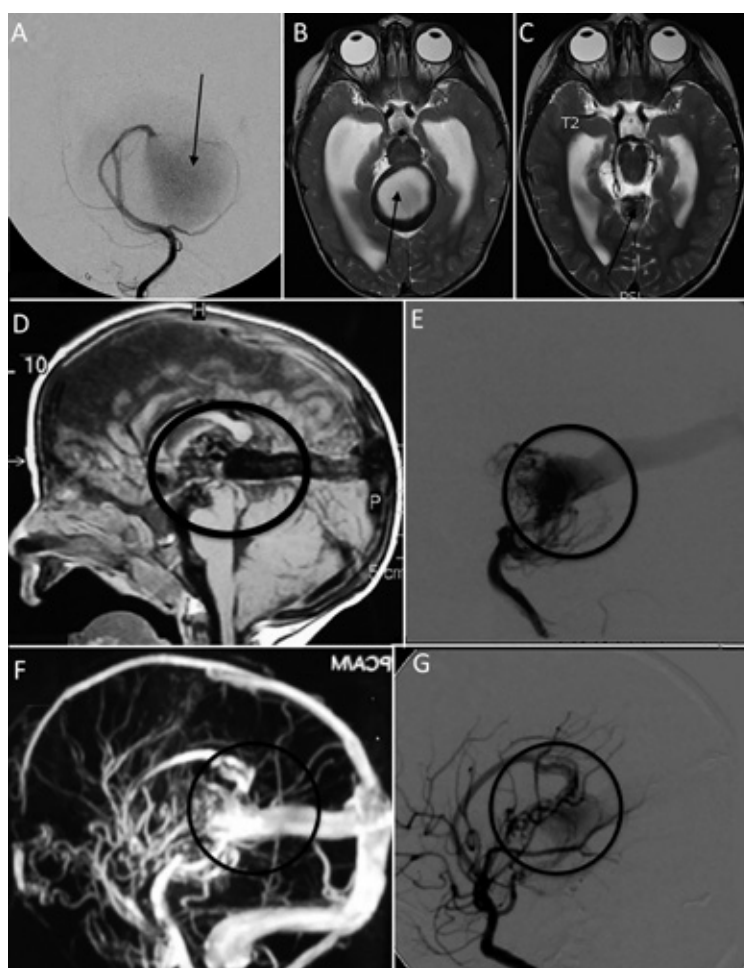
FD: La ecografía transfontanelar en las FD detectó una masa hipoeoica en el seno venoso con flujo en sus paredes. La RNM y la angio-RNM mostraron un seno parcial o totalmente trombosado, agrandado de tamaño y fístulas

arteriovenosas en su pared, provenientes de ramas de la arteria carótida externa. La TAC y la angio-TAC se utilizaron en las sospechas de sangrado. La ACD fue el método diagnóstico de elección y se usó en la misma sesión que la embolización en los RN y los lactantes (Figura 5).

### TRATAMIENTO

MAV: La microcirugía, embolización y radioterapia (en nidos menores de 3 cm) fueron efectuadas por separado o combinadas para

FIGURA 3. Malformaciones aneurismáticas de vena de Galeno



#### Tipo mural

A. ACD: arteria que fistuliza directamente la VPM (flecha).

B. RNM: T2 posembolización inmediata. Se visualiza la VPM de 2 intensidades por trombosis parcial (hiperintensidad central). Nótese la dilatación ventricular.

C. RNM de control a los 6 meses postratamiento. La VPM más pequeña. Franca disminución del tamaño de los ventrículos.

#### Tipo coroidea

D. RNM: T1. En el círculo, se nota la red típica de las MAVG coroidea y el seno falcino.

E. ACD durante la embolización. Se replica lo visto en la RNM.

F y G. Angio-RNM. Se visualiza la misma angioarquitectura (círculo) que en la ACD durante el tratamiento.

eliminar el nido en las MAV.

**MAVG:** Las drogas utilizadas para tratar la insuficiencia cardíaca fueron la dobutamina y la milrinona. La embolización fue el procedimiento de elección a partir del cuarto mes de vida con puntaje de Bicêtre de 13 o mayor. Con puntaje de Bicêtre de 8 a 12, se efectuó una intervención de urgencia. Los pacientes con puntaje menor no se embolizaron por tener pronóstico ominoso, aun con la oclusión de las fístulas.

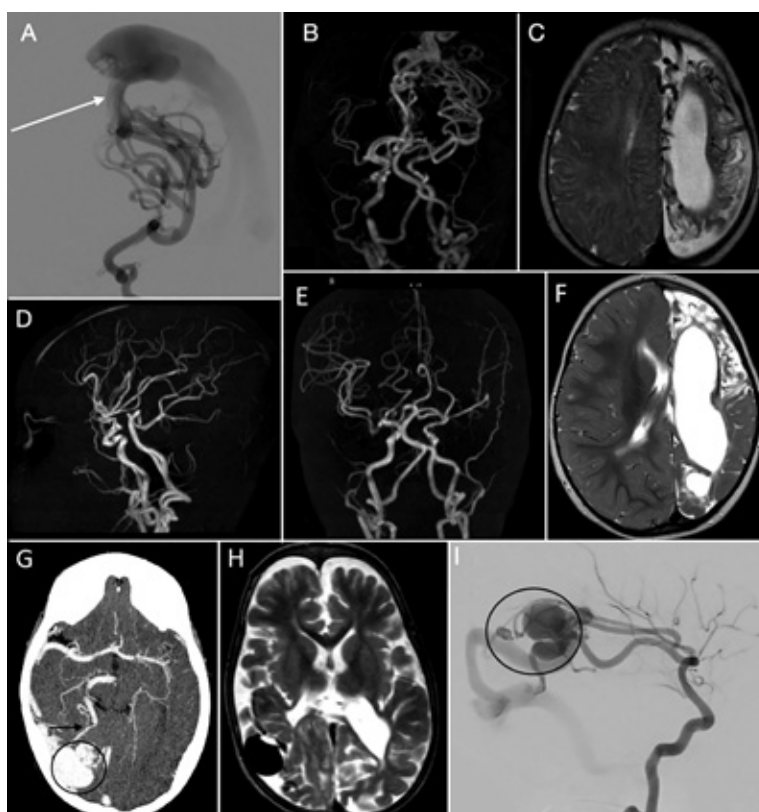
**FP:** El tratamiento por vía endovascular fue el preferido en nuestro Hospital por ser menos invasivo para las FP (Figura 4, G-I).

**FD:** Se utilizó según los casos embolización sola o asociada a cirugía a cielo abierto.

### Relación con síndromes vasculares

Se encontró un caso de FD asociada a DSM I y síndrome metamérico venoso cerebrofacial (*cerebrofacial venous metamerism syndrome; CVMS*, por sus siglas en inglés), y tres casos con MAV que presentaban CAMS. Un caso de MAV, tres de MAVG y tres de FP fueron asociados al CM-AVM.

FIGURA 4



#### Fístula pial frontal izquierda

A. ACD: inyección de contraste por la arteria carótida izquierda. Ramos silvianos frontales que fistulizan hacia una única vena cortical (flecha). La arteria cerebral anterior izquierda no se ve por robo de la cerebral media.

B. Angio-RNM que muestra idéntica imagen. Se ven las arterias del hemisferio contralateral.

C. RNM: T2. Atrofia cerebral localizada en el lóbulo frontal izquierdo. Imágenes de vacío de flujo por las venas corticales dilatadas.

D y E. Angio-RNM posembolización. No hay rastro de fístula arteriovenosa.

F. RNM posembolización. No se ven los vacíos de flujo por dilataciones venosas. Atrofia frontal izquierda marcada.

#### Fístula pial temporal derecha

G. Angio-TAC en la que se ve la dilatación venosa (círculo) y una arteria aferente (flecha).

H. RNM: imagen de vacío de flujo de la vena dilatada en T1. Nótese la atrofia cerebral.

I. ACD: se ve la fístula alimentada por las arterias aferentes, la vena cortical dilatada y el seno transverso.

## DISCUSIÓN

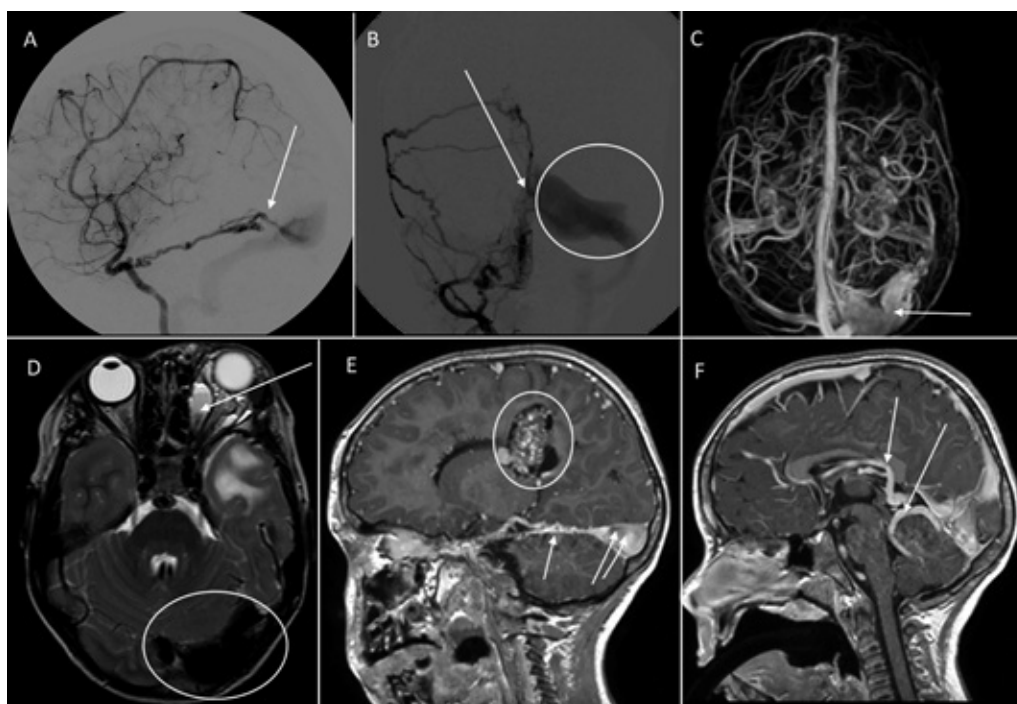
Las MVAF en pediatría son poco comunes. Pueden producir muerte, discapacidad y alteraciones en el desarrollo normal del encéfalo en los primeros meses de vida.<sup>1,6,7</sup> Existen dos grupos de MVAF bien definidos. Las MAV, que tienen un nido malformativo interpuesto entre las arterias y las venas, y las fístulas arteriovenosas directas, que no lo tienen. Si bien estas entidades son reconocidas individualmente en la literatura, no están abordadas con frecuencia en su conjunto.<sup>8,9</sup> Esto vuelve difícil hacer una comparación estadística con otras series, ya que, en algunos casos, se toman las FP y las MAV como una entidad única (cuando no lo son) y, en otros, se agregan malformaciones de bajo flujo en el estudio. Un ejemplo claro es la afirmación repetida en varios artículos de que las MAVG representan el 30 % de las malformaciones vasculares sin aclarar qué tipo de entidades se incluye.<sup>10</sup> En este artículo, se abordaron todas las MVAF en su conjunto.

Las MAV son una comunicación anómala entre arterias y venas a través de una maraña de vasos anómalos (nido) interpuestos sin capilares.<sup>7,11</sup> Se manifestaron en nuestra serie a partir de los 3 años y fueron más comunes en la segunda infancia. Es extremadamente raro encontrar casos de MAV en los lactantes y los RN en la literatura.<sup>12</sup> El sangrado intraparenquimatoso fue la manifestación más común.<sup>11,12</sup> Se encontraron aisladas o acompañadas de otras enfermedades, como el CAMS y el CM-AVM. Estas asociaciones ya han sido reportadas por otros autores.<sup>13,18</sup>

La presencia de un nido malformativo con arterias aferentes y venas de drenaje precoz hacen al diagnóstico de esta enfermedad. Si bien la angioarquitectura se puede visualizar con angio-TAC y angio-RNM, la ACD es aún el mejor método para determinar precisamente la lesión.<sup>19</sup>

El estudio *A randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA)* demostró que, en los pacientes mayores de 18 años, había un riesgo mayor de morbilidad

FIGURA 5



Paciente con FD, DSM tipo I en el seno transverso izquierdo y CVMS.

A. ACD: FD alimentada por ramo de la arteria carótida interna izquierda (flecha).

B. ACD: se ve la FD por aferencias de ramas de la carótida externa derecha (flecha). Dilatación del seno transverso izquierdo (óvalo).

C. Angio-RNM: la flecha indica la dilatación del seno transverso.

D. RNM: T1. Malformación venolinfática en la órbita izquierda (flecha). Dilatación del seno transverso izquierdo (óvalo).

E. RNM c/gadolinio: cavernoma paraventricular (óvalo). Arteria aferente a la FD (flecha). Seno transverso dilatado (doble flecha).

F. RNM: T1. Las flechas indican la dilatación del sistema venoso por drenaje de la FD al seno y de este a las venas corticales.



con el tratamiento comparado con la observación en los pacientes con MAV asintomáticas. No existe un estudio que avale la conducta en las MAV asintomáticas de los menores de 18 años.<sup>20</sup> El objetivo del tratamiento de las MAV es la eliminación total del nido para evitar el sangrado y resangrado mediante microcirugía, embolización, radioterapia o su combinación.<sup>11,21</sup>

La MAVG se origina por una alteración en el desarrollo entre la semana 6.<sup>ta</sup> y 11.<sup>va</sup> de gestación, etapa en la que, normalmente, existe una comunicación entre las arterias coroideas y la VPM en el feto. Esta vena es la precursora de la vena de Galeno y el seno recto. En la MAVG, persisten estas comunicaciones embrionarias, que generan dilatación de la VPM. Esta última estructura venosa es la que se encuentra aumentada de tamaño en las imágenes. Por lo tanto, en las MAVG, no hay una vena de Galeno propiamente formada y la enfermedad está en la VPM.<sup>22,23</sup> Se clasifican según el tipo de fístulas en coroideas, murales y mixtas. En las coroideas, existe una red vascular alimentada por múltiples arterias coroideas que desembocan en la VPM. En las murales, la comunicación arterial es directa con la VPM. En las mixtas, coexisten ambos tipos de fístulas.<sup>24</sup>

Como en otras series, las MAVG se manifestaron más frecuentemente en el RN.<sup>22,25</sup> La insuficiencia cardíaca y los trastornos de circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) por hipertensión venosa cerebral que llevaban a macrocefalia o hidrocefalia fueron los eventos más comunes en nuestra serie de MAVG, en concordancia con la literatura.<sup>8</sup>

La FD es una comunicación arteriovenosa sin nido interpuesto a nivel de las capas de la duramadre. Debido a su poca frecuencia, nuestro estudio tuvo muy pocos casos. Las FD asociadas a *DSM* tipo I son congénitas; se caracterizan morfológicamente por un seno venoso dilatado con fístulas en sus paredes. Presentaron manifestaciones clínicas muy diversas, lo que impidió coincidir con otras series en las que la macrocefalia y las convulsiones fueron eventos más comunes.<sup>26</sup> Las FD asociadas a *DSM* tipo II son una fístula directa entre la arteria occipital y el seno sigmoideo estenosado. En nuestra serie, se presentaron con frémito, signo ya descrito en la literatura.<sup>26,27</sup>

Las FD no asociadas a *DSM* en nuestros pacientes no difieren de las encontradas en adultos y son entidades diferentes a las anteriores. Se pudieron haber generado por trombosis del

seno dural debido a traumatismo craneano o estados de hipercoagulabilidad.<sup>28</sup>

La FP es una comunicación directa entre arterias y venas a nivel pial. Pueden ser únicas o múltiples.<sup>29</sup> En nuestra serie, se manifestaron no solo en RN, sino también en otras edades. Son fístulas arteriovenosas localizadas sobre la corteza cerebral. La vena, en general, se dilata y es lo que llama la atención en los estudios por imágenes.<sup>30</sup> La insuficiencia cardíaca y la hemorragia intraparenquimatosa fueron los eventos más comunes. Estos datos coinciden con otras comunicaciones, como así también la mayor incidencia de hemorragia cerebral en niños mayores.<sup>31</sup>

En los RN y los lactantes, se prefiere realizar el diagnóstico de las MAVG, FP y FD mediante la combinación de ecografía, RNM y angio-RNM. La TAC y angio-TAC se reserva para la urgencia. La ACD en este grupo etario se prefiere efectuar en la misma sesión de la embolización para evitar el exceso de radiación y contraste.<sup>6</sup>

El tratamiento endovascular tiene como objetivo la oclusión de las fístulas para corregir las alteraciones ocasionadas por la insuficiencia cardíaca y la hipertensión venosa cerebral. Tres síndromes vasculares fueron hallados en nuestra serie. El *CM-AVM* es una entidad conformada por malformaciones capilares multifocales en la piel en forma de máculas acompañada de FP, MAVG o MAV en el encéfalo. El *CAMS* consiste en MAV que afectan al cerebro y la cara siguiendo un patrón metamérico debido al origen común de las células vasculares de estas localizaciones. El *CVMS* es la contrapartida metamérica venosa del anterior; se compone de FD asociada a *DSM* tipo I con cavernoma encefálico y malformación venolinfática en la órbita.<sup>13,33</sup>

## CONCLUSIONES

Según la angioarquitectura, las MVAF se dividieron en dos grupos: las MAV (nido interpuesto) y las fístulas arteriovenosas directas, representadas por las MAVG, FP y FD. Las MAV se manifiestan a partir de los 3 años con pico en la segunda infancia. La hemorragia intracraneana y las convulsiones fueron las manifestaciones más frecuentes.

Las MAVG, las FP y las FD se expresaron en la primera etapa de la vida. La insuficiencia cardíaca, los trastornos de la circulación del LCR y la hemorragia intracerebral fueron los eventos más comunes. ■

## REFERENCIAS

1. Reitz M, Von Spreckelsen N, Vettorazzi E, Burkhardt T, et al. Angioarchitectural Risk Factors for Hemorrhage and Clinical Long-Term Outcome in Pediatric Patients with Cerebral Arteriovenous Malformations. *World Neurosurg.* 2016; 89:540-51.
2. Lasjaunias P, Burrows P, Planet C. Developmental venous anomalies (DVA): the so-called venous angioma. *Neurosurg Rev.* 1986; 9(3):233-42.
3. Acciarri N, Galassi E, Giulioni M, Pozzati E, et al. Cavernous malformations of the central nervous system in the pediatric age group. *Pediatr Neurosurg.* 2009; 45(2):81-104.
4. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billingham L, et al. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019; 50(3):e51-96.
5. UNICEF. Comprimidos dispersables. 12 May 2010. [Acceso: 5 de octubre de 2020]. Disponible en: [https://www.unicef.org/spanish/supply/index\\_53571.html](https://www.unicef.org/spanish/supply/index_53571.html).
6. Lasjaunias P, ter Brugge KG, Berenstein A. Surgical Neuroangiography: Vol. 3: Clinical and Interventional Aspects in Children. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer; 2007.
7. Solomon RA, Connolly ES Jr. Arteriovenous Malformations of the Brain. *N Engl J Med.* 2017; 376(19):1859-66.
8. Gorelyshev S, Jakovlev S, Adaev A. Vein of Galen Aneurysmal Malformations. In: Di Rocco C, Pang D, Rutka JT (eds.). *Textbook of Pediatric Neurosurgery*. Cham: Springer International Publishing; 2017. Págs.1099-134.
9. Haridas A, Dashti R, Shokuhfar T, Shaibani A. Pediatric Arteriovenous Malformations. In: Di Rocco C, Pang D, Rutka JT (eds.). *Textbook of Pediatric Neurosurgery*. Cham: Springer International Publishing; 2017. Págs.1135-68.
10. Recinos PF, Rahmathulla G, Pearl M, Recinos VR, et al. Vein of Galen malformations: epidemiology, clinical presentations, management. *Neurosurg Clin N Am.* 2012; 23(1):165-77.
11. Lawton M, Rutledge W, Kim H, Stapf C, et al. Brain arteriovenous malformations. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1:15008.
12. Bristol RE, Albuquerque FC, Spetzler RF, Rekatte HL, et al. Surgical management of arteriovenous malformations in children. *J Neurosurg.* 2006; 105(2 Suppl):88-93.
13. O'Loughlin L, Groves ML, Miller NR, Pearl MS. Cerebrofacial arteriovenous metamericsyndrome (CAMS): a spectrum disorder of craniofacial vascular malformations. *Childs Nerv Syst.* 2017; 33(3):513-6.
14. Burch EA, Orbach DB. Pediatric central nervous system vascular malformations. *Pediatr Radiol.* 2015; 45(Suppl 3):S463-72.
15. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013; 14:355-69.
16. Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev.* 2005; 15(3):265-9.
17. Gourier G, Audebert-Bellanger S, Vourc'h P, Fraitag S, et al. Multiple capillary malformations of progressive onset: Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome (CM-AVM). *Ann Dermatol Venereol.* 2018; 145(8-9):486-91.
18. Orme CM, Boyden LM, Choate KA, Antaya RJ, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome: review of the literature, proposed diagnostic criteria, and recommendations for management. *Pediatr Dermatol.* 2013; 30(4):409-15.
19. Lin A, Rawal S, Agid R, Mandell DM. Cerebrovascular Imaging: Which Test is Best? *Neurosurgery.* 2018; 83(1):5-18.
20. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet.* 2014; 383(9917):614-21.
21. Hanakita S, Koga T, Shin M, Igaki H, et al. The long-term outcomes of radiosurgery for arteriovenous malformations in pediatric and adolescent populations. *J Neurosurg Pediatr.* 2015; 16(2):222-31.
22. Lasjaunias PL, Chng SM, Sachet M, Alvarez H, et al. The management of vein of Galen aneurysmal malformations. *Neurosurgery.* 2006; 59(5 Suppl 3):S184-94; discussion S3-13.
23. Raybaud CA, Strother CM, Hald JK. Aneurysms of the vein of Galen: embryonic considerations and anatomical features relating to the pathogenesis of the malformation. *Neuroradiology.* 1989; 31(2):109-28.
24. Zerah M, Garcia-Monaco R, Rodesch G, Terbrugge K, et al. Hydrodynamics in vein of Galen malformations. *Childs Nerv Syst.* 1992; 8(3):111-7.
25. Echeverría C, Cassalet G, Franco J, Carrillo G. Aneurisma de la vena de Galeno como causa de falla cardíaca. *Rev Col Cardiol.* 2005; 12(4):163-6.
26. Barbosa M, Mahadevan J, Weon YC, Yoshida Y, et al. Dural Sinus Malformations (DSM) with Giant Lakes, in Neonates and Infants. Review of 30 Consecutive Cases. *Interv Neuroradiol.* 2003; 9(4):407-24.
27. Requejo F, Tcherbbs V, Gonzalez ML, Argañaraz R, et al. Dural sinus malformation with giant pouch (DSMGP): symptoms and treatment. *Childs Nerv Syst.* 2020; 36:343-8.
28. Appaduray SP, King JAJ, Wray A, Lo P, et al. Pediatric dural arteriovenous malformations. *J Neurosurg Pediatr.* 2014; 14(1):16-22.
29. Requejo F, Jaimovich R, Marelli J, Zuccaro G. Intracranial pial fistulas in pediatric population. Clinical features and treatment modalities. *Childs Nerv Syst.* 2015; 31(9):1509-14.
30. Maejima R, Ohshima T, Miyachi S, Matsuo N, et al. Neonatal Intracranial Pial Arteriovenous Fistula Treated with Endovascular Embolization: A Case Report. *World Neurosurg.* 2018; 118:261-4.
31. Yu J, Shi L, Lv X, Wu Z, et al. Intracranial non-galenic pial arteriovenous fistula: A review of the literature. *Interv Neuroradiol.* 2016; 22(5):557-68.
32. Kośła K, Majos M, Polguy M, Antosik-Biernacka A, et al. Prenatal diagnosis of a vein of Galen aneurysmal malformation with MR imaging - report of two cases. *Pol J Radiol.* 2013; 78(4):88-92.
33. Wong IYC, Batista LL, Alvarez H, Lasjaunias PL. Craniofacial arteriovenous metamericsyndrome (CAMS) 3-a transitional pattern between CAM 1 and 2 and spinal arteriovenous metamericsyndromes. *Neuroradiology.* 2003; 45(9):611-5.

## ANEXO PUNTAJE DE BICÊTRE

| Puntaje | Función cardíaca                            | Función cerebral  | Función respiratoria                                      | Función hepática                                | Función renal                       |
|---------|---|---|---|---|-------------------------------------|
| 5       | Normal.                                     | Normal.   | Normal.   | -   | -                                   |
| 4       | Sobrecarga, no necesita tratamiento médico. | Alteraciones aisladas del electroencefalograma subclínicas. | Taquipnea, termina el biberón.                            | -   | -                                   |
| 3       | Falla, estable con tratamiento médico.      | Signos neurológicos intermitentes no convulsivos.           | Taquipnea, no termina el biberón.                         | Sin hepatomegalia, función normal.              | Normal.                             |
| 2       | Falla, no estable con tratamiento médico.   | Convulsiones aisladas                                       | Ventilación asistida, saturación normal $FIO_2 < 25 \%$ . | Hepatomegalia, función normal.                  | Anuria transitoria.                 |
| 1       | Requiere ventilación.                       | Convulsiones.   | Ventilación asistida, saturación normal $FIO_2 > 25 \%$ . | Insuficiencia hepática moderada o transitoria.  | Diuresis inestable con tratamiento. |
| 0       | Refractario al tratamiento médico.          | Signos neurológicos permanentes.                            | Ventilación asistida, desaturación.                       | Alteración de la coagulación, enzimas elevadas. | Anuria.                             |

$FIO_2$ : fracción inspirada de oxígeno. Véase la explicación en el texto.

# High-flow vascular malformations of the brain in pediatrics: Experience in a tertiary care children's hospital

Flavio Requejo, M.D.<sup>a</sup>, Juan P. Mengide, M.D.<sup>b</sup>, M. Laura González Dutra, M.D.<sup>a</sup>, Beatriz Mantese, M.D.<sup>b</sup> and José Lipsich, M.D.<sup>c</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** High-flow vascular malformations of the brain are uncommon in pediatrics. The objective of this study is to establish the differences among these pathologies and group them by age at onset, clinical manifestations, and angioarchitecture.

**Population and method.** This was a retrospective and observational study. The medical records, imaging studies, and procedure protocols of patients seen at Hospital J. P. Garrahan diagnosed with vascular malformations of the brain between January 2010 and January 2020 were analyzed.

**Results.** A total of 183 patients met the inclusion criteria. It was possible to identify 131 patients with arteriovenous malformations with a nidus (AVMs) and 52 with direct fistulas (without a nidus), including 19 vein of Galen aneurysmal malformations, 23 pial fistulas, and 10 dural fistulas. The average age of patients was 105 months for AVMs, 1.7 months for vein of Galen aneurysmal malformations, 60.5 months for pial fistulas, and 41 months for dural fistulas.

**Conclusion.** Based on their angioarchitecture, high-flow vascular malformations of the brain presented a nidus (AVMs) or direct fistulas (vein of Galen aneurysmal malformations, pial fistulas, and dural fistulas). AVMs were observed in early childhood, especially due to intracranial hemorrhage. Direct fistulas occurred in the first stage of life, commonly with heart failure.

**Key words:** central nervous system vascular malformations, dural arteriovenous fistula, pial veins, vein of Galen malformations, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.152>

- a. Division of Neurologic Interventions, Coordination of Imaging Studies.
  - b. Department of Neurosurgery.
  - c. Coordination of Imaging Studies.
- Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

**E-mail address:**  
Flavio Requejo, M.D.:  
frequent@intramed.net

**Funding:**  
None.

**Conflict of interest:**  
None.

Received: 7-4-2020  
Accepted: 11-5-2020

**To cite:** Requejo F, Mengide JP, González Dutra ML, Mantese B, Lipsich J. High-flow vascular malformations of the brain in pediatrics: Experience in a tertiary care children's hospital. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):152-161.

## GLOSSARY

AVM: arteriovenous malformation with a nidus.

CAMS: cerebrofacial arteriovenous metamerism syndrome.

cDSA: cerebral digital subtraction angiography.

CM-AVM: capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome.

CSF: cerebrospinal fluid.

CT: computed tomography.

CTA: computed tomography angiography.

MRA: magnetic resonance angiography.

CVMS: cerebrofacial venous metamerism syndrome.

DF: dural fistula.

DSM: dural sinus malformation.

HFVM: high-flow vascular malformation.

MPV: median prosencephalic vein.

MR: magnetic resonance.

NB: newborn.

PF: pial fistula.

VGAM: vein of Galen aneurysmal malformation.

WHO: World Health Organization.

## INTRODUCTION

Vascular malformations of the brain in pediatrics are uncommon.<sup>1</sup> For a better understanding, they may be divided into high- and low-flow. The former include, on the one side, arteriovenous malformations with a nidus (AVMs) and, on the other side, vascular malformations with direct fistulas, i.e., without an interposed nidus. These include vein of Galen aneurysmal malformations (VGAMs), pial fistulas (PFs) and dural fistulas (DFs).

Cavernous hemangiomas, telangiectasias, and developmental venous anomalies are considered low-flow vascular malformations, and are less aggressive.<sup>2,3</sup>

High-flow vascular malformations (HFVMs) are made up of arteriovenous shunts without capillaries. They are localized in the meninges and the brain. HFVMs are the most common cause of spontaneous intracranial hemorrhage in children.<sup>4</sup> They may lead to death, cause sequelae and brain development alterations.<sup>1</sup> The analysis of their characteristics in a patient series may provide clinicians with a better understanding of these pathologies.

## OBJECTIVE

The objective of this study is to establish the differences among HFVMs and group them by age at onset, clinical manifestations, and angioarchitecture.

## METHODS AND POPULATION

This was an observational and retrospective study conducted between January 2010 and January 2020 in Hospital J. P. Garrahan. Medical records, computed tomography (CT), computed tomography angiography (CTA), magnetic resonance (MR), magnetic resonance angiography (MRA), cerebral digital subtraction angiography (cDSA), and procedure protocols from all patients younger than 18 years diagnosed with HFVMs were analyzed. Patients who missed any of the above-mentioned information were excluded.

Age groups were divided according to the World Health Organization (WHO) into newborn (NB): 0-28 days; infant: 1 month to 1 year; preschool child: 1 year to 5 years and 11 months; school-age child: 6 years to 12 years; and adolescent: 13 years to 18 years.<sup>5</sup> To analyze the data in our series, the NB group was subdivided into newborn baby in the strict sense (NB, 0-24 hours of life) and neonate (1-28 days old).

The number of patients by pathology, age at onset, sex, clinical manifestations, angioarchitecture, and associated conditions were recorded. Results were described as absolute frequency and relative frequency, and measures of central tendency and dispersion were determined.

NBs and neonates with VGAMs were assessed using the Bicêtre score, which encompassed cardiac, hepatic, renal, and neurologic functions (*Annex*). The study was approved by the

Institutional Ethics Committee. Data were anonymized.

## RESULTS

A total of 183 cases of patients with HFVMs were collected (*Table 1*). Based on their angioarchitecture, they were divided into two groups: AVMs, which had a nidus interposed between arteries and veins, and direct fistulas, which did not feature a nidus. The latter were sub-divided depending on the meningeal layer involved: VGAMs (velum interpositum cistern/subarachnoid space), PFs (pia mater), and DFs (dura mater). In turn, DFs were grouped based on their association with dural sinus malformation (DSM) into type I or II. Lastly, pathologies were classified as associated with cerebrofacial arteriovenous metamerism syndrome (CAMS) or with capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome (CM-AVM).

### Frequency, sex, age

AVMs were the most common HFVMs in our series and accounted for 70 % (131 patients) of cases; among these, 50.6 % occurred in males. They were prevalent in school age. The mean age at onset was 105 months (median: 126, range: 30-218).

VGAMs accounted for 10 % (19 patients) of HFVMs and were prevalent among males (58 %). They were observed in NBs and infants. The mean age at onset was 1.7 months (median: 0.03, range: 0-18).

PFs accounted for 13 % (23 patients) of HFVMs and were prevalent among males (65 %). They occurred at all ages, and a peak incidence was observed in preschool age. The mean age at onset was 60.5 months (median: 46, range: 0-204). Single PFs corresponded to 65 % of cases, and multiple ones, to 35 %.

DFs accounted for 6 % (10 patients) of HFVMs. DFs associated with type I DSM were more common (3 males and 2 females), with a mean age at onset of 7 months (median: 4, range: 0-22). Two male patients aged 3 and 5 months had a DF associated with type II DSM. Three DF cases were not associated with DSM (2 males and 1 female), with a mean age at onset of 129 months (median: 132, range: 96-158) (*Figure 1*).

### Clinical manifestations

AVMs: A total of 100 patients (76 %) started with intracranial hemorrhage. Eleven

TABLE 1. Summary of the patient series studied at Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. The table shows the different groups of pathologies with the corresponding number of patients, presentation, and age at onset by case

| Diagnosis   | Sub-diagnosis       | Age group                             | Presenting symptoms  |
|---|---------------------|---------------------------------------|--|
| Dural fistula =<br>10 patients                                | No DSM = 3 patients | School-age child =<br>2 patients      | Hemorrhagic stroke<br>Strabismus   |
|   |                     | Adolescent = 1 patient                | Incidental   |
|   | DSM I = 5 patients  | NB = 1 patient<br>Infant = 4 patients | Cardiopulmonary abnormalities<br>Seizures<br>Frontal mass<br>Massive epistaxis, facial vein dilation<br>Exophthalmos   |
|   | DSM II = 2 patients | Infant = 2 patients                   | Thrill   |
| Pial fistula =<br>23 patients                                 |                     | NB = 6 patients                       | Cardiopulmonary abnormalities = 5 patients<br>Seizures   |
|   |                     | Infant = 3 patients                   | Hemorrhagic stroke<br>Seizures<br>Asymptomatic (studied for skin spots)  |
|   |                     | Preschool child =<br>7 patients       | Headache = 3 patients<br>Hemorrhagic stroke = 2 patients<br>Hemiparesis<br>Developmental delay and macrocephaly        |
|   |                     | School-age child = 3 patients         | Headache<br>Hemorrhagic stroke<br>Developmental delay  |
|   |                     | Adolescent = 4 patients               | Seizures = 2 patients<br>Hemorrhagic stroke<br>Strabismus  |
| VGAMs =<br>19 patients  |                     | NB = 13 patients                      | Cardiopulmonary abnormalities = 6 patients<br>Asymptomatic (antenatal diagnosis) = 6 patients<br>Generalized hypotonia |
|   |                     | Neonate = 3 patients                  | Macrocephaly<br>Seizures<br>Cardiopulmonary abnormalities  |
|   |                     | Infant = 2 patients                   | Macrocephaly   |
|   |                     | Preschool child = 1 patient           | Seizures   |
| Arteriovenous<br>malformation<br>with nidus =<br>131 patients |                     | Preschool child = 14 patients         | Hemorrhagic stroke = 11 patients<br>Headache = 3 patients  |
|   |                     | School-age child = 77 patients        | Hemorrhagic stroke = 63 patients<br>Seizures = 8 patients<br>Progressive neurological deficit = 5 patients<br>Headache |
|   |                     | Adolescent = 32 patients              | Hemorrhagic stroke = 26 patients<br>Seizures = 3 patients<br>Progressive neurological deficit<br>Headache = 2 patients |

DSM: dural sinus malformation; NB: newborn;

VGAMs: vein of Galen aneurysmal malformations.

patients (8 %) had seizures not associated with hemorrhage. Six patients (5 %) had a headache. Six patients (5 %) had progressive neurological deficit. In 8 patients (6 %), symptoms were not clearly described in the medical record and it was not possible to contact them.

**VGAMs:** Heart failure was the most common manifestation and it was observed in 7 patients. Six patients were asymptomatic and were diagnosed antenatally. Macrocephaly occurred in 3 cases; seizures, in 2; and generalized hypotonia, in 1.

**PFs:** The most common events were heart failure in 5 patients, and intracranial hemorrhage, in 5. Four patients had seizures. One patient had motor impairment, 1 had strabismus, and 4, a headache. Cognitive impairment was observed in 2 patients. One asymptomatic patient was diagnosed due to skin spots.

**DFs:** The 5 patients with DFs associated with type I DSM started with heart failure, seizures, frontal mass, epistaxis, and exophthalmos (due to orbital venous-lymphatic malformation in the setting of CAMS), respectively. The two cases associated with type II DSM were diagnosed due to palpable thrill behind the ears. The three cases that were not associated with DSM had strabismus, intracranial hemorrhage, and one corresponded to an incidental finding. *Table 1* shows clinical manifestations further divided by age group.

## DIAGNOSIS

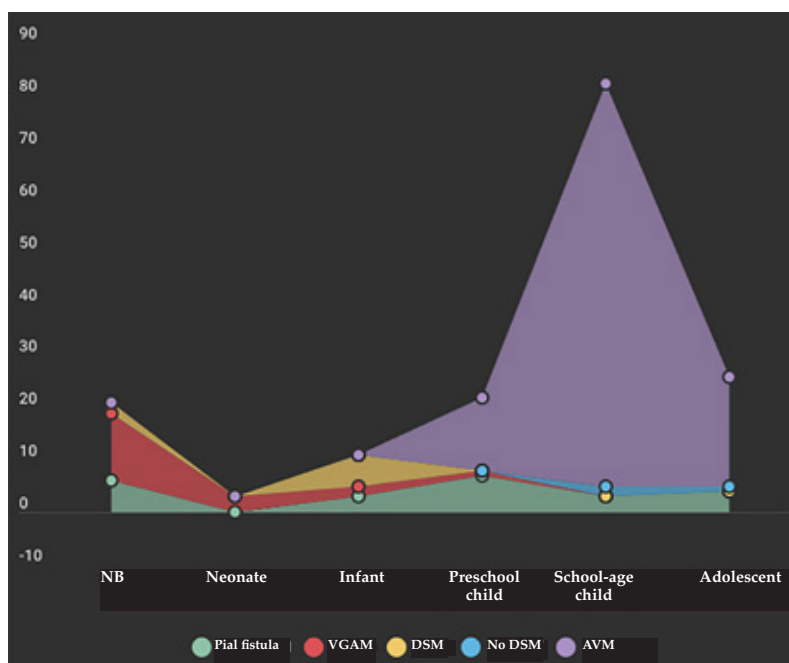
**AVMs:** A CT was done during an acute event to look for bleeding. A CTA helped to establish the malformation's angioarchitecture, i.e., feeding, nidus, and draining veins. A 4-vessel cDSA helped to establish the lesion's angioarchitecture more precisely (*Figure 2*).

The brain parenchyma, the nidus topographic location and its angioarchitecture were assessed with a MR and MRA, respectively. A functional MR was used to establish the relation between the AVM and the eloquent areas.

**VGAMs:** With a transfontanellar ultrasound, the median prosencephalic vein (MPV) was seen as a pulsatile, rounded, median image behind the third ventricle with turbulent flow based on the Doppler test. A MR showed the brain status (brain atrophy, calcifications, and increased ventricular size). An MRA evidenced the angioarchitecture of VGAMs. A CT was done only to rule out acute hemorrhage. A cDSA was performed during embolization to prevent dye toxicity and radiation (*Figure 3*).

**PFs:** A transfontanellar ultrasound showed a hypoechoic image with flow on the brain surface. The MR and MRA were done to see the brain parenchyma and PF angioarchitecture. A CT and CTA were used for acute diagnosis of intracranial hemorrhage. A cDSA was the most sensitive study; it was only performed during embolization in NBs and infants (*Figure 4*).

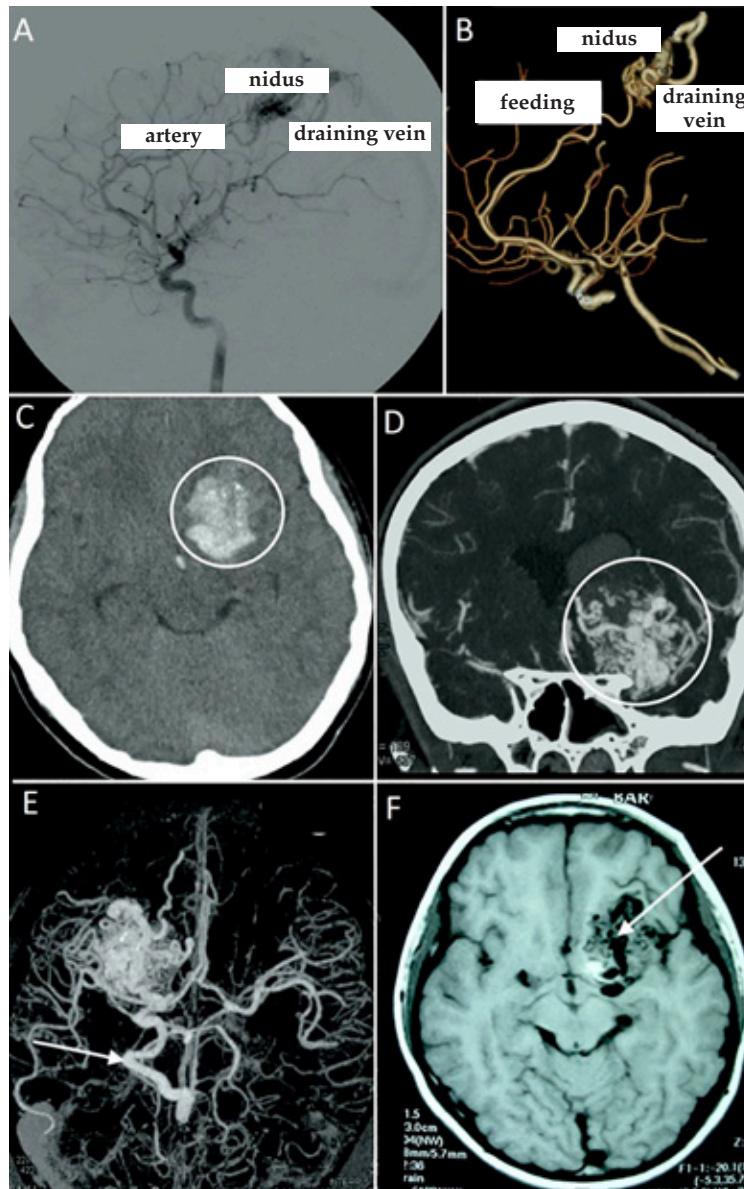
FIGURE 1. Area chart with detailed pathology distribution by age group



DFs: The transfontanellar ultrasound done in the setting of DFs found a hypoechoic mass in the venous sinus with flow to the walls. The MR and MRA showed a partially or totally thrombosed and enlarged sinus with arteriovenous fistulas on

the walls, from branches of the external carotid artery. A CT and CTA were used if bleeding was suspected. The cDSA was the diagnostic method of choice and was done during embolization in NBs and infants (Figure 5).

FIGURE 2. Arteriovenous malformations with a nidus



Components of an arteriovenous malformation with a nidus

- A. cDSA. Left internal parietal AVM. The components of this structure are pointed out.
- B. 3D cDSA reconstruction.

Deep arteriovenous malformation with a nidus

- C. CT. Acute bleeding in deep AVM.
- D. CTA. The nidus (circle) is seen clearly.
- E. MRA. The nidus and the deep draining vein (arrow) are clearly seen.
- F. MR: T1. The nidus (arrow) is seen.



## TREATMENT

**AVMs:** Microsurgery, embolization, and radiotherapy (if the nidus was smaller than 3 cm) were done separately or combined to remove the nidus in AVMs.

**VGAMs:** The drugs used to treat heart failure included dobutamine and milrinone. Embolization was the procedure of choice as of 4 months old in patients with a Bicêtre score of 13 or higher. An emergency procedure was done if the Bicêtre score was between 8 and 12.

Embolization was not performed if the score was lower due to an extremely poor prognosis, even with fistula occlusion.

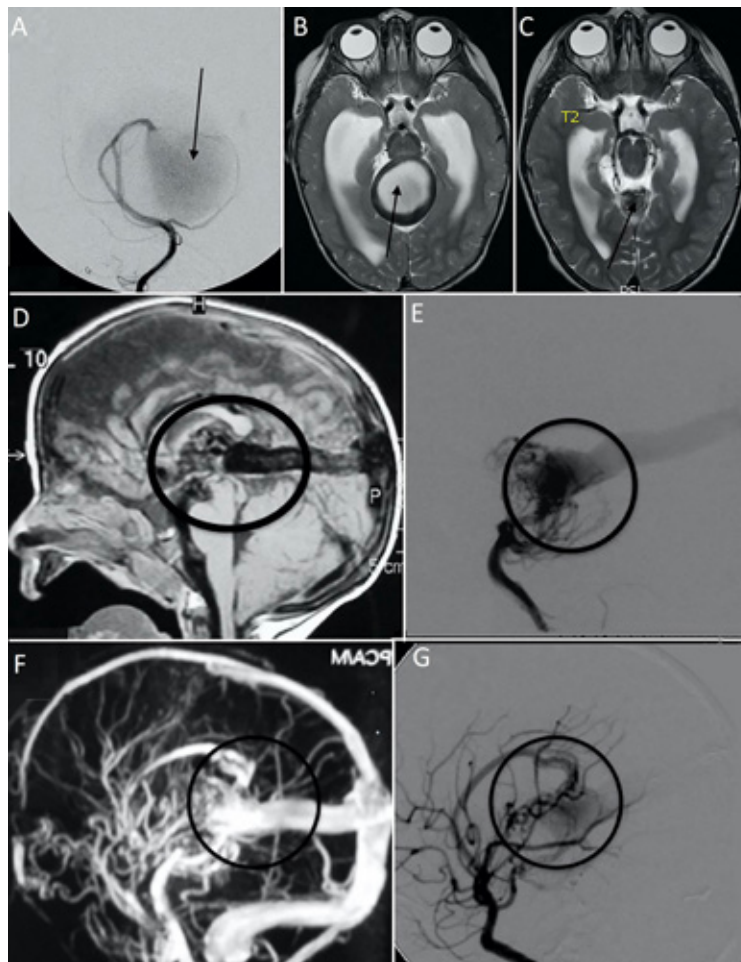
**PFs:** An intravascular treatment was the preferred option at our hospital because it is less invasive in PFs (Figure 4, G-I).

**DFs:** Embolization alone or in association with open surgery was done, depending on the case.

## Relation to vascular syndromes

One case of DF associated with type I

FIGURE 3. Vein of Galen aneurysmal malformation



### Mural type

A. cDSA: artery with direct fistula into the MPV (arrow).

B. MR: T2 immediately post-embolization. The MPV shows 2 different intensities due to partial thrombosis (central hyperintensity). Note the ventricular dilation.

C. Follow-up MR 6 months after treatment. The MPV is smaller. Clear ventricular size reduction.

### Choroidal type

D. MR: T1. The circle depicts the network typical of choroidal VGAMs and the falcine sinus.

E. cDSA during embolization. The MR findings are repeated.

F. and G. MRA. The angioarchitecture (circle) is the same as that observed in the cDSA during treatment.

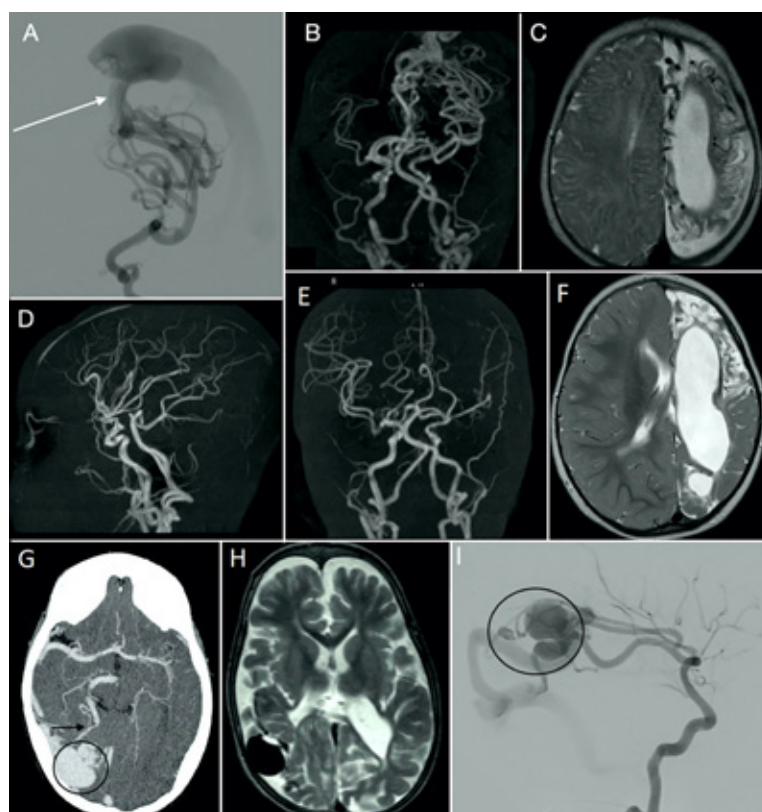
DSM and cerebrofacial venous metamerism syndrome (CVMS) and 3 cases of AVM with CAMS were reported. One case of AVM, 3 of VGAMs, and 3 of PFs were associated with CM-AVM.

## DISCUSSION

HFVMs in pediatrics are uncommon. They may lead to death, disabilities, and abnormal brain development in the first months of life.<sup>1,6,7</sup> There are two well-defined HFVM groups. AVMs, which have an interposed nidus malformation between arteries and veins,

and direct arteriovenous fistulas, where the nidus is absent. Although these pathologies are individually recognized in the bibliography, they have not been frequently addressed in combination.<sup>8,9</sup> This hinders the possibility of making a statistical comparison with other series because some studies consider PFs and AVMs as a single entity (but they are not) and others also included low-flow malformations. A clear example is a statement that has been repeated in several articles that VGAMs account for 30 % of vascular malformations, without specifying what type of pathologies they encompass.<sup>10</sup> In

FIGURE 4



### Left frontal pial fistula

A. cDSA: dye injection in the left carotid artery. Frontal Sylvian branches with a fistula into a single cortical vein (arrow).

The left anterior cerebral artery is not visualized due to the middle cerebral artery.

B. MRA showing the same image. The arteries of the opposite hemisphere are seen.

C. MR: T2. Brain atrophy in the left frontal lobe. Flow gap images due to dilated cortical veins.

D. and E. MRA post-embolization. No signs of arteriovenous fistula.

F. MR post-embolization. No flow gaps observed due to venous dilations. Marked left frontal atrophy.

### Right temporal pial fistula

G. CTA showing the venous dilation (circle) and feeding artery (arrow).

H. MR: flow gap image of the dilated vein in T1. Note the brain atrophy.

I. cDSA: the image shows the fistula receiving flow from feeding arteries, the dilated cortical vein, and the transverse sinus.

this article, all HFVMs were addressed as a whole.

AVMs are an abnormal shunting between arteries and veins through a collection of interposed tortuous abnormal vessels (nidus) without intervening capillaries.<sup>7,11</sup> In our series, they occurred as of 3 years old, and were more common in school-age. In the bibliography, AVMs are extremely rare in NBs and infants.<sup>12</sup> Intraparenchymal hemorrhage was the most common manifestation.<sup>11,12</sup> They occurred alone or together with other pathologies, such as CAMS and CM-AVM. Such associations have already been reported by other authors.<sup>13,18</sup>

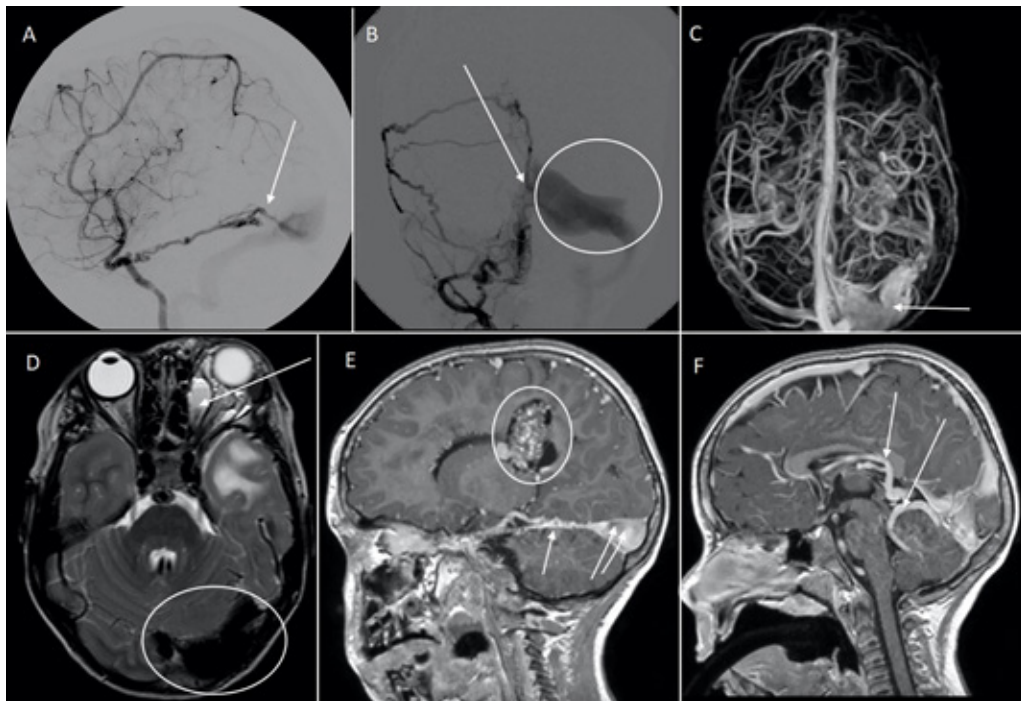
The presence of a nidus malformation with feeding arteries and early draining veins help to diagnose this condition. Although angioarchitecture may be observed with a CTA and MRA, a cDSA is still the best method for an accurate lesion determination.<sup>19</sup>

The study titled A randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA) showed that patients

older than 18 years had a higher risk for morbidity and mortality with treatment, compared to what was observed in patients with asymptomatic AVMs. No study has supported such conduct in asymptomatic AVMs in patients younger than 18 years.<sup>20</sup> The goal of AVM treatment is to completely remove the nidus to prevent bleeding and rebleeding through microsurgery, embolization, radiotherapy or a combination of these.<sup>11,21</sup>

VGAMs result from an abnormality in development between weeks 6 and 11 of gestation, a stage when there is normally a shunt between the choroidal arteries and the MPV in the fetus. The MPV is a precursor to the vein of Galen and the straight sinus. In VGAMs, such embryonic shunts persist and lead to MPV dilation. The latter venous structure appears larger in imaging studies. Therefore, VGAMs do not feature a properly formed vein of Galen and the pathology is actually in the MPV.<sup>22,23</sup> They are classified into choroidal, mural, and mixed

FIGURE 5



Patient with DF, type I DSM in the left transverse sinus, and CVMS.

A. cDSA: DF that is fed by a branch of the left internal carotid artery (arrow).

B. cDSA: DF feeding from branches of the right external carotid artery (arrow). Dilated left transverse sinus (oval).

C. MRA: the arrow points at the dilated transverse sinus.

D. MR: T1. Left orbital venous-lymphatic malformation (arrow). Dilated left transverse sinus (oval).

E. MR w/gadolinium: paraventricular cavernous hemangioma (oval). DF feeding artery (arrow). Dilated transverse sinus (double arrow).

F. MR: T1. The arrows point at the dilated venous system caused by DF draining to the sinus and, from here, to the cortical veins.

depending on the type of fistula. Choroidal VGAMs have a vascular network with multiple feeding choroidal arteries that flow into the MPV. In mural VGAMs, there is a direct shunt into the MPV. In the case of mixed VGAMs, both types of fistulas coexist.<sup>24</sup>

As in other series, VGAMs were more common in NBs.<sup>22,25</sup> Heart failure and cerebrospinal fluid (CSF) circulation disorders due to cerebral venous hypertension leading to macrocephaly or hydrocephalus were the most frequent events in our series of VGAMs, consistent with the bibliography.<sup>8</sup>

A DF is an arteriovenous shunt without an interposed nidus observed in the dura matter. It is very uncommon, so very few cases were included in our study. DFs associated with type I DSM are congenital; morphologically speaking, they feature a dilated venous sinus with fistulas in the walls. Highly diverse clinical manifestations were observed, which prevented us from making a comparison with other series where macrocephaly and seizures were the most common events.<sup>26</sup> DFs associated with type II DSM feature a direct fistula between the occipital artery and a stenotic sigmoid sinus. In our series, they presented with thrill, a sign already described in the bibliography.<sup>26,27</sup>

In our patients, DFs not associated with DSMs were not different from those observed in adults, and are distinct from the former. They may have been formed due to thrombosis in the dural sinus caused by a traumatic brain injury or hypercoagulable states.<sup>28</sup>

A PF is a direct shunt between arteries and veins at the level of the pia mater. They may be single or multiple.<sup>29</sup> In our series, they were observed in NBs and also in other age groups. They are arteriovenous fistulas in the brain cortex. In general, the vein is dilated, resulting in a striking finding in imaging studies.<sup>30</sup> Heart failure and intraparenchymal hemorrhage were the most common events. This information is consistent with other publications, as well as the higher incidence of brain hemorrhage among older children.<sup>31</sup>

In NBs and infants, the preferred option for the diagnosis of VGAMs, PFs, and DFs is a combination of ultrasound, MR, and MRA. A CT and CTA are reserved for emergencies. In this age group, a cDSA should be performed during embolization to prevent excessive radiation and dye administration.<sup>6</sup>

The goal of intravascular treatment is to

occlude the fistulas and correct the abnormalities caused by heart failure and cerebral venous hypertension. Three vascular syndromes were observed in our series. CM-AVM is made up of multifocal capillary malformations on the skin in the form of spots, accompanied by PFs, VGAMs or AVMs in the brain. CAMS corresponds to AVMs affecting the brain and the face in a metamer pattern resulting from the common origin of the vascular cells in these locations. CVMS is the venous metamer counterpart of CAMS; it corresponds to DFs associated with type I DSM with brain cavernous hemangioma and orbital venous-lymphatic malformation.<sup>13,33</sup>

## CONCLUSIONS

Based on angioarchitecture, HFVMs were divided into two groups: AVMs (interposed nidus) and direct arteriovenous fistulas, made up of VGAMs, PFs, and DFs. AVMs occur as of 3 years old, with a peak incidence in school age. Intracranial hemorrhage and seizures were the most frequent manifestations.

VGAMs, PFs, and DFs were observed in the early stage of life. Heart failure, CSF circulation disorders, and intracranial hemorrhage were the most common events. ■

## REFERENCES

1. Reitz M, Von Spreckelsen N, Vettorazzi E, Burkhardt T, et al. Angioarchitectural Risk Factors for Hemorrhage and Clinical Long-Term Outcome in Pediatric Patients with Cerebral Arteriovenous Malformations. *World Neurosurg.* 2016; 89:540-51.
2. Lasjaunias P, Burrows P, Planet C. Developmental venous anomalies (DVA): the so-called venous angioma. *Neurosurg Rev.* 1986; 9(3):233-42.
3. Acciarri N, Galassi E, Giulioni M, Pozzati E, et al. Cavernous malformations of the central nervous system in the pediatric age group. *Pediatr Neurosurg.* 2009; 45(2):81-104.
4. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billingshurst L, et al. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2019; 50(3):e51-96.
5. UNICEF. Comprimidos dispersables. 12 May 2010. [Accessed on: October 5<sup>th</sup>, 2020]. Available at: [https://www.unicef.org/spanish/supply/index\\_53571.html](https://www.unicef.org/spanish/supply/index_53571.html).
6. Lasjaunias P, ter Brugge KG, Berenstein A. Surgical Neuroangiography: Vol. 3: Clinical and Interventional Aspects in Children. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer; 2007.
7. Solomon RA, Connolly ES Jr. Arteriovenous Malformations of the Brain. *N Engl J Med.* 2017; 376(19):1859-66.
8. Gorelyshev S, Jakovlev S, Adaev A. Vein of Galen Aneurysmal Malformations. In: Di Rocco C, Pang D, Rutka JT (eds.). *Textbook of Pediatric Neurosurgery*. Cham: Springer International Publishing; 2017. Pages 1099-134.
9. Haridas A, Dashti R, Shokuhfar T, Shaibani A. Pediatric Arteriovenous Malformations. In: Di Rocco C, Pang D, Rutka JT (eds.). *Textbook of Pediatric Neurosurgery*. Cham: Springer International Publishing; 2017. Pages 1135-68.
10. Recinos PF, Rahmathulla G, Pearl M, Recinos VR, et al.

- Vein of Galen malformations: epidemiology, clinical presentations, management. *Neurosurg Clin N Am*. 2012; 23(1):165-77.
11. Lawton M, Rutledge W, Kim H, Stapf C, et al. Brain arteriovenous malformations. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1:15008.
  12. Bristol RE, Albuquerque FC, Spetzler RF, Rekatte HL, et al. Surgical management of arteriovenous malformations in children. *J Neurosurg*. 2006; 105(2 Suppl):88-93.
  13. O'Loughlin L, Groves ML, Miller NR, Pearl MS. Cerebrofacial arteriovenous metamericsyndrome (CAMS): a spectrum disorder of craniofacial vascular malformations. *Childs Nerv Syst*. 2017; 33(3):513-6.
  14. Burch EA, Orbach DB. Pediatric central nervous system vascular malformations. *Pediatr Radiol*. 2015; 45(Suppl 3):S463-72.
  15. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013; 14:355-69.
  16. Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev*. 2005; 15(3):265-9.
  17. Gourier G, Audebert-Bellanger S, Vourc'h P, Fraitag S, et al. Multiple capillary malformations of progressive onset: Capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome (CM-AVM). *Ann Dermatol Venereol*. 2018; 145(8-9):486-91.
  18. Orme CM, Boyden LM, Choate KA, Antaya RJ, et al. Capillary malformation--arteriovenous malformation syndrome: review of the literature, proposed diagnostic criteria, and recommendations for management. *Pediatr Dermatol*. 2013; 30(4):409-15.
  19. Lin A, Rawal S, Agid R, Mandell DM. Cerebrovascular Imaging: Which Test is Best? *Neurosurgery*. 2018; 83(1):5-18.
  20. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014; 383(9917):614-21.
  21. Hanakita S, Koga T, Shin M, Igaki H, et al. The long-term outcomes of radiosurgery for arteriovenous malformations in pediatric and adolescent populations. *J Neurosurg Pediatr*. 2015; 16(2):222-31.
  22. Lasjaunias PL, Chng SM, Sachet M, Alvarez H, et al. The management of vein of Galen aneurysmal malformations. *Neurosurgery*. 2006; 59(5 Suppl 3):S184-94; discussion S3-13.
  23. Raybaud CA, Strother CM, Hald JK. Aneurysms of the vein of Galen: embryonic considerations and anatomical features relating to the pathogenesis of the malformation. *Neuroradiology*. 1989; 31(2):109-28.
  24. Zerah M, Garcia-Monaco R, Rodesch G, Terbrugge K, et al. Hydrodynamics in vein of Galen malformations. *Childs Nerv Syst*. 1992; 8(3):111-7.
  25. Echeverría C, Cassalet G, Franco J, Carrillo G. Aneurisma de la vena de Galeno como causa de falla cardíaca. *Rev Col Cardiol*. 2005; 12(4):163-6.
  26. Barbosa M, Mahadevan J, Weon YC, Yoshida Y, et al. Dural Sinus Malformations (DSM) with Giant Lakes, in Neonates and Infants. Review of 30 Consecutive Cases. *Interv Neuroradiol*. 2003; 9(4):407-24.
  27. Requejo F, Tcherbhis V, Gonzalez ML, Argañaraz R, et al. Dural sinus malformation with giant pouch (DSMGP): symptoms and treatment. *Childs Nerv Syst*. 2020; 36:343-8.
  28. Appaduray SP, King JAJ, Wray A, Lo P, et al. Pediatric dural arteriovenous malformations. *J Neurosurg Pediatr*. 2014; 14(1):16-22.
  29. Requejo F, Jaimovich R, Marelli J, Zuccaro G. Intracranial pial fistulas in pediatric population. Clinical features and treatment modalities. *Childs Nerv Syst*. 2015; 31(9):1509-14.
  30. Maejima R, Ohshima T, Miyachi S, Matsuo N, et al. Neonatal Intracranial Pial Arteriovenous Fistula Treated with Endovascular Embolization: A Case Report. *World Neurosurg*. 2018; 118:261-4.
  31. Yu J, Shi L, Lv X, Wu Z, et al. Intracranial non-galenic pial arteriovenous fistula: A review of the literature. *Interv Neuroradiol*. 2016; 22(5):557-68.
  32. Kośła K, Majos M, Polguy M, Antosik-Biernacka A, et al. Prenatal diagnosis of a vein of Galen aneurysmal malformation with MR imaging - report of two cases. *Pol J Radiol*. 2013; 78(4):88-92.
  33. Wong IYC, Batista LL, Alvarez H, Lasjaunias PL. Craniofacial arteriovenous metamericsyndrome (CAMS) 3-a transitional pattern between CAM 1 and 2 and spinal arteriovenous metamericsyndromes. *Neuroradiology*. 2003; 45(9):611-5.

**ANNEX  
BICÊTRE SCORE**

| <b>Score</b> | <b>Cardiac function</b>                           | <b>Cerebral function</b>                             | <b>Respiratory function</b>                                    | <b>Hepatic function</b>                            | <b>Renal function</b>                |
|--------------|---|--|--|--|--------------------------------------|
| 5            | Normal.   | Normal.  | Normal.  | -  | -                                    |
| 4            | Overload,<br>no medical treatment.                | Subclinical, isolated<br>EEG abnormalities.          | Tachypnea,<br>finishes bottle.                                 | -  | -                                    |
| 3            | Failure, stable with<br>medical treatment.        | Non-convulsive,<br>intermittent<br>neurologic signs. | Tachypnea,<br>does not finish<br>bottle.                       | No hepatomegaly,<br>normal hepatic<br>function.    | Normal.                              |
| 2            | Failure, not stable<br>with medical<br>treatment. | Isolated<br>convulsions.                             | Assisted ventilation,<br>normal saturation<br>$FIO_2 < 25\%$ . | Hepatomegaly,<br>normal hepatic<br>function.       | Transient<br>anuria.                 |
| 1            | Ventilation necessary.                            | Seizures.  | Assisted ventilation,<br>normal saturation<br>$FIO_2 > 25\%$ . | Moderate or<br>transient hepatic<br>insufficiency. | Unstable diuresis<br>with treatment. |
| 0            | Resistant to<br>medical treatment.                | Permanent<br>neurologic signs.                       | Assisted ventilation,<br>desaturation.                         | Abnormal coagulation,<br>elevated enzymes.         | Anuria.                              |

$FIO_2$ : fraction of inspired oxygen. See text for explanation.

# Producción de leche materna y estado emocional en madres de recién nacidos de muy bajo peso

## *Breast milk production and emotional state in mothers of very low birth weight infants*

Lic. Francisca Wormald<sup>a</sup>, Dr. José L. Tapia<sup>a</sup>, Lic. Angélica Domínguez<sup>b</sup>,  
Lic. Paula Cánepa<sup>c</sup>, Lic. Ángela Miranda<sup>a</sup>, Dra. Gabriela Torres<sup>d</sup>,  
Dra. Diana Rodríguez<sup>e</sup>, Dra. Leila Acha<sup>f</sup>, Dra. Rosanna Fonseca<sup>g</sup>, Lic. Natalia Ovalle<sup>h</sup>,  
Lic. M. Luisa Anchorena<sup>i</sup>, Dr. Max Danner<sup>j</sup> y Red NEOCOSUR

### RESUMEN

**Introducción.** Existe poca evidencia de la influencia de variables emocionales en la lactancia de madres de recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBPN). El objetivo de este estudio fue medir la producción de leche materna (PLM) en dos momentos de la internación neonatal y su asociación con los niveles de ansiedad, depresión y autoeficacia en lactancia en madres de RNMBPN.

**Población y métodos.** Estudio prospectivo, observacional, multicéntrico en madres de RNMBPN (500-1500 g), en 9 centros de la Red NEOCOSUR. La PLM se obtuvo midiendo lo extraído por cada madre. Se utilizaron las escalas STAI para ansiedad, BDI para depresión, y la escala piloto ALMA para autoeficacia. Estas fueron aplicadas a los 14 días de vida y a las 36 semanas posmenstruales. Se registraron, además, las características biosociales de madres y neonatos.

**Resultados.** Participaron 118 madres. La PLM media a los 14 días fue de 169 ml (desvío estándar -DE- ± 132,4) y de 285 ml (DE ± 266,9) a las 36 semanas, y se asoció significativamente con percepción de autoeficacia en lactancia ( $p < 0,001$ ), que se mantuvo durante la hospitalización. Existió una tendencia a menor producción en madres con mayores índices de depresión a los 14 días de vida de su hijo, pero no a las 36 semanas. No se encontró asociación entre PLM y ansiedad. No se encontraron asociaciones consistentemente significativas con variables biosociales.

**Conclusión.** La PLM se asoció positivamente con autoeficacia en lactancia; no se encontró asociación con ansiedad y depresión en madres de RNMBPN.

**Palabras clave:** lactancia materna, recién nacido prematuro, autoeficacia, ansiedad, depresión.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.162>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.162>

- Departamento de Neonatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile.
- Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile.
- Hospital Dr. Sotero del Río, Chile.
- Hospital Lagomaggiore, Argentina.
- Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- Hospital Austral, Argentina.
- Hospital San Pablo, Paraguay.
- Hospital San Borja Arriarán, Chile.
- Hospital Fernández, Argentina.
- Hospital Gustavo Fricke, Chile.

**Correspondencia:**  
Lic. Francisca Wormald:  
fwormald@gmail.com

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 1-6-2020  
Aceptado: 14-12-2020

**Cómo citar:** Wormald F, Tapia JL, Domínguez A, Cánepa P, et al. Producción de leche materna y estado emocional en madres de recién nacidos de muy bajo peso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):162-169.

### INTRODUCCIÓN

La leche materna (LM) tiene inigualables beneficios para los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBPN), pues disminuye la probabilidad de que presenten comorbilidades graves, como sepsis, enterocolitis necrotizante, retinopatía y displasia broncopulmonar.<sup>1</sup> A su vez, se ha descrito mejor neurodesarrollo en aquellos que reciben LM, lo cual también parece asociado a mayor sensibilidad materna.<sup>2,3</sup>

En cuanto a la lactancia y al estado emocional materno, la mayoría de los estudios son en madres de recién nacidos de término (RNT). Una mayor ansiedad materna y depresión posparto se han asociado a menor éxito en la lactancia.<sup>4,5</sup> Las madres de prematuros tienen una mayor dificultad en el inicio y continuidad de la lactancia, y perciben mayores barreras para lograr que sea exitosa.<sup>6-11</sup> La lactancia permite a las madres mantenerse conectadas con las necesidades de su hijo prematuro y contribuye a aliviar los sentimientos de culpa por haberlo traído anticipadamente al mundo.<sup>11</sup>

La internación en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal (UCIN) suscita un importante estrés en las madres,<sup>12</sup> que puede incrementar la presencia de estados ansiosos y depresivos.<sup>13,14</sup> Puede afectar negativamente la producción de leche materna (PLM) o la continuidad de esta, y es posible que aquellas madres con mayor depresión tengan menor

PLM.<sup>15-17</sup> Además, las que expresan “tener fe” en su lactancia tienen mayor motivación para continuar con esta.<sup>11</sup>

La autoeficacia o autoeficacia percibida fue definida por Bandura como los juicios que cada persona hace sobre sus capacidades y la confianza en sí misma, sobre la base de los cuales podría alcanzar un comportamiento deseado.<sup>18</sup> La relevancia de la autoeficacia es que es un factor modificable y que puede incidir en un mayor éxito en la lactancia. Actualmente, existe una escala de autoeficacia para lactancia en madres de RNT sanos,<sup>19</sup> que, de manera abreviada y modificada, se ha empleado en madres de RN hospitalizados, tanto RNT como prematuros.<sup>20</sup> No existe, según nuestro saber, una creada exclusivamente para madres de prematuros extremos. Diversas variables socioeconómicas y características biodemográficas maternas y del RN se han asociado a PLM en RNMBPN, sin ser concluyentes.<sup>21</sup>

Globalmente, son pocos los estudios que han examinado factores emocionales y LM, pero todo indica que una positiva experiencia materna se asocia a una lactancia más exitosa.<sup>22</sup> El objetivo primario del presente estudio fue cuantificar la PLM en dos etapas de la internación neonatal y su asociación con los niveles de ansiedad, depresión y autoeficacia en lactancia en madres de RNMBPN. Secundariamente, se buscaron asociaciones entre PLM y variables biosociales.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional, multicéntrico. Participaron 9 centros (6 públicos y 3 privados) de la Red NEOCOSUR: asociación voluntaria, sin fines de lucro, que reúne UCIN de países de América del Sur ([www.neocosur.org](http://www.neocosur.org)). Los criterios de inclusión para los centros fueron lactario disponible en la Unidad y capacitación en técnicas de extracción de LM a todas las madres. Los criterios de inclusión para las madres fueron ser mayor de 18 años, RN entre 500 y 1500 g en condición estable, haber recibido cartillas de beneficios y consejos de lactancia materna (diseñada para este estudio).

**Criterios de exclusión:** RN con diagnóstico de patología genética, madres que, por causa biológica, no podían aportar LM a su hijo, madre con diagnóstico psiquiátrico grave y/o consumo problemático de alcohol y/o drogas. La selección de la muestra fue por orden de ingreso (nacimiento del RNMBPN en el centro correspondiente).

**PLM:** volumen de LM total producida por la propia madre, registrada en el lactario y/o nutricionista el día anterior a la evaluación. Las madres fueron categorizadas en tres grupos de PLM: baja, media, alta. Se definió PLM alta cuando el volumen era igual a 180 ml/kg/día o mayor, recomendación más frecuente en la alimentación del RNMBPN;<sup>23</sup> producción media, entre el 50 % y el 99 % de ese volumen, y baja si era menor del 50 %.

Los instrumentos utilizados en este estudio fueron los siguientes:

- **Inventario de depresión de Beck** (*Beck Depression Inventory; BDI-I*, por sus siglas en inglés). Desarrollado por Beck *et al.* en 1961 (*BDI-IA*).<sup>24</sup> Autoevaluación de síntomas clínicos de melancolía y pensamientos intrusivos presentes en la depresión. Se utilizó la versión actualizada *BDI* validada en español.<sup>25</sup>
- **Inventario de ansiedad de estado/rasgo** (*State Trait Anxiety Inventory; STAI*, por sus siglas en inglés). Desarrollado por Spielberg *et al.* en 1970.<sup>26</sup> Se utilizó la escala que evaluaba el estado ansioso,<sup>26</sup> entendido como un estado emocional transitorio caracterizado por la percepción consciente de sentimientos de tensión y aprehensión y un aumento de la activación del sistema nervioso autónomo. Se utilizó la versión adaptada en español.<sup>27</sup>
- **Escala de autoeficacia en lactancia para madres con recién nacidos prematuros hospitalizados (ALMA)**. Cuestionario de autorreporte de percepción de autoeficacia materna en relación con la lactancia en el contexto hospitalario. Esta escala fue desarrollada por dos de los autores para su aplicación piloto en este estudio (véase el *Anexo* en formato electrónico). Para su creación, se revisaron algunas escalas de autoeficacia en lactancia existentes.<sup>19,28</sup> Se sometió a la evaluación de expertos y luego se realizó la aplicación en 10 madres de recién nacidos pretérmino (RNPT) para ver su aplicabilidad, concordancia y comprensión de los ítems. Es una escala que consta de 19 ítems, cada uno evaluado de 0 (nada capaz) a 3 (completamente capaz), en la que no existen ítems reversos. La puntuación va de 0 (nula autoeficacia) a 30 (completa autoeficacia).

## Antecedentes biosociales y de lactancia

Antecedentes del RN (sexo, edad gestacional –EG– al nacer, peso al nacer, Apgar 1'- 5'). RN al momento de la evaluación (peso, apoyo



ventilatorio). Antecedentes de la madre (vía de parto, gesta, control del embarazo, hospitalización, edad, estado civil, escolaridad, situación ocupacional). Antecedentes relativos a LM (uso de galactogogos, uso de psicotrópicos).

Los datos fueron registrados a los 14 días ( $\pm 3$ ) de edad del RNPT y a las 36 semanas de edad posmenstrual ( $\pm 7$  días) o alta. Las escalas fueron contestadas por las madres en presencia de un miembro del equipo de investigación para resolver eventuales dudas.

**Consideraciones éticas:** Este estudio fue aprobado por los respectivos Comités de Ética (CE) de cada centro participante. Las madres firmaron un consentimiento informado para ingresar al estudio.

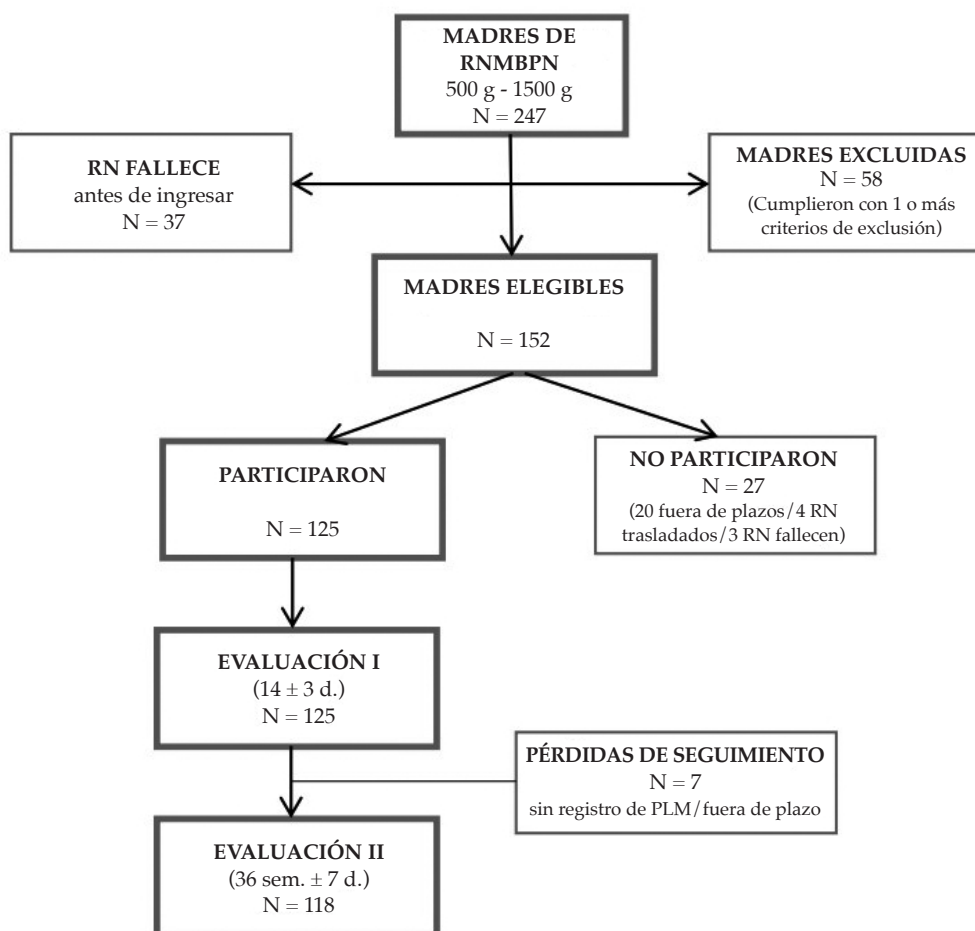
### Análisis estadístico

Se planeó un estudio longitudinal en el que el evento principal fue la PLM. Se consideró

una producción de 188,8 ml diarios a la primera medición, con una diferencia mínima de 21,15 ml con la producción en la segunda medición, de acuerdo con datos de Parker *et al.*<sup>29</sup> Considerando una desviación estándar (DE) de la diferencia de 60 ml y fijando la significancia en 0,05 y la potencia en 0,80, se obtuvo un tamaño de muestra de 65 casos. Por tratarse de un estudio multicéntrico en que interesaba una mayor representatividad, se planeó un tamaño muestral no inferior a 100 madres.

Se describió la población de madres y RN, y se reportaron medias y DE para las variables numéricas, y frecuencias y porcentajes para las categóricas. La PLM promedio entre las dos mediciones se contrastó utilizando una prueba *t* de Student para muestras pareadas. La PLM como variable categórica en los dos momentos se contrastó usando el estadístico Kappa con su respectivo valor de *p*. Para

FIGURA 1. Flujograma



RN: recién nacido; RNMBPN: recién nacido de muy bajo peso al nacer; PLM: producción de leche materna.

comparar el nivel promedio de ansiedad, depresión y autoeficacia según categorías de PLM, se utilizaron pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis para luego hacer las comparaciones de a pares usando una prueba de Mann-Whitney y aplicando la corrección de Bonferroni por múltiples comparaciones.

Adicionalmente, con el fin de evaluar la asociación conjunta de las variables biosociales y los factores emocionales, para cada momento por separado, se realizó una regresión logística multinomial usando modelos mixtos. La variable respuesta fue la PLM en categorías. El nivel considerado de referencia fue el de producción baja. Como variables explicativas, se incluyeron las biosociales y los factores emocionales. El centro hospitalario se consideró como efecto aleatorio. Se reportó el *odds ratio* (OR) con su intervalo del 95 % de confianza (IC 95 %) como medida de magnitud del efecto. Como parte de la validación inicial de la escala propuesta (ALMA), se calculó la confiabilidad interna usando el alfa de Cronbach.

## RESULTADOS

Se incluyeron 118 madres de RNMBPN evaluadas entre octubre de 2016 y marzo de 2018; en promedio, 13 madres por centro (rango entre 7 y 31). La duración del estudio fue diferente en los distintos centros (promedio de 8,8 meses), principalmente, por tiempos de respuesta de los CE. En la *Figura 1*, se puede observar el fujograma de participación de madres en este estudio. Las características biosociales de madres y recién nacidos se describen en la *Tabla 1*.

TABLA 1. Características biosociales de los recién nacidos y sus madres ( $n = 118$ )

|  |  |            |
|--|--|------------|
| <b>A. Madres</b>                       |  |            |
| Edad (años); media (DE)                |  | 30 (6,9)   |
| Estado civil (soltera); %              |  | 29,0       |
| Situación laboral (desempleada); %     |  | 47,5       |
| Nivel educacional ( $\geq 12$ años); % |  | 47,0       |
| Primípara; %                           |  | 47,0       |
| Cesárea; %                             |  | 78,0       |
| Embarazo múltiple; %                   |  | 14,4       |
| <b>B. Recién nacidos</b>               |  |            |
| Peso de nacimiento (g); media (DE)     |  | 1067 (250) |
| Edad gestacional (g); media (DE)       |  | 28 (2,4)   |
| Sexo (femenino); %                     |  | 85,6       |
| Apgar 1 min $> 3$ ; %                  |  | 85,6       |
| Apgar 5 min $> 3$ ; %                  |  | 98,0       |

DE: desvío estándar.

La PLM media  $\pm$  DE a los 14 días fue de  $169 \pm 132,4$  ml, mediana de 140 ml y rango entre 0 y 560 ml. A las 36 semanas, fue de  $285 \pm 266,9$  ml, mediana de 195 ml y rango entre 0 y 1500 ml. La diferencia de producción fue de  $83,9 \pm 190,7$  ml ( $p < 0,001$ ). Una PLM promedio alta a las  $14 \pm 3$  días se calculó en igual a 211 ml o mayor y, para las 36 semanas  $\pm 7$  días, en igual a 381 ml o mayor de acuerdo con el peso promedio de los RN (peso promedio: 1178 g a los  $14 \pm 3$  días y 2100 g a las 36 semanas  $\pm 7$  días).

La *Tabla 2* muestra la distribución de mujeres según su PLM en categorías y los rangos establecidos de acuerdo con los criterios definidos en métodos. Al contrastar la PLM entre las dos mediciones, el 50,5 % de las madres se mantuvo en la misma categoría ( $kappa = 0,238$ , valor de  $p < 0,001$ ).

Se presentan los puntajes de las escalas BDI, STAI y ALMA a los  $14 \pm 3$  días de vida del RN y 36 semanas  $\pm 7$  días y su asociación con PLM (*Figura 2*). En ambas mediciones, un mayor puntaje de síntomas depresivos en las madres mostró una menor PLM, tendencia que no fue significativa. No se encontró una asociación entre los síntomas de ansiedad y la PLM en ambas mediciones. La autoeficacia materna se asoció significativamente a un aumento de la PLM en ambas mediciones ( $p < 0,001$ ). Depresión y ansiedad disminuyeron de manera significativa ( $p < 0,001$ ) a lo largo de la hospitalización neonatal.

Se evaluó la relación conjunta de las variables emocionales y biosociales sobre la PLM baja (categoría de referencia), media o alta (*Tabla 3*). Se encontró que, para la primera medición, no existían variables que diferenciaron la PLM media de la PLM baja. Una mayor percepción de autoeficacia ( $p = 0,005$ ) y un mayor peso del RN ( $p = 0,018$ ) se asociaron a una alta PLM. En la segunda medición, un mayor puntaje de autoeficacia se asoció a una mayor PLM tanto

TABLA 2. Categorías de producción de leche materna y porcentaje de madres según el momento de evaluación

| Momento                                       | Producción (ml/día) | %  |
|---|---------------------|----|
| <b>14 <math>\pm</math> 3 días</b>             | Baja (0-100)        | 42 |
|   | Media (101-210)     | 31 |
|   | Alta ( $\geq 211$ ) | 27 |
| <b>36 sem. <math>\pm</math> 7 días o alta</b> | Baja (0-190)        | 52 |
|   | Media (191-380)     | 20 |
|   | Alta ( $\geq 381$ ) | 28 |

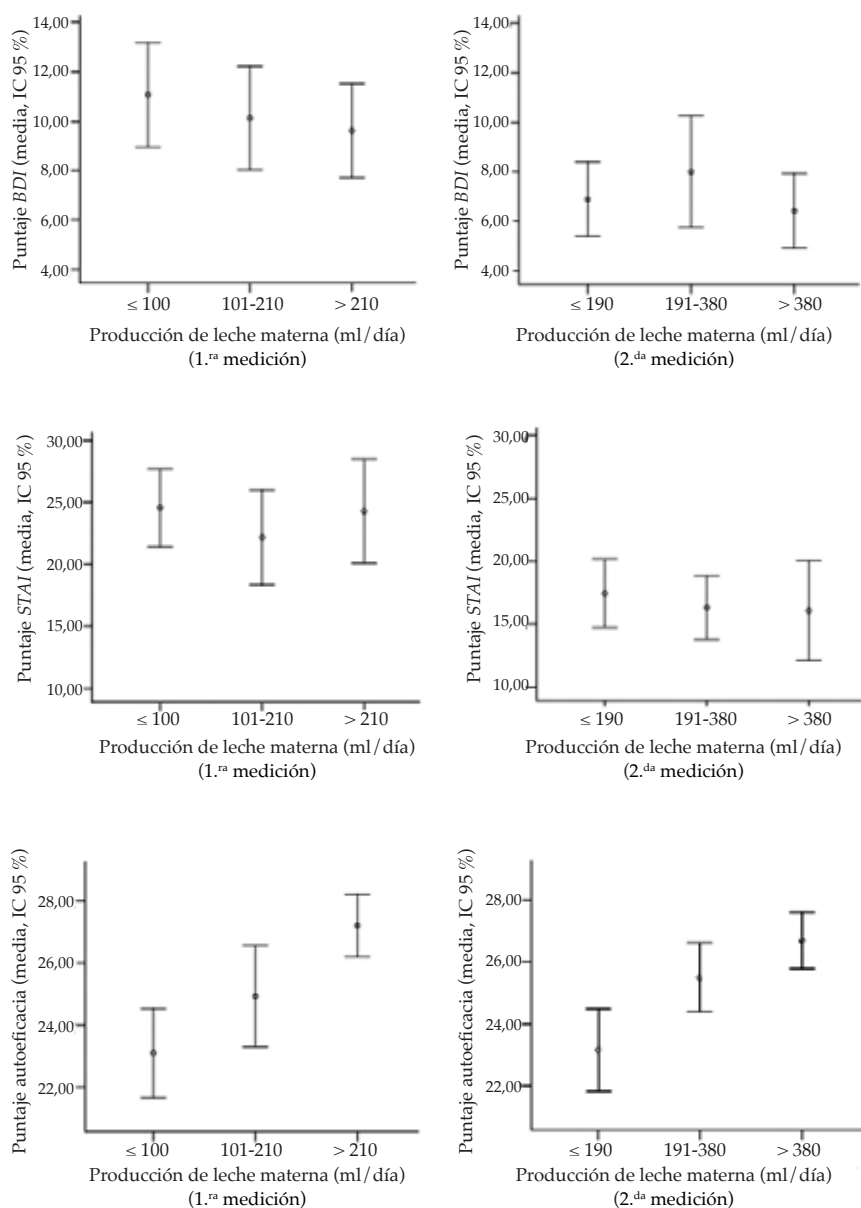
media ( $p = 0,005$ ) como alta ( $p = 0,002$ ). El sexo masculino se asoció a una PLM media ( $p = 0,004$ ), pero no a alta.

La escala de autoeficacia presentó una alta confiabilidad interna. En la primera medición, el alfa de Cronbach fue de 0,857 (0,832 o mayor si se eliminaba alguno de sus ítems) y, en la segunda medición, fue de 0,902 (0,883 o mayor si se eliminaba algún ítem).

## DISCUSIÓN

Entre los factores emocionales maternos estudiados, la autoeficacia fue el único que se asoció positivamente con la PLM en madres de RNMBPN hospitalizados, aun ajustando por variables biosociales.

FIGURA 2. Asociación de factores emocionales maternos y producción de leche materna en dos momentos de la hospitalización neonatal del recién nacido de muy bajo peso al nacer



IC: intervalo de confianza; STAI: escala de ansiedad de estado/rasgo; BDI: inventario de depresión de Beck.

### Producción de leche materna y recién nacido de muy bajo peso

Existe escasa información acerca de la PLM en madres de RNMBPN. Fewtrell y cols. encontraron una PLM promedio de 332 ml con una mediana de 245 ml diarios en madres de RN menores de 34 semanas de EG.<sup>30</sup> Además, propusieron como meta de PLM adecuada para madres de RNMBPN una cantidad de  $\geq 500$  ml/día. En nuestro estudio, solo un 6,3 % de las madres obtuvo ese volumen a los  $14 \pm 3$  días, y un 17 %, a las 36 semanas. Sin duda, es un área que requiere de mayores estudios.

Las madres tendieron a mantenerse en la misma categoría de PLM en ambas mediciones. Esto es concordante con una investigación reciente que señala que la continuidad de la lactancia materna en madres de RNPT se puede predecir a los 14 días posparto.<sup>31</sup>

### Producción de leche materna y variables emocionales

Uno de los pocos estudios en RNMBPN encontró una correlación negativa entre depresión materna y PLM.<sup>17</sup> En contraste, Furman y cols. no correlacionaron depresión con PLM en madres de RNMBPN.<sup>32</sup> Otro estudio que incluyó madres de RNT y RNPT encontró que las segundas presentaban una mayor incidencia de estados afectivos negativos, como ansiedad, depresión, hostilidad y disforia.<sup>33</sup> Sin embargo, estos no se correlacionaron con el volumen de leche producida. Estos resultados son concordantes con los obtenidos en este estudio.

En relación con autoeficacia en lactancia, estudios realizados con RNT muestran que esta afecta el inicio y la duración de la lactancia,<sup>34</sup> y que es un factor modificable que se puede intervenir para mejorar la PLM en prematuros

TABLA 3. Regresión logística multinomial para producción de leche materna en recién nacidos de muy bajo peso al nacer

|                                |                            | 1.ª medición |                    |              | 2.ª medición |                    |              |
|--------------------------------|----------------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------|--------------------|--------------|
|                                |                            | OR           | IC 95 %            | Valor de p   | OR           | IC 95 %            | Valor de p   |
| <b>Producción de LM media*</b> | Peso de nac. (cada 100 g)  | 1,21         | (0,87-1,67)        | 0,265        | 0,87         | (0,62-1,22)        | 0,424        |
|                                | EG (sem.)                  | 0,90         | (0,62-1,30)        | 0,567        | 0,91         | (0,61-1,36)        | 0,650        |
|                                | Apgar 1 min                | 0,88         | (0,56-1,40)        | 0,598        | 1,02         | (0,64-1,64)        | 0,936        |
|                                | Apgar 5 min                | 1,79         | (0,75-4,27)        | 0,190        | 1,27         | (0,59-2,70)        | 0,544        |
|                                | Sexo masculino             | 0,83         | (0,23-3,06)        | 0,782        | <b>10,8</b>  | <b>(0,09-54,9)</b> | <b>0,004</b> |
|                                | Embarazo único             | 6,27         | (0,58-67,8)        | 0,130        | 2,28         | (0,44-18,9)        | 0,447        |
|                                | Edad materna (años)        | 0,93         | (0,83-1,05)        | 0,240        | 0,93         | (0,83-1,04)        | 0,189        |
|                                | Escolaridad mat. > 12 años | 1,07         | (0,23-4,92)        | 0,930        | 1,91         | (0,52-7,92)        | 0,372        |
|                                | Primípara                  | 1,62         | (0,37-7,19)        | 0,522        | 0,29         | (0,06-1,42)        | 0,126        |
|                                | Uso de galactogogos        | 0,28         | (0,05-1,71)        | 0,170        | 0,89         | (0,22-3,63)        | 0,866        |
|                                | STAI**                     | 1,04         | (0,95-1,12)        | 0,395        | 0,99         | (0,91-1,10)        | 0,975        |
|                                | BDI**                      | 0,90         | (0,79-1,03)        | 0,129        | 1,13         | (0,97-1,32)        | 0,111        |
|                                | Autoeficacia**             | 1,07         | (0,92-1,24)        | 0,364        | <b>1,23</b>  | <b>(1,02-1,50)</b> | <b>0,033</b> |
| <b>Producción de LM alta*</b>  | Peso de nac. (cada 100 g)  | <b>1,56</b>  | <b>(1,08-2,26)</b> | <b>0,018</b> | 1,04         | (0,78-1,40)        | 0,769        |
|                                | EG (sem.)                  | 0,96         | (0,66-1,38)        | 0,808        | 1,01         | (0,70-1,44)        | 0,984        |
|                                | Apgar 1 min                | 0,95         | (0,58-1,57)        | 0,844        | 0,90         | (0,58-1,40)        | 0,639        |
|                                | Apgar 5 min                | 0,77         | (0,30-1,97)        | 0,586        | 1,03         | (0,53-1,99)        | 0,937        |
|                                | Sexo masculino             | 2,62         | (0,59-11,6)        | 0,205        | 1,20         | (0,83-4,25)        | 0,776        |
|                                | Embarazo único             | 0,27         | (0,04-1,76)        | 0,172        | 0,95         | (1,06-5,26)        | 0,949        |
|                                | Edad materna (años)        | 0,94         | (0,82-1,06)        | 0,305        | 0,93         | (0,84-1,04)        | 0,222        |
|                                | Escolaridad mat. > 12 años | 0,81         | (0,19-3,51)        | 0,774        | 2,36         | (0,42-9,50)        | 0,227        |
|                                | Primípara                  | 0,91         | (0,17-4,94)        | 0,914        | 0,38         | (0,08-1,86)        | 0,235        |
|                                | Uso de galactogogos        | 0,41         | (0,05-3,17)        | 0,392        | 0,26         | (0,06-1,24)        | 0,092        |
|                                | STAI**                     | 1,07         | (0,98-1,17)        | 0,142        | 1,02         | (0,94-1,11)        | 0,594        |
|                                | BDI**                      | 0,93         | (0,80-1,07)        | 0,318        | 1,12         | (0,97-1,29)        | 0,117        |
|                                | Autoeficacia**             | <b>1,38</b>  | <b>(1,10-1,72)</b> | <b>0,005</b> | <b>1,46</b>  | <b>(1,15-1,85)</b> | <b>0,002</b> |

\* La categoría de referencia es baja producción de leche materna:  $\leq 100$  ml/día para la primera medición y  $\leq 190$  ml/día para la segunda medición. Producción de leche materna media: 101-210 ml/día para la primera medición y 191-380 ml/día para la segunda medición. Producción de leche materna alta:  $> 210$  ml/día para primera medición y  $> 380$  ml/día para la segunda medición.

\*\* Para cada momento, se consideró la medición correspondiente del instrumento.

EG: edad gestacional; LM: leche materna; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; STAI: escala de ansiedad de estado/rasgo; BDI: inventario de depresión de Beck.

tardíos.<sup>35</sup> Un estudio cualitativo en 19 madres de prematuros concluyó que trabajar la autoeficacia junto con técnicas de modificación conductual incide en una mayor confianza materna para lograr una mayor PLM.<sup>36</sup> Esto es concordante con nuestros resultados y contribuye a mantener el énfasis en lo que se ha descrito como las mejores prácticas para iniciar, establecer y mantener la PLM en el contexto de las UCIN.<sup>37</sup>

### Producción de leche materna y variables biosociales

Aun cuando la LM tiene un costo-beneficio muy relevante para el RNMBPN, no hay gran información en relación con las variables biosociales que pueden incidir en la PLM. Nuestro estudio no mostró una incidencia continua y directa de las variables biosociales estudiadas en la PLM. A las 36 semanas, el género masculino y, a los 14 días, un mayor peso de nacimiento se asociaron a una mayor PLM. Estudios en madres de prematuros han asociado a PLM la educación y edad materna, dificultad respiratoria, Apgar, sexo, raza, EG, sepsis tardía e ingreso familiar, entre otros.<sup>38,39</sup>

El presente estudio no encontró una asociación significativa entre el uso de galactogogos y PLM. En una revisión reciente sobre el uso de galactogogos en madres de prematuros, se concluyó que su utilidad era limitada, y la recomendación fue solo para la fase inicial de la lactancia.<sup>40</sup>

Las limitaciones de este estudio son que solo se evaluaron las madres en dos momentos de la internación neonatal y sin seguimiento posterior al alta. A su vez, se empleó una escala de autoeficacia piloto que aún no estaba validada. No obstante, al incluir solo 10 ítems, facilitó su aplicación y resultó comprensible para las madres en el contexto de hospitalización. Además, presentó una alta confiabilidad interna.

Las fortalezas del estudio destacan el carácter multicéntrico con resultados consistentes. Además, incluyó un número mayor de madres que estudios similares y aportó en la investigación de un área poco explorada. Nuestros hallazgos invitan a capacitar y empoderar a las madres para proveer de su propia leche a sus hijos y debe formar parte del conocimiento del equipo de salud que acompaña a los RNMBPN y a sus familias.

### CONCLUSIÓN

La PLM se asoció positivamente con autoeficacia en lactancia, y no se encontró una

asociación significativa con ansiedad y depresión en madres de RNMBPN. ■

### Agradecimientos

A todos los colaboradores de este estudio y a la Red Neonatal Neocosur.

### REFERENCIAS

1. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, et al. A Systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients*. 2018;10(6):707.
2. Belfort MB, Anderson PJ, Nowak VA, Lee KJ, et al. Breast milk feeding, brain development, and neurocognitive outcomes: a 7-year longitudinal study in infants born at less than 30 weeks' gestation. *J Pediatr*. 2016;177:133-9.e1.
3. Britton JR, Britton HL, Gronwaldt V. Breastfeeding, sensitivity, and attachment. *Pediatrics*. 2006;118(5):e1436-43.
4. Adedinsowo DA, Fleming AS, Steiner M, Meaney MJ, et al. Maternal anxiety and breastfeeding: findings from the mavan (maternal adversity, vulnerability and neurodevelopment) study. *J Hum Lact*. 2014;30(1):102-9.
5. Figueiredo B, Dias CC, Brandão S, Canário C, et al. Breastfeeding and postpartum depression: state of the art review. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(4):332-8.
6. Hoban R, Bigger H, Patel AL, Rossman B, et al. Goals for human milk feeding in mothers of very low birth weight infants: How do goals change and are they achieved during the NICU hospitalization? *Breastfeed Med*. 2015;10(6):305-11.
7. Hurst N, Engebretson J, Mahoney JS. Providing mother's own milk in the context of the NICU: a paradoxical experience. *J Hum Lact*. 2013;29(3):366-73.
8. Palmquist AEL, Holdren SM, Fair CD. "It was all taken away": Lactation, embodiment, and resistance among mothers caring for their very-low-birth-weight infants in the neonatal intensive care unit. *Soc Sci Med*. 2020;244:112648.
9. Rodrigues C, Teixeira R, Fonseca MJ, Zeitlin J, et al. Prevalence and duration of breast milk feeding in very preterm infants: A 3-year follow-up study and a systematic literature review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(3):237-46.
10. Riley B, Schoeny M, Rogers L, Asiudu IV, et al. Barriers to human milk feeding at discharge of very low-birthweight infants: evaluation of neighborhood structural factors. *Breastfeed Med*. 2016;11(7):335-42.
11. Rossman B, Kratovil AL, Greene MM, Engstrom JL, et al. "I have faith in my milk": the meaning of milk for mothers of very low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *J Hum Lact*. 2013;29(3):359-65.
12. Wormald F, Tapia JL, Torres MG, Cánepa P, et al. Estrés en padres de recién nacidos prematuros de muy bajo peso hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales. Estudio multicéntrico. *Arch Arg Pediatr*. 2015;113(4):303-9.
13. Alkozei A, McMahon E, Lahav A. Stress levels and depressive symptoms in NICU mothers in the early postpartum period. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(17):1738-43.
14. Ruiz AL, Ceriani Cernadas JM, Cravedi V, Rodríguez D. Estrés y depresión en madres de prematuros: un programa de intervención. *Arch Argent Pediatr*. 2005;103(1):36-45.
15. Zanardo V, Gambina I, Begley C, Litta P, et al. Psychological distress and early lactation performance in mothers of late preterm infants. *Early Hum Dev*. 2011;87(4):321-3.
16. Meier PP, Furman LM, Degenhardt M. Increased lactation risk for late preterm infants and others: evidence and management strategies to protect breastfeeding. *J Midwifery*

- Womens Health*. 2007;52(6):579-87.
17. Lau C, Hurst NM, Smith EO, Schanler RJ. Ethnic/racial diversity, maternal stress, lactation and very low birthweight infants. *J Perinatol*. 2007;27(7):399-408.
  18. Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev*. 1997;84(2):191-215.
  19. Dennis CL, Faux S. Development and psychometric testing of the Breastfeeding Self-Efficacy Scale. *Res Nurs Health*. 1999;22(5):399-409.
  20. Wheeler BJ, Dennis CL. Psychometric testing of the modified breastfeeding self-efficacy scale (short form) among mothers of ill or preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2013;42(1):70-80.
  21. Flacking R, Wallin L, Ewald U. Perinatal and socioeconomic determinants of breastfeeding duration in very preterm infants. *Acta Paediatr*. 2007;96(8):1126-30.
  22. Wouk K, Tucker C, Pence BW, Meltzer-Brody S, et al. Positive emotions during infant feeding and breastfeeding outcomes. *J Hum Lact*. 2020;36(1):157-67.
  23. Abiramalatha T, Thomas N, Gupta V, Viswanathan A, et al. High versus standard volume enteral feeds to promote growth in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD012413.
  24. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, et al. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
  25. Valdés C, Morales-Reyes I, Pérez JC, Medellín A, et al. Propiedades psicométricas del inventario de depresión de Beck IA para la población chilena. *Rev Med Chil*. 2017;145(8):1005-12.
  26. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, et al. Manual for the State/Trait Anxiety Inventory (Form Y). Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press; 1983.
  27. Spielberg CD, Gorsuch RL, Lushene RE. STAI, Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. Madrid: TEA Ediciones; 1982.
  28. Hill PD, Humenick SS. Development of the H&H Lactation Scale. *Nurs Res*. 1996;45(3):136-40.
  29. Parker LA, Sullivan S, Krueger C, Kelechi T, et al. Effect of early breast milk expression on milk volume and timing of lactogenesis stage II among mothers of very low birth weight infants: a pilot study. *J Perinatol*. 2012;32(3):205-9.
  30. Fewtrell MS, Kennedy K, Ahluwalia JS, Nicholl R, et al. Predictors of expressed breast milk volume in mothers expressing milk for their preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(6):F502-6.
  31. Hoban R, Bigger H, Schoeny M, Engstrom J, et al. Milk volume at 2 weeks predicts mother's own milk feeding at neonatal intensive care unit discharge for very low birthweight infants. *Breastfeed Med*. 2018;13(2):135-41.
  32. Furman L, Minich N, Hack M. Correlates of lactation in mothers of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2002;109(4):e57.
  33. Hill PD, Aldag JC, Demirtas H, Zinaman M, et al. Mood states and milk output in lactating mothers of preterm and term infants. *J Hum Lact*. 2006;22(3):305-14.
  34. Brockway M, Benzies K, Carr E, Aziz K. Breastfeeding self-efficacy and breastmilk feeding for moderate and late preterm infants in the Family Integrated Care trial: a mixed methods protocol. *Int Breastfeed J*. 2018;13:29.
  35. Brockway M, Benzies K, Hayden KA. Interventions to improve breastfeeding self-efficacy and resultant breastfeeding rates: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Lact*. 2017;33(3):486-99.
  36. Swanson V, Nicol H, McInnes R, Cheyne H, et al. Developing maternal self-efficacy for feeding preterm babies in the neonatal unit. *Qual Health Res*. 2012;22(10):1369-82.
  37. Meier PP, Johnson TJ, Patel AL, Rossman B. Evidence-based methods that promote human milk feeding of preterm infants: an expert review. *Clin Perinatol*. 2017;44(1):1-22.
  38. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, et al. Maternal and infant characteristics associated with human milk feeding in very low birth weight infants. *J Hum Lact*. 2009;25(4):412-9.
  39. Romaine A, Clark RH, Davis BR, Hendershot K, et al. Predictors of prolonged breast milk provision to very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2018;202:23-30.
  40. Asztalos EV. Supporting mothers of very preterm infants and breast milk production: a review of the role of galactogogues. *Nutrients*. 2018;10(5):600.

## ANEXO

### ALMA: Escala de autoeficacia en lactancia materna para madres de recién nacidos prematuros hospitalizados\*

La autoeficacia hace referencia a cuán capaz se sienten las personas de lograr determinados resultados. Esta escala busca conocer cuán capaz se siente usted en relación con la lactancia materna de su hijo prematuro en el contexto de la hospitalización neonatal. La invitamos a responder este cuestionario, puntuando de 0 a 3 según corresponda.

| ÍTEM   | Nada<br>0 | Un poco<br>1 | Suficiente<br>2 | Mucho<br>3 |
|--|-----------|--------------|-----------------|------------|
| 1 Me siento capaz de producir la leche que mi hijo necesita.                                   |           |              |                 |            |
| 2 Me siento capaz de identificar cuándo mi hijo necesita ser alimentado.                       |           |              |                 |            |
| 3 Me siento capaz de resolver las dificultades que se presenten en relación con la lactancia.  |           |              |                 |            |
| 4 Me siento capaz de persistir en la extracción de leche materna para mi hijo.                 |           |              |                 |            |
| 5 Me siento capaz de mantenerme motivada con la lactancia materna.                             |           |              |                 |            |
| 6 Me siento capaz de dedicar el tiempo necesario para extraerme leche y/o amamantar a mi hijo. |           |              |                 |            |
| 7 Me siento capaz de experimentar gratificación durante la lactancia.                          |           |              |                 |            |
| 8 Me siento capaz de pasar de la extracción con bomba a amamantar directamente a mi hijo.      |           |              |                 |            |
| 9 Me siento capaz de continuar con la lactancia materna por un tiempo prolongado.              |           |              |                 |            |
| 10 Me siento capaz de obtener el apoyo de mi familia para continuar con la lactancia.          |           |              |                 |            |

\* Wormald F, Tapia JL. 2016.

## Breast milk production and emotional state in mothers of very low birth weight infants

Francisca Wormald, B.S.<sup>a</sup>, José L. Tapia, M.D.<sup>a</sup>, Angélica Domínguez, B.S.<sup>b</sup>, Paula Cánepa, B.S.<sup>c</sup>, Ángela Miranda, B.S.<sup>a</sup>, Gabriela Torres, M.D.<sup>d</sup>, Diana Rodríguez, M.D.<sup>e</sup>, Leila Acha, M.D.<sup>f</sup>, Rosanna Fonseca, M.D.<sup>g</sup>, Natalia Ovalle, B.S.<sup>h</sup>, M. Luisa Anchorena, B.S.<sup>i</sup>, Max Danner, M.D.<sup>j</sup> and the NEOCOSUR Network

### ABSTRACT

**Introduction.** There is little evidence regarding the influence of emotional variables on breastfeeding among mothers of very low birth weight infants (VLBWIs). The objective of this study was to measure breast milk production (BMP) at two points in time during neonatal hospitalization and its association with anxiety, depression, and breastfeeding self-efficacy levels among mothers of VLBWIs.

**Population and methods.** Prospective, observational, and multicenter study in mothers of VLBWIs (500-1500 g) from 9 NEOCOSUR Network centers. BMP was obtained by measuring the amount extracted by each mother. The STAI scale was used for anxiety, the BDI scale for depression, and the ALMA pilot scale for self-efficacy. They were administered at 14 days of life and at 36 weeks of postmenstrual age. The biosocial characteristics of mothers and neonates were also recorded.

**Results.** A total of 118 mothers participated. Mean BMP was 169 mL (standard deviation [SD]: ±132.4) at 14 days and 285 mL (SD: ±266.9) at 36 weeks, and it was significantly associated with the perception of breastfeeding self-efficacy ( $p < 0.001$ ), which was maintained during hospitalization. There was a lower production trend among mothers with higher depression indices at 14 days of life, but not at 36 weeks. No association was observed between BMP and anxiety. No consistently significant associations were observed with biosocial variables.

**Conclusion.** BMP was positively associated with breastfeeding self-efficacy; no association was observed with anxiety and depression among mothers of VLBWIs.

**Key words:** breastfeeding, preterm newborn infant, self-efficacy, anxiety, depression.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.162>

- a. Department of Neonatology, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile.
- b. Department of Public Health, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile.
- c. Hospital Dr. Sotero del Río, Chile.
- d. Hospital Lagomaggiore, Argentina.
- e. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- f. Hospital Austral, Argentina.
- g. Hospital San Pablo, Paraguay.
- h. Hospital San Borja Arriarán, Chile.
- i. Hospital Fernández, Argentina.
- j. Hospital Gustavo Fricke, Chile.

### E-mail address:

Francisca Wormald, B.S.: [fwormald@gmail.com](mailto:fwormald@gmail.com)

### Funding:

None.

### Conflict of interest:

None.

Received: 6-1-2020

Accepted: 12-14-2020

**To cite:** Wormald F, Tapia JL, Domínguez A, Cánepa P, et al. Breast milk production and emotional state in mothers of very low birth weight infants. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):162-169.

### INTRODUCTION

Breast milk (BM) provides unparalleled benefits to very low birth weight infants (VLBWIs), given that it reduces the probability of severe comorbidities, such as sepsis, necrotizing enterocolitis, retinopathy, and bronchopulmonary dysplasia.<sup>1</sup> In addition, better neurodevelopmental outcomes have been observed in those receiving BM, which also seems to be associated with greater maternal sensitivity.<sup>2,3</sup>

In relation to breastfeeding and maternal emotional state, most studies have been conducted in mothers of term newborn infants (TNBIs). Greater maternal anxiety and postpartum depression have been associated with less successful breastfeeding.<sup>4,5</sup> Mothers of preterm infants face more difficulties at the initiation and continuation of breastfeeding, and perceive more barriers to its success.<sup>6-11</sup> Breastfeeding helps mothers feel a connection with their preterm infant's needs and helps relieve the guilt associated with the preterm birth.<sup>11</sup>

Neonatal intensive care unit (NICU) hospitalization causes considerable stress among mothers,<sup>12</sup> which may increase the presence of state anxiety and depression.<sup>13,14</sup> It can negatively affect breast milk production (BMP) or its continuation, and mothers who are more depressed may have a lower BMP.<sup>15-17</sup> In addition, those who say they "have faith" in their milk have increased motivation to continue providing it.<sup>11</sup>

Bandura defined self-efficacy or perceived self-efficacy as the judgment a person makes about their capabilities and self-confidence, based on which



they may achieve a desired behavior.<sup>18</sup> Self-efficacy is relevant for being a modifiable factor which may lead to more successful breastfeeding. There is currently a breastfeeding self-efficacy scale for mothers of healthy TNBIs,<sup>19</sup> which, in a modified and abridged version, has been used in mothers of hospitalized NBIs, both term and preterm NBIs.<sup>20</sup> To our knowledge, no scale has been exclusively developed for mothers of extremely preterm infants. Several maternal and NBI socioeconomic variables and biodemographic characteristics have been associated with BMP in VLBWIs, without being conclusive.<sup>21</sup>

Globally speaking, few studies have assessed emotional factors and BM, but everything suggests that a maternal positive experience is associated with more successful breastfeeding.<sup>22</sup> The primary objective of this study was to measure BMP in two stages of neonatal hospitalization and its association with anxiety, depression, and breastfeeding self-efficacy levels among mothers of VLBWIs. The secondary objective was to find associations between BMP and biosocial variables.

## POPULATION AND METHODS

This was a prospective, observational, and multicenter study. A total of 9 centers (6 public and 3 private) from the NEOCOSUR Network, a voluntary non-profit association of NICUs from South American countries ([www.neocosur.org](http://www.neocosur.org)), participated in the study. Inclusion criteria for centers were having a breast pumping room in the NICU and providing training on BM extraction techniques to all mothers. Inclusion criteria for mothers were being older than 18 years, NBIs weighing between 500 and 1500 g in stable condition, and having received the fact sheets illustrating breastfeeding benefits and advice (developed for this study).

**Exclusion criteria:** NBIs diagnosed with a genetic condition, mothers who could not provide BM to their children due to biological reasons, mothers with a severe psychiatric diagnosis and/or problematic alcohol and/or drug use. The sample was selected by order of admission (birth of the VLBWI in the corresponding center).

**BMP:** total BM volume produced by the mother, as recorded in the breast pumping room and/or by the nutritionist the day before the assessment. Mothers were categorized into 3 BMP groups: low, medium, and high. BMP was defined as high when the volume was  $\geq 180$  mL/kg/day, the most common recommendation for feeding VLBWIs;<sup>23</sup>

medium production was defined as 50-99 % of that volume, and low production, below 50 %.

The following instruments were used in this study:

- **Beck Depression Inventory (BDI-I).** Developed by Beck et al., in 1961 (BDI-IA).<sup>24</sup> Self-assessment of clinical symptoms of melancholy and intrusive thoughts present in depression. The updated version of the BDI, validated in Spanish, was used.<sup>25</sup>
- **State-Trait Anxiety Inventory (STAI).** Developed by Spielberg et al. in 1970.<sup>26</sup> The scale assessing state anxiety was used;<sup>26</sup> state anxiety was defined as a temporary emotional state characterized by a conscious perception of feelings of tension and apprehension, and an increased activation of the autonomic nervous system. The Spanish adapted version was used.<sup>27</sup>
- **Breastfeeding self-efficacy scale for mothers of hospitalized preterm infants** (*Escala de autoeficacia en lactancia para madres con recién nacidos prematuros hospitalizados [ALMA]*). Self-report questionnaire of maternal perception on breastfeeding self-efficacy in the hospital setting. This scale was developed by 2 authors of this publication for its pilot implementation in this study (see *Annex*). Some of the existing breastfeeding self-efficacy scales were reviewed for its development.<sup>19,28</sup> Experts assessed the scale, which was then administered to 10 mothers of preterm NBIs (PNBIs) to check its applicability, consistency, and the understanding of items. This scale consists of 10 items with a score from 0 (not capable at all) to 3 (completely capable) and no items with reverse scoring. The scoring ranges from 0 (no self-efficacy) to 30 (complete self-efficacy).

## Biosocial and breastfeeding history

NBI history (sex, gestational age [GA] at birth, birth weight, 1- and 5-min Apgar scores). NBI at the time of assessment (weight, respiratory support). Maternal history (mode of delivery, gravidity, antenatal care, hospitalization, age, marital status, education, work situation). BM-related history (use of galactagogues, use of psychotropics).

Data were recorded at 14 days ( $\pm 3$ ) of life of the PNBI and at 36 weeks of postmenstrual age ( $\pm 7$  days) or at discharge. Scales were answered by mothers in the presence of a research team member to clear up possible doubts.

**Ethical considerations:** This study was approved by the Ethics Committee (EC) of each participating site. Mothers signed an informed consent in order to be included in the study.

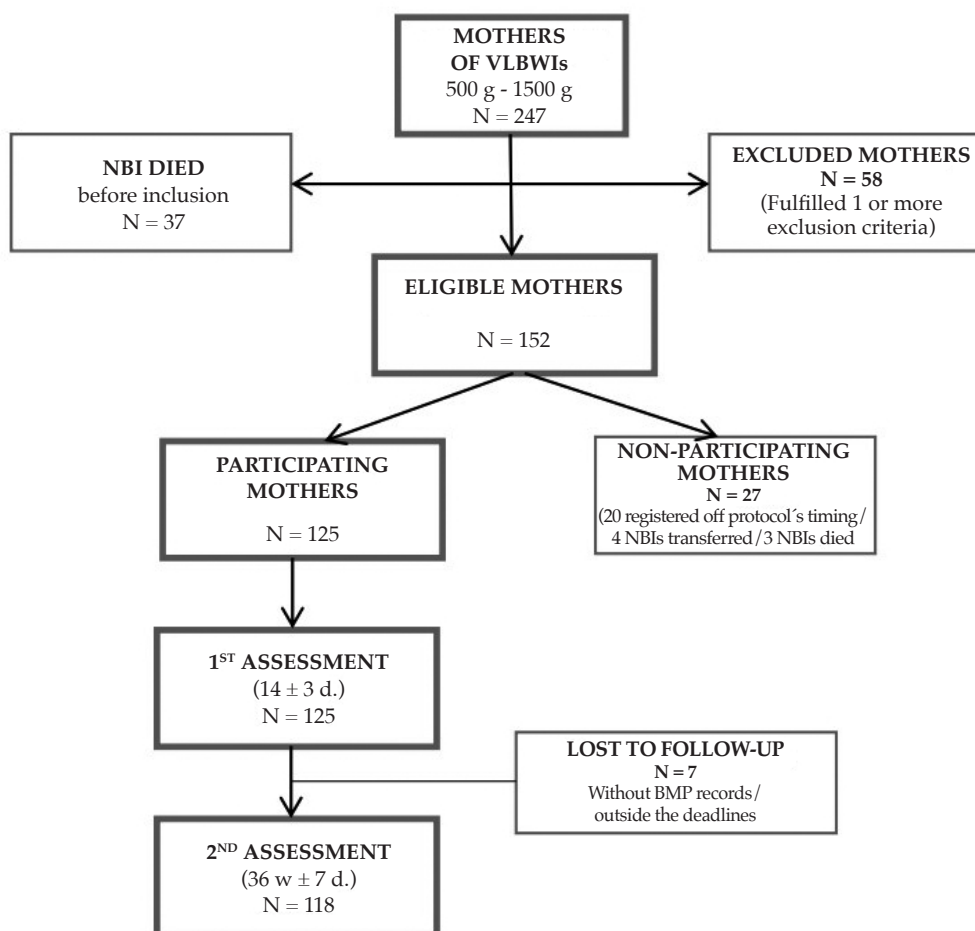
### Statistical analysis

A longitudinal study was planned, with the main event being BMP. A daily production of 188.8 mL was considered in the first measurement, with a minimal difference of 21.15 mL from production in the second measurement, according to data by Parker et al.<sup>29</sup> Considering a 60 mL standard deviation (SD) for the difference and establishing a 0.05 significance and 0.80 power, the sample size was estimated at 65 cases. Given that this was a multicenter study focused on a higher representativity, a sample size of not less than 100 mothers was determined.

The population of mothers and NBIs was described; and mean and SD were reported for numerical variables, and frequency and percentage for categorical variables. The average BMP between both measurements was compared using Student's *t* test for paired samples. BMP as a categorical variable at both points in time was compared using the Kappa statistic with its corresponding *p* value. To compare the average level of anxiety, depression, and self-efficacy based on BMP categories, Kruskal-Wallis non-parametric tests were used so as to then perform pairwise comparisons using the Mann-Whitney test and applying the Bonferroni correction for multiple comparisons.

In addition, in order to assess the combined association of biosocial variables and emotional factors for each point in time separately, a

FIGURE 1. Flow chart



NBI: newborn infant; VLBWI: very low birth weight infant; BMP: breast milk production.

multinomial logistic regression was performed using mixed models. The response variable was BMP in categories. The considered reference value was that of low production. Biosocial variables and emotional factors were included as explanatory variables. Hospitals were considered as a random effect. The odds ratio (OR) with its corresponding 95 % confidence interval (95 % CI) was reported as a measure of effect size. As part of the initial validation of the proposed scale (ALMA), internal reliability was estimated using Cronbach's alpha.

## RESULTS

A total of 118 mothers of VLBWIs assessed between October 2016 and March 2018 were included in the study, with an average of 13 mothers per center (range: 7-31). The study duration was different across centers (average: 8.8 months), mainly due to the time each EC took to grant study approval. *Figure 1* shows the flow chart of mother participation in this study. *Table 1* describes the biosocial characteristics of mothers and NBIs.

The mean BMP  $\pm$  SD at 14 days was  $169 \pm 132.4$  mL, and the median value was 140 mL (range: 0-560 mL). At 36 weeks, the mean BMP was  $285 \pm 266.9$  mL, and the median value was 195 mL (range: 0-1500 mL). The difference in production was  $83.9 \pm 190.7$  mL ( $p < 0.001$ ). A high average BMP at  $14 \pm 3$  days was estimated at  $\geq 211$  mL, and at 36 weeks  $\pm 7$  days, at  $\geq 381$  mL according to the average weight of NBIs (average weight: 1178 g at  $14 \pm 3$  days and 2100 g at 36 weeks  $\pm 7$  days).

TABLE 1. Biosocial characteristics of newborn infants and their mothers ( $n = 118$ )

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| <b>A. Mothers</b>                  |            |
| Age (years); mean (SD)             | 30 (6.9)   |
| Marital status (single); %         | 29.0       |
| Work situation (unemployed); %     | 47.5       |
| Education level ( $> 12$ years); % | 47.0       |
| Primiparous; %                     | 47.0       |
| C-section; %                       | 78.0       |
| Multiple pregnancy; %              | 14.4       |
| <b>B. Newborn infants</b>          |            |
| Birth weight (g); mean (SD)        | 1067 (250) |
| Gestational age (weeks); mean (SD) | 28 (2.4)   |
| Sex (female); %                    | 85.6       |
| 1-min Apgar score $> 3$ ; %        | 85.6       |
| 5-min Apgar score $> 3$ ; %        | 98.0       |

SD: standard deviation.

*Table 2* shows the distribution of women based on their BMP in categories and ranges established according to the criteria defined in methods. When comparing BMP between both measurements, 50.5 % of mothers remained in the same category ( $kappa = 0.238$ ,  $p < 0.001$ ).

The scores of the BDI, STAI and ALMA scales at  $14 \pm 3$  days of life of the NBI and at 36 weeks  $\pm 7$  days and their association with BMP are described (*Figure 2*). In both measurements, a higher score of depressive symptoms among mothers showed a lower BMP, but this trend was not significant. No association was observed between anxiety symptoms and BMP in neither of both measurements. Maternal self-efficacy showed a significant association with an increased BMP in both measurements ( $p < 0.001$ ). Depression and anxiety decreased significantly ( $p < 0.001$ ) throughout neonatal hospitalization.

The combined relation of emotional and biosocial variables on low BMP (reference category), medium BMP or high BMP was assessed (*Table 3*). For the first measurement, no variables distinguished medium and low BMP. A greater perception of self-efficacy ( $p = 0.005$ ) and a higher NBI weight ( $p = 0.018$ ) were associated with high BMP. In the second measurement, a higher self-efficacy score was associated with a greater BMP, both for medium ( $p = 0.005$ ) and high BMP ( $p = 0.002$ ). Male sex was associated with medium BMP ( $p = 0.004$ ), but not with high BMP.

The self-efficacy scale showed high internal reliability. In the first measurement, Cronbach's alpha was 0.857 (0.832 or higher if one of its items was removed), and in the second measurement, 0.902 (0.883 or higher if one item was removed).

## DISCUSSION

Among the studied maternal emotional factors, self-efficacy was the only one which was

TABLE 2. Categories of breast milk production and percentage of mothers according to assessment timing

| Time   | Production (mL/day) | %  |
|--|---------------------|----|
| <b>14 <math>\pm</math> 3 days</b>                    | Low (0-100)         | 42 |
|  | Medium (101-210)    | 31 |
|  | High ( $\geq 211$ ) | 27 |
| <b>36 weeks <math>\pm</math> 7 days or discharge</b> | Low (0-190)         | 52 |
|  | Medium (191-380)    | 20 |
|  | High ( $\geq 381$ ) | 28 |

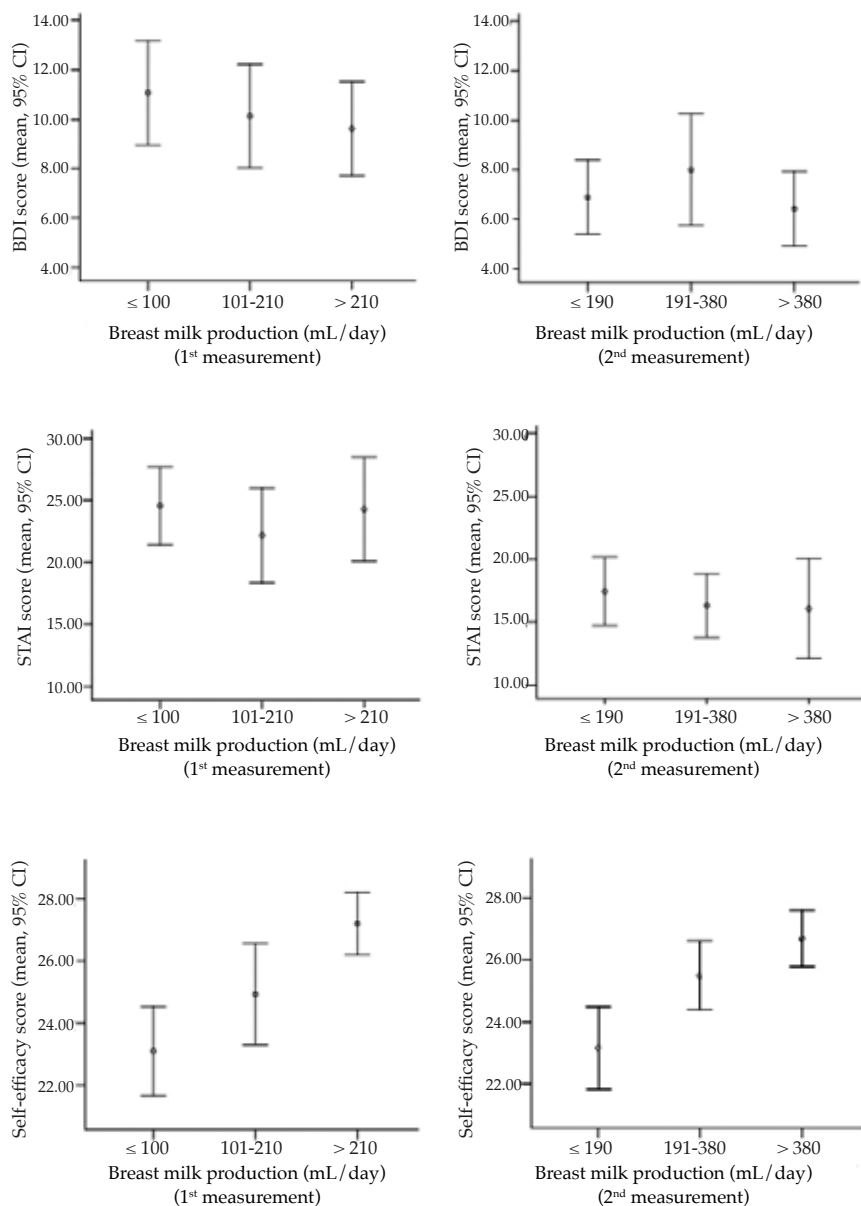
positively associated with BMP in mothers of hospitalized VLBWIs, even when adjusting for biosocial variables.

**Breast milk production and very low birth weight infants**

There is little information about BMP among mothers of VLBWIs. Fewtrell et al., observed an

average BMP of 332 mL with a median value of 245 mL per day among mothers of NBIs < 34 weeks of GA.<sup>30</sup> In addition, they proposed a BMP  $\geq 500$  mL/day as an adequate goal for mothers of VLBWIs. In our study, only 6.3 % of mothers reached that volume at  $14 \pm 3$  days, and 17 % at 36 weeks. Undoubtedly, further studies are required in this area.

FIGURE 2. Association of maternal emotional factors and breast milk production at two points in time during the neonatal hospitalization of very low birth weight infants



CI: confidence interval; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; BDI: Beck Depression Inventory.

Mothers tended to maintain the same BMP category for both measurements. This is consistent with a recent study which points out that continued breastfeeding among mothers of preterm NBIs can be predicted at 14 days after delivery.<sup>31</sup>

### Breast milk production and emotional variables

One of the few studies in VLBWIs found a negative correlation between maternal depression and BMP.<sup>17</sup> In contrast, Furman et al., did not find a correlation between depression and BMP among mothers of VLBWIs.<sup>32</sup> Another study including mothers of term and preterm NBIs observed a higher incidence of negative mood states, such as anxiety, depression, hostility, and dysphoria, among mothers of PNBIs.<sup>33</sup> Nevertheless, they were not correlated with the milk volume produced. These results are consistent with those of our study.

In relation to breastfeeding self-efficacy, studies conducted in TNBIs show that it affects the initiation and duration of breastfeeding,<sup>34</sup> and that it is a modifiable factor that can be targeted to improve BMP in late PNBIs.<sup>35</sup> A qualitative study conducted in 19 mothers of PNBIs concluded that developing self-efficacy together with behavior change techniques improves maternal confidence in order to achieve a higher BMP.<sup>36</sup> This is consistent with our results and helps to keep the emphasis on what has been described as the best practices for initiating, establishing, and maintaining BMP in the NICU setting.<sup>37</sup>

### Breast milk production and biosocial variables

Even if BM has a very important cost-benefit for VLBWIs, there is not a great deal of information regarding biosocial variables that may affect BMP. Our study did not observe a continuous and direct incidence of studied biosocial variables on BMP. At

TABLE 3. Multinomial logistic regression for breast milk production in very low birth weight infants

|                              |                               | 1 <sup>st</sup> measurement |                    |              | 2 <sup>nd</sup> measurement |                    |              |
|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------|-----------------------------|--------------------|--------------|
|                              |                               | OR                          | 95% CI             | p value      | OR                          | 95% CI             | p value      |
| <b>Medium BM production*</b> | Birth weight (every 100 g)    | 1.21                        | (0.87-1.67)        | 0.265        | 0.87                        | (0.62-1.22)        | 0.424        |
|                              | GA (weeks)                    | 0.90                        | (0.62-1.30)        | 0.567        | 0.91                        | (0.61-1.36)        | 0.650        |
|                              | Apgar at 1 min                | 0.88                        | (0.56-1.40)        | 0.598        | 1.02                        | (0.64-1.64)        | 0.936        |
|                              | Apgar at 5 min                | 1.79                        | (0.75-4.27)        | 0.190        | 1.27                        | (0.59-2.70)        | 0.544        |
|                              | Male sex                      | 0.83                        | (0.23-3.06)        | 0.782        | <b>10.8</b>                 | <b>(0.09-54.9)</b> | <b>0.004</b> |
|                              | Singleton pregnancy           | 6.27                        | (0.58-67.8)        | 0.130        | 2.28                        | (0.44-18.9)        | 0.447        |
|                              | Maternal age (years)          | 0.93                        | (0.83-1.05)        | 0.240        | 0.93                        | (0.83-1.04)        | 0.189        |
|                              | Maternal education > 12 years | 1.07                        | (0.23-4.92)        | 0.930        | 1.91                        | (0.52-7.92)        | 0.372        |
|                              | Primiparous                   | 1.62                        | (0.37-7.19)        | 0.522        | 0.29                        | (0.06-1.42)        | 0.126        |
|                              | Use of galactagogues          | 0.28                        | (0.05-1.71)        | 0.170        | 0.89                        | (0.22-3.63)        | 0.866        |
|                              | STAI**                        | 1.04                        | (0.95-1.12)        | 0.395        | 0.99                        | (0.91-1.10)        | 0.975        |
|                              | BDI**                         | 0.90                        | (0.79-1.03)        | 0.129        | 1.13                        | (0.97-1.32)        | 0.111        |
|                              | Self-efficacy**               | 1.07                        | (0.92-1.24)        | 0.364        | <b>1.23</b>                 | <b>(1.02-1.50)</b> | <b>0.033</b> |
| <b>High BM production*</b>   | Birth weight (every 100 g)    | <b>1.56</b>                 | <b>(1.08-2.26)</b> | <b>0.018</b> | 1.04                        | (0.78-1.40)        | 0.769        |
|                              | GA (weeks)                    | 0.96                        | (0.66-1.38)        | 0.808        | 1.01                        | (0.70-1.44)        | 0.984        |
|                              | Apgar at 1 min                | 0.95                        | (0.58-1.57)        | 0.844        | 0.90                        | (0.58-1.40)        | 0.639        |
|                              | Apgar at 5 min                | 0.77                        | (0.30-1.97)        | 0.586        | 1.03                        | (0.53-1.99)        | 0.937        |
|                              | Male sex                      | 2.62                        | (0.59-11.6)        | 0.205        | 1.20                        | (0.83-4.25)        | 0.776        |
|                              | Singleton pregnancy           | 0.27                        | (0.04-1.76)        | 0.172        | 0.95                        | (1.06-5.26)        | 0.949        |
|                              | Maternal age (years)          | 0.94                        | (0.82-1.06)        | 0.305        | 0.93                        | (0.84-1.04)        | 0.222        |
|                              | Maternal education > 12 years | 0.81                        | (0.19-3.51)        | 0.774        | 2.36                        | (0.42-9.50)        | 0.227        |
|                              | Primiparous                   | 0.91                        | (0.17-4.94)        | 0.914        | 0.38                        | (0.08-1.86)        | 0.235        |
|                              | Use of galactagogues          | 0.41                        | (0.05-3.17)        | 0.392        | 0.26                        | (0.06-1.24)        | 0.092        |
|                              | STAI**                        | 1.07                        | (0.98-1.17)        | 0.142        | 1.02                        | (0.94-1.11)        | 0.594        |
|                              | BDI**                         | 0.93                        | (0.80-1.07)        | 0.318        | 1.12                        | (0.97-1.29)        | 0.117        |
|                              | Self-efficacy**               | <b>1.38</b>                 | <b>(1.10-1.72)</b> | <b>0.005</b> | <b>1.46</b>                 | <b>(1.15-1.85)</b> | <b>0.002</b> |

\* The reference category is low breast milk production:  $\leq 100$  mL/day for the first measurement and  $\leq 190$  mL/day for the second measurement. Medium breast milk production: 101-210 mL/day for the first measurement and 191-380 mL/day for the second measurement. High breast milk production:  $> 210$  mL/day for the first measurement and  $> 380$  mL/day for the second measurement.

\*\* For each point in time, the instrument's corresponding measurement was considered.

GA: gestational age; BM: breast milk; OR: odds ratio; CI: confidence interval; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; BDI: Beck Depression Inventory.

36 weeks, male sex and, at 14 days, a higher birth weight were associated with a higher BMP. Studies in mothers of PNBIs have associated BMP with maternal education and age, respiratory distress, Apgar score, sex, race, GA, late-onset sepsis, and household income, among others.<sup>38,39</sup>

Our study did not find a significant association between the use of galactagogues and BMP. A recent review on the use of galactagogues in mothers of PNBIs concluded that their usefulness was limited and were only recommended for the initial phase of breastfeeding.<sup>40</sup>

One of the limitations of our study is that mothers were only assessed at two points in time during neonatal hospitalization and no follow-up was done after discharge. In addition, a self-efficacy pilot scale that had not been validated yet was used. Nevertheless, given that the scale consists of only 10 items, it was easy to administer and comprehensible to mothers in the hospitalization setting. Moreover, it showed high internal reliability.

In relation to the strengths of this study, it is worth noting its multicenter nature and consistent results. Furthermore, it included a higher number of mothers compared to similar studies and contributed to a relatively unexplored area of research. Our findings call for training and empowering mothers to provide their own milk to their children and should be part of the knowledge of the health care team accompanying VLBWIs and their families.

## CONCLUSION

BMP was positively associated with breastfeeding self-efficacy, and no significant association was observed with anxiety and depression among mothers of VLBWIs. ■

## Acknowledgments

We would like to thank everyone who has collaborated in this study and the NEOCOSUR Neonatal Network.

## REFERENCES

1. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, et al. A Systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients*. 2018; 10(6):707.
2. Belfort MB, Anderson PJ, Nowak VA, Lee KJ, et al. Breast milk feeding, brain development, and neurocognitive outcomes: a 7-year longitudinal study in infants born at less than 30 weeks' gestation. *J Pediatr*. 2016; 177:133-9.e1.
3. Britton JR, Britton HL, Gronwaldt V. Breastfeeding, sensitivity, and attachment. *Pediatrics*. 2006; 118(5):e1436-43.
4. Adedinsowo DA, Fleming AS, Steiner M, Meaney MJ, et al. Maternal anxiety and breastfeeding: findings from the mavan (maternal adversity, vulnerability and neurodevelopment) study. *J Hum Lact*. 2014; 30(1):102-9.
5. Figueiredo B, Dias CC, Brandão S, Canário C, et al. Breastfeeding and postpartum depression: state of the art review. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89(4):332-8.
6. Hoban R, Bigger H, Patel AL, Rossman B, et al. Goals for human milk feeding in mothers of very low birth weight infants: How do goals change and are they achieved during the NICU hospitalization? *Breastfeed Med*. 2015; 10(6):305-11.
7. Hurst N, Engebretson J, Mahoney JS. Providing mother's own milk in the context of the NICU: a paradoxical experience. *J Hum Lact*. 2013; 29(3):366-73.
8. Palmquist AEL, Holdren SM, Fair CD. "It was all taken away": Lactation, embodiment, and resistance among mothers caring for their very-low-birth-weight infants in the neonatal intensive care unit. *Soc Sci Med*. 2020; 244:112648.
9. Rodrigues C, Teixeira R, Fonseca MJ, Zeitlin J, et al. Prevalence and duration of breast milk feeding in very preterm infants: A 3-year follow-up study and a systematic literature review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018; 32(3):237-46.
10. Riley B, Schoeny M, Rogers L, Asioud IV, et al. Barriers to human milk feeding at discharge of very low-birthweight infants: evaluation of neighborhood structural factors. *Breastfeed Med*. 2016; 11(7):335-42.
11. Rossman B, Kratovil AL, Greene MM, Engstrom JL, et al. "I have faith in my milk": the meaning of milk for mothers of very low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *J Hum Lact*. 2013; 29(3):359-65.
12. Wormald F, Tapia JL, Torres MG, Cánepa P, et al. Estrés en padres de recién nacidos prematuros de muy bajo peso hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales. Estudio multicéntrico. *Arch Arg Pediatr*. 2015; 113(4):303-9.
13. Alkozei A, McMahan E, Lahav A. Stress levels and depressive symptoms in NICU mothers in the early postpartum period. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; 27(17):1738-43.
14. Ruiz AL, Ceriani Cernadas JM, Cravedi V, Rodríguez D. Estrés y depresión en madres de prematuros: un programa de intervención. *Arch Argent Pediatr*. 2005; 103(1):36-45.
15. Zanardo V, Gambina I, Begley C, Litta P, et al. Psychological distress and early lactation performance in mothers of late preterm infants. *Early Hum Dev*. 2011; 87(4):321-3.
16. Meier PP, Furman LM, Degenhardt M. Increased lactation risk for late preterm infants and others: evidence and management strategies to protect breastfeeding. *J Midwifery Womens Health*. 2007; 52(6):579-87.
17. Lau C, Hurst NM, Smith EO, Schanler RJ. Ethnic/racial diversity, maternal stress, lactation and very low birthweight infants. *J Perinatol*. 2007; 27(7):399-408.
18. Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev*. 1997; 84(2):191-215.
19. Dennis CL, Faux S. Development and psychometric testing of the Breastfeeding Self-Efficacy Scale. *Res Nurs Health*. 1999; 22(5):399-409.
20. Wheeler BJ, Dennis CL. Psychometric testing of the modified breastfeeding self-efficacy scale (short form) among mothers of ill or preterm infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2013; 42(1):70-80.
21. Flacking R, Wallin L, Ewald U. Perinatal and socioeconomic determinants of breastfeeding duration in very preterm infants. *Acta Paediatr*. 2007; 96(8):1126-30.
22. Wouk K, Tucker C, Pence BW, Meltzer-Brody S, et al. Positive emotions during infant feeding and breastfeeding outcomes. *J Hum Lact*. 2020; 36(1):157-67.
23. Abiramalatha T, Thomas N, Gupta V, Viswanathan A, et al. High versus standard volume enteral feeds to promote growth in preterm or low birth weight infants. *Cochrane*

- Database Syst Rev.* 2017; 9(9):CD012413.
24. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, et al. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961; 4:561-71.
  25. Valdés C, Morales-Reyes I, Pérez JC, Medellín A, et al. Propiedades psicométricas del inventario de depresión de Beck IA para la población chilena. *Rev Med Chil.* 2017; 145(8):1005-12.
  26. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, et al. Manual for the State/Trait Anxiety Inventory (Form Y). Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press; 1983.
  27. Spielberg CD, Gorsuch RL, Lushene RE. STAI, Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. Madrid: TEA Ediciones; 1982.
  28. Hill PD, Humenick SS. Development of the H&H Lactation Scale. *Nurs Res.* 1996; 45(3):136-40.
  29. Parker LA, Sullivan S, Krueger C, Kelechi T, et al. Effect of early breast milk expression on milk volume and timing of lactogenesis stage II among mothers of very low birth weight infants: a pilot study. *J Perinatol.* 2012; 32(3):205-9.
  30. Fewtrell MS, Kennedy K, Ahluwalia JS, Nicholl R, et al. Predictors of expressed breast milk volume in mothers expressing milk for their preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016; 101(6):F502-6.
  31. Hoban R, Bigger H, Schoeny M, Engstrom J, et al. Milk volume at 2 weeks predicts mother's own milk feeding at neonatal intensive care unit discharge for very low birthweight infants. *Breastfeed Med.* 2018; 13(2):135-41.
  32. Furman L, Minich N, Hack M. Correlates of lactation in mothers of very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2002; 109(4):e57.
  33. Hill PD, Aldag JC, Demirtas H, Zinaman M, et al. Mood states and milk output in lactating mothers of preterm and term infants. *J Hum Lact.* 2006; 22(3):305-14.
  34. Brockway M, Benzies K, Carr E, Aziz K. Breastfeeding self-efficacy and breastmilk feeding for moderate and late preterm infants in the Family Integrated Care trial: a mixed methods protocol. *Int Breastfeed J.* 2018; 13:29.
  35. Brockway M, Benzies K, Hayden KA. Interventions to improve breastfeeding self-efficacy and resultant breastfeeding rates: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Lact.* 2017; 33(3):486-99.
  36. Swanson V, Nicol H, McInnes R, Cheyne H, et al. Developing maternal self-efficacy for feeding preterm babies in the neonatal unit. *Qual Health Res.* 2012; 22(10):1369-82.
  37. Meier PP, Johnson TJ, Patel AL, Rossman B. Evidence-based methods that promote human milk feeding of preterm infants: an expert review. *Clin Perinatol.* 2017; 44(1):1-22.
  38. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, et al. Maternal and infant characteristics associated with human milk feeding in very low birth weight infants. *J Hum Lact.* 2009; 25(4):412-9.
  39. Romaine A, Clark RH, Davis BR, Hendershot K, et al. Predictors of prolonged breast milk provision to very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2018; 202:23-30.
  40. Asztalos EV. Supporting mothers of very preterm infants and breast milk production: a review of the role of galactogogues. *Nutrients.* 2018; 10(5):600.

ANNEX

**ALMA: Breastfeeding self-efficacy scale for mothers of hospitalized preterm infants\***

Self-efficacy refers to how capable people feel of achieving certain results. The objective of this scale is to find out how capable you feel about the breastfeeding of your preterm infant in the neonatal hospitalization setting. We invite you to answer this questionnaire by scoring from 0 to 3 as appropriate.

| ITEM   | Not at all<br>0 | Somewhat<br>1 | Enough<br>2 | Very<br>3 |
|--|-----------------|---------------|-------------|-----------|
| 1 I feel capable of producing the milk my baby needs.                                      |                 |               |             |           |
| 2 I feel capable of identifying when my baby needs to be fed.                              |                 |               |             |           |
| 3 I feel capable of solving the difficulties that arise in relation to breastfeeding.      |                 |               |             |           |
| 4 I feel capable of persisting in breast milk extraction for my baby.                      |                 |               |             |           |
| 5 I feel capable of staying motivated about breastfeeding.                                 |                 |               |             |           |
| 6 I feel capable of devoting the necessary time to extract milk and/or breastfeed my baby. |                 |               |             |           |
| 7 I feel capable of experiencing gratification during breastfeeding.                       |                 |               |             |           |
| 8 I feel capable of switching from pumping milk to directly breastfeeding my baby.         |                 |               |             |           |
| 9 I feel capable of continuing breastfeeding for an extended period of time.               |                 |               |             |           |
| 10 I feel capable of receiving my family's support to continue with breastfeeding.         |                 |               |             |           |

\* Wormald F, Tapia JL. 2016.



# Impacto psicológico del aislamiento por COVID-19 en jóvenes de San Carlos de Bariloche, Argentina: la mirada de los padres

## *Psychological impact of COVID-19 lockdown in children and adolescents from San Carlos de Bariloche, Argentina: Parents' perspective*

Dr. Diego Schnaiderman<sup>a</sup>, Dra. Mariana Bailac<sup>a</sup>, Lic. Laura Borak<sup>a</sup>, Dra. Haydeé Comar<sup>a,b</sup>, Dra. Ana Eisner<sup>a</sup>, Dra. Alejandra Ferrari<sup>a</sup>, Dra. Gabriela Giannini<sup>a</sup>, Dr. Fernando Risso<sup>a</sup>, Lic. Carolina Vetere<sup>a</sup> y Dra. Gilda Garibotti<sup>c</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Los jóvenes no fueron muy afectados desde el punto de vista infeccioso por la pandemia de COVID-19. Sin embargo, las medidas de aislamiento social modificaron de manera profunda su estilo de vida, y se cree que esto los afecta psicológicamente. El objetivo fue evaluar el impacto del aislamiento por COVID-19 en la salud emocional de jóvenes en escolaridad primaria o secundaria.

**Población y métodos.** Participaron del estudio padres de jóvenes de San Carlos de Bariloche. Se evaluó la percepción del adulto sobre el impacto emocional y de comportamiento del aislamiento sobre el joven, cambio de hábitos de sueño, uso de pantallas, actividades deportivas y alimentación y de asistencia a consulta médica.

**Resultados.** Se incluyeron 267 padres. El 96,3 % observó cambios emocionales y de comportamiento. Los más frecuentes fueron que estaban más aburridos (el 76,8 %), irritables (el 59,2 %), desganados (el 56,9 %) y enojados (el 54,7 %). Se observó que se levantaban y acostaban más tarde y dormían 30 minutos más. Además, el uso de pantallas por esparcimiento aumentó 3 horas durante los días hábiles. El tiempo dedicado a la actividad física no varió, pero sí cambió el tipo de actividades: la natación y los deportes de equipo fueron reemplazados por ciclismo, caminatas y esquí.

**Conclusiones.** El aislamiento por COVID-19 impactó sobre la salud emocional y los hábitos de los jóvenes. El aburrimiento, la irritabilidad y el desgano estuvieron más presentes durante el aislamiento. La posibilidad de realizar actividades al aire libre permitió que continuaran practicando deportes.

**Palabras clave:** aislamiento social, niño, adolescente, COVID-19, impacto psicosocial.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.170>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.170>

- Consultorio Pediátrico Melipal, San Carlos de Bariloche, Argentina.
- Universidad Nacional del Comahue, San Carlos de Bariloche, Argentina.
- Departamento de Estadística, Universidad Nacional del Comahue, San Carlos de Bariloche, Argentina.

**Correspondencia:**  
Dr. Diego Schnaiderman:  
diego@cpmbariloche.com.ar

**Financiamiento:**  
El estudio fue parcialmente financiado por la Universidad Nacional del Comahue. Subsidio de la Secretaría de Investigación B223.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-10-2020  
Aceptado: 17-12-2020

**Cómo citar:** Schnaiderman D, Bailac M, Borak L, Comar H, et al. Impacto psicológico del aislamiento por COVID-19 en jóvenes de San Carlos de Bariloche, Argentina: la mirada de los padres. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):170-176.

### INTRODUCCIÓN

Los desastres pandémicos son parte de nuestra historia. La gripe española es considerada una de las mayores tragedias del siglo xx. Infectó a una de cada tres personas del planeta y mató entre 50 y 100 millones, que representaron entre el 2,5 % y el 5 % de la población mundial de entonces.<sup>1</sup>

El aislamiento como respuesta a una pandemia sumado a la consecuente inestabilidad económica afectan la salud mental de la población.<sup>2</sup> Los jóvenes no son especialmente afectados desde el punto de vista infeccioso por la enfermedad del coronavirus 2019 (*coronavirus disease 19; COVID-19*, por sus siglas en inglés) y presentan tasas de morbimortalidad bajas. Esto hizo que quedaran relegados de las preocupaciones de los responsables de la gestión de esta crisis. Sin embargo, el aislamiento modifica profundamente su estilo de vida, que es uno de los determinantes de la salud.<sup>3-5</sup>

Más aún, en muchas partes del mundo, se interrumpieron las clases presenciales como manera de control de la pandemia. La escala global y la prolongación de esta interrupción no tienen antecedentes y podrían afectar el derecho a la educación.<sup>5</sup> Para los jóvenes, la escuela no es solo un centro educativo, sino también el lugar donde interactúan con sus pares. Las escuelas, además, desempeñan un papel en la promoción de

la higiene personal, actividad física, comida saludable y hábitos corporales.<sup>5</sup> Incluso un cierre de corto plazo de instituciones educativas puede perjudicar la salud física y mental de los jóvenes, y afectar la sensación de normalidad que las escuelas proporcionan. Obesidad infantil, reducción de la actividad física, patrones de sueño irregulares, dieta desfavorable, sedentarismo y más tiempo de pantalla (teléfono celular, televisión y computadora) pueden ser resultado del aislamiento.<sup>6,7</sup>

La COVID-19 comenzó en Asia; migró a Europa y luego a América. El Gobierno argentino trató de retrasar su llegada y propagación, implementando medidas tempranas de aislamiento. En San Carlos de Bariloche, las clases presenciales fueron interrumpidas en marzo de 2020 y no se retomaron. Entre marzo y mayo, el aislamiento fue total. A partir de junio, se autorizaron las caminatas y salidas en bicicleta en el barrio y, en julio, se habilitó el centro de esquí y comenzaron a funcionar bares y restaurantes. Las reuniones sociales en casas están prohibidas desde el inicio del aislamiento.

Es importante conocer cómo viven el aislamiento los jóvenes para tomar acciones para mitigar los efectos sobre su salud psicofísica.<sup>8</sup> El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto del aislamiento por COVID-19 en la salud emocional y en los hábitos de jóvenes en escolaridad primaria o secundaria.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

### Población

Jóvenes de 5 a 19 años de San Carlos de Bariloche que tenían obra social o prepaga. De acuerdo con proyecciones del censo de 2010 a 2020, la población de San Carlos de Bariloche de 5 a 19 años era de, aproximadamente, 32 150; de estos, el 63 % tenían obra social o prepaga.<sup>9-11</sup>

### Diseño del estudio

Estudio prospectivo, descriptivo y transversal.

#### Muestra

Participaron del estudio la madre o el padre de jóvenes en escolaridad primaria o secundaria de San Carlos de Bariloche.

#### Recolección de datos

El estudio se difundió a través de redes sociales, medios de difusión y WhatsApp. Consistió en una encuesta autoadministrada, en línea. La recolección de datos se realizó durante septiembre y octubre de 2020.

## VARIABLES

Sociodemográficas del menor y de sus padres. Percepción del adulto sobre el impacto emocional y de comportamiento del aislamiento sobre el joven. Se utilizó el cuestionario desarrollado por Orgilés y colaboradores.<sup>12</sup> Este consideraba 31 síntomas, de los que se evaluaba si ocurrían mucho menos, bastante menos, sin cambios, bastante más o mucho más que antes del aislamiento. Hábitos previos al aislamiento y durante este: tipo de escolaridad, horario de levantarse y acostarse, uso de pantallas, actividades deportivas y alimentación. Completitud del cronograma de vacunación y patrones de asistencia al médico durante el aislamiento. Actividades fuera del hogar desarrolladas durante los primeros 5 meses del aislamiento.

## Análisis estadístico

Se utilizaron métodos descriptivos (mediana y rango para variables cuantitativas y porcentajes para categóricas) para evaluar las características sociodemográficas. Se calculó el porcentaje de padres que percibían algún cambio emocional en sus hijos y, para cada síntoma, se calculó el porcentaje de padres que percibían que ocurría bastante más o mucho más durante el aislamiento que previamente. Estos porcentajes se calcularon para todos juntos y separadamente para jóvenes de hasta 12 años y para mayores de 12 años.

Se evaluó el horario de dormirse y levantarse utilizando la mediana y el rango. Se comparó el tiempo de dormir, del uso de pantalla y de actividad física previo al aislamiento y durante este, utilizando la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas.

Los hábitos alimentarios, vacunación, asistencia al médico y actividades fuera del hogar durante el aislamiento se resumieron utilizando métodos descriptivos. Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el paquete estadístico R.<sup>13</sup>

## Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue aprobado por la Comisión Provincial de Evaluación de Proyectos de Investigación en Salud Humana, Ministerio de Salud de la Provincia de Río Negro, Resolución 5196. Los participantes brindaron su consentimiento informado en línea antes de completar el cuestionario.

## RESULTADOS

Participaron del estudio 267 padres. La media de la edad de los jóvenes fue 11,1 años (rango: de 6,2 a 18,1). La *Tabla 1* muestra las características sociodemográficas. El nivel educativo de los padres fue alto: el 67,0 % de las madres y el 55,4 % de los padres habían completado estudios terciarios o universitarios. Respecto al empleo, el 3,4 % de las madres y el 3,0 % de los padres indicaron haber perdido el trabajo durante el aislamiento por COVID-19.

TABLA 1. Características sociodemográficas (N = 267)

| Características   | N   | %     |
|---|-----|-------|
| Género femenino.  | 141 | 52,8  |
| Vive con la madre.  | 267 | 100,0 |
| Vive con el padre y/u otros adultos.  | 242 | 90,6  |
| Vive con hermanos y/u otros menores.  | 203 | 76,0  |
| Cobertura médica  |     |       |
| No posee.   | 6   | 2,2   |
| Obra social.  | 113 | 42,3  |
| Prepaga.  | 148 | 55,4  |
| Nivel educativo de la madre   |     |       |
| Secundario incompleto.  | 0   | 0     |
| Secundario completo.  | 21  | 7,9   |
| Terciario o universitario incompleto.   | 66  | 24,7  |
| Terciario o universitario completo.   | 179 | 67,0  |
| Sin respuesta.  | 1   | 0,4   |
| Nivel educativo del padre   |     |       |
| Secundario incompleto.  | 10  | 3,7   |
| Secundario completo.  | 39  | 14,6  |
| Terciario o universitario incompleto.   | 66  | 24,7  |
| Terciario o universitario completo.   | 148 | 55,4  |
| Sin respuesta.  | 4   | 1,5   |
| Situación laboral de la madre   |     |       |
| Trabajadora independiente.  | 89  | 33,3  |
| Media jornada.  | 46  | 17,2  |
| Jornada completa.   | 88  | 33,0  |
| Desempleada (busca trabajo).  | 3   | 1,1   |
| Perdió el trabajo por la COVID-19.  | 9   | 3,4   |
| Otro.   | 31  | 11,6  |
| Sin respuesta.  | 1   | 0,4   |
| Situación laboral del padre   |     |       |
| Trabajador independiente.   | 85  | 31,8  |
| Media jornada.  | 13  | 4,9   |
| Jornada completa.   | 135 | 50,6  |
| Desempleado (busca trabajo).  | 3   | 1,1   |
| Perdió el trabajo por la COVID-19.  | 8   | 3,0   |
| Otro.   | 20  | 7,5   |
| Sin respuesta.  | 3   | 1,1   |
| Situación respecto de la COVID-19 de la madre o del padre   |     |       |
| Pertenece a un grupo de riesgo.   | 30  | 11,2  |
| Vive con personas que pertenecen a un grupo de riesgo.  | 17  | 6,4   |
| Tiene familiares o amigos que pertenecen a un grupo de riesgo, pero no viven con el menor y su familia. | 191 | 71,5  |
| No conoce a nadie que pertenezca a un grupo de riesgo.  | 29  | 10,9  |

## Percepción parental de cambios emocionales y de comportamiento

El 96,3 % de los participantes observó en sus hijos cambios emocionales y de comportamiento durante el aislamiento por COVID-19. Los cambios más frecuentes (presentes en, al menos, el 50 % de los participantes) fueron que los jóvenes estaban más aburridos, irritables, desganados, enojados, ansiosos, discutían más con el resto de la familia, tenían más dificultad para concentrarse y estaban más frustrados. El aburrimiento fue percibido como el síntoma más frecuente tanto en niños de hasta 12 años como en adolescentes de más de 12 años. La segunda percepción más frecuente en los más pequeños fue que estaban más enojados, mientras que, para los más grandes, fue el desganado (*Tabla 2*).

## Hábitos previos al aislamiento y durante este

El 57,7 % de los jóvenes concurrían al colegio doble turno, y el 30,3 %, al turno mañana. La *Tabla 3* resume los hábitos previos al aislamiento por COVID-19 y durante este. La mediana del horario de levantarse pasó de las 7:10 a las 9:00 horas, y la de la hora de acostarse pasó de las 22 a las 23 horas. La mediana del tiempo que dormían los días hábiles aumentó 30 minutos ( $p < 0,0001$ ), y la del tiempo frente a las pantallas por entretenimiento los días hábiles aumentó 3 horas ( $p < 0,0001$ ) y, durante los días feriados, si bien las medianas fueron iguales, la diferencia en las distribuciones fue significativa ( $p < 0,0001$ ). La diferencia en el tiempo de práctica de actividades deportivas no varió ( $p = 0,1886$ ).

Las principales actividades deportivas extracurriculares antes del aislamiento eran natación (el 24,7 %), deportes de equipo –fútbol, rugby, handball, básquet y hockey (el 26,2 %)– y gimnasia de distintos tipos (el 15,0 %), mientras que, durante el aislamiento, eran ciclismo (el 33,0 %), caminatas (el 22,5 %) y esquí (el 17,6 %).

El 56,9 % de los participantes reportaron cambios en la alimentación de los jóvenes; el 61,7 % indicaron una alimentación más saludable, y el 22,6 %, más comida rápida durante el aislamiento. El 59,2 % de los jóvenes participaban en la elaboración de los alimentos, y el 62,5 % estaban pendientes de su cantidad y calidad.

El 97,4 % de los jóvenes tenían las vacunas al día, pero el 30,7 % manifestaron no haber llevado al hijo al médico en circunstancias en que, si no hubiese sido por la pandemia, lo hubiese llevado. La *Tabla 4* muestra las actividades fuera

del hogar desarrolladas por los jóvenes durante los primeros 5 meses de aislamiento por COVID-19. Al inicio, el 79,0 % de los jóvenes no desarrollaban ninguna actividad fuera del hogar, mientras que, en agosto, solo el 7,5 % no lo hacían. Respecto de

las actividades al aire libre, pasaron del 22,1 % de los jóvenes en abril al 74,2 % en agosto. Las visitas a amigos y familiares, hacer compras y concurrir a confiterías o restaurantes experimentaron paulatino incremento a lo largo de los meses de aislamiento.

TABLA 2. Percepción parental del impacto emocional y de comportamiento del aislamiento por COVID-19 sobre el joven (N = 267). Emociones y comportamientos que los participantes perciben que los jóvenes tienen más que antes del aislamiento: total de participantes (N = 267), padres de jóvenes hasta 12 años (N = 161) y padres de jóvenes mayores de 12 años (N = 106)

| El niño...  | Total |      | Hasta 12 años |      | Más de 12 años |      |
|---|-------|------|---------------|------|----------------|------|
|   | n     | %    | n             | %    | n              | %    |
| Está preocupado.  | 107   | 40,1 | 66            | 41,0 | 41             | 38,7 |
| Está inquieto.  | 125   | 46,8 | 90            | 55,9 | 35             | 33,0 |
| Está ansioso.   | 145   | 54,3 | 93            | 57,8 | 52             | 49,1 |
| Está triste.  | 114   | 42,7 | 65            | 40,4 | 49             | 46,2 |
| Tiene pesadillas.                                       | 40    | 15,0 | 32            | 19,9 | 8              | 7,5  |
| Está desganado.   | 152   | 56,9 | 81            | 50,3 | 71             | 67,0 |
| Se siente solo.   | 119   | 44,6 | 77            | 47,8 | 42             | 39,6 |
| Tiene despertares frecuentes.                           | 41    | 15,4 | 30            | 18,6 | 11             | 10,4 |
| Duerme poco.  | 36    | 13,5 | 15            | 9,3  | 21             | 19,8 |
| Se muestra muy indeciso.                                | 74    | 27,7 | 43            | 26,7 | 31             | 29,2 |
| Está intranquilo.                                       | 86    | 32,2 | 56            | 34,8 | 30             | 28,3 |
| Está nervioso.  | 100   | 37,5 | 64            | 39,8 | 36             | 34,0 |
| Tiene miedo a dormir solo.                              | 53    | 19,9 | 49            | 30,4 | 4              | 3,8  |
| Discute con el resto de la familia.                     | 145   | 54,3 | 86            | 53,4 | 59             | 55,7 |
| Está muy callado.                                       | 36    | 13,5 | 11            | 6,8  | 25             | 23,6 |
| Llora con facilidad.                                    | 93    | 34,8 | 66            | 41,0 | 27             | 25,5 |
| Está enojado.   | 146   | 54,7 | 93            | 57,8 | 53             | 50,0 |
| Pregunta por la muerte.                                 | 49    | 18,4 | 39            | 24,2 | 10             | 9,4  |
| Se siente frustrado.                                    | 134   | 50,2 | 77            | 47,8 | 57             | 53,8 |
| Está aburrido.  | 205   | 76,8 | 126           | 78,3 | 79             | 74,5 |
| Está irritable.   | 158   | 59,2 | 91            | 56,5 | 67             | 63,2 |
| Le cuesta dormir.                                       | 83    | 31,1 | 50            | 31,1 | 33             | 31,1 |
| No tiene apetito.                                       | 25    | 9,4  | 16            | 9,9  | 9              | 8,5  |
| Se alarma con facilidad.                                | 57    | 21,3 | 41            | 25,5 | 16             | 15,1 |
| Le cuesta concentrarse.                                 | 138   | 51,7 | 84            | 52,2 | 54             | 50,9 |
| Tiene miedo a la infección por COVID-19.                | 75    | 28,1 | 50            | 31,1 | 25             | 23,6 |
| Está muy pendiente de los adultos.                      | 106   | 39,7 | 77            | 47,8 | 29             | 27,4 |
| Tiene quejas físicas (dolor de cabeza, estómago, etc.). | 53    | 19,9 | 33            | 20,5 | 20             | 18,9 |
| Tiene problemas de comportamiento.                      | 53    | 19,9 | 38            | 23,6 | 15             | 14,2 |
| Come mucho.   | 90    | 33,7 | 55            | 34,2 | 35             | 33,0 |
| Se preocupa cuando alguno de los adultos sale de casa.  | 63    | 23,6 | 44            | 27,3 | 19             | 17,9 |

TABLA 3. Hábitos previos al aislamiento y durante este

|   | Antes del aislamiento | Durante el aislamiento |
|---|-----------------------|------------------------|
| Hora de levantarse, días hábiles, M (rango)                           | 7:10 (5:30–13:00)     | 9:00 (7:00–13:00)      |
| Hora de acostarse, días hábiles, M (rango)                            | 22:00 (18:30–2:00)    | 23:00 (21:00–4:00)     |
| Horas de sueño, días hábiles, M (rango)                               | 9,5 (6,5–12,5)        | 10 (5–13)              |
| Tiempo frente a pantallas, días hábiles (horas), M (rango)            | 2 (0–12)              | 5 (1–12)               |
| Tiempo frente a pantallas, fin de semana (horas), M (rango)           | 4 (0–16)              | 4 (0–20)               |
| Actividades deportivas extracurriculares (horas semanales), M (rango) | 3 (0–12)              | 3 (0–23)               |
| Comparte el desayuno con la familia, n (%)                            | 205 (76,8)            | 203 (76,0)             |
| Comparte el almuerzo con la familia, n (%)                            | 125 (46,8)            | 258 (96,6)             |
| Comparte la merienda con la familia, n (%)                            | 202 (75,7)            | 225 (84,3)             |
| Comparte la cena con la familia, n (%)                                | 267 (100,0)           | 265 (99,3)             |

M: mediana.

## DISCUSIÓN

En la Argentina, se implementaron medidas de aislamiento obligatorio en marzo de 2020 cuando el número de casos nuevos diarios de COVID-19 en todo el país era inferior a 30. La modalidad del aislamiento varió entre localidades, pero las clases presenciales se suspendieron en todo el país en todos los niveles. En San Carlos de Bariloche, el aislamiento fue total: se prohibió la circulación, salvo para realizar actividades esenciales. El estilo de vida familiar se vio muy afectado por el aislamiento. Los jóvenes dejaron de interactuar con sus pares y comenzaron a pasar mucho más tiempo en el hogar. Los cambios emocionales más frecuentes relevados en nuestro estudio dieron cuenta de una convivencia en el hogar dificultosa.

Caffo y colaboradores encontraron que el 61 % de los padres de jóvenes de entre 0 y 18 años se involucraba más que antes en las actividades escolares de sus hijos, y el 20 % manifestó dificultades para coordinar su trabajo en el hogar con las actividades de sus hijos.<sup>14</sup> Imran y colaboradores, en una revisión de estudios sobre el efecto de la cuarentena en la salud mental de jóvenes, encontraron que los padres que informaron más dificultades emocionales y de comportamiento de los jóvenes fueron aquellos que encontraron difícil o muy difícil la coexistencia familiar.<sup>15</sup>

Prestar atención a los jóvenes durante la emergencia sanitaria es muy importante para prevenir trastornos mentales.<sup>16</sup> En este contexto, la Sociedad Argentina de Pediatría advoca por el retorno a las clases presenciales por el rol que cumple la escuela en la formación académica, en el desarrollo de competencias sociales y emocionales, en la nutrición y en la actividad física de los jóvenes, ejes esenciales de su bienestar.<sup>17</sup>

En un estudio realizado en Italia y en España, el 83,8 % y el 88,9 % de los padres, respectivamente, observaron en sus hijos cambios

emocionales y de comportamiento durante el aislamiento. Los autores indicaron que la mayor flexibilidad del aislamiento en Italia respecto de España podría explicar la diferencia.<sup>12</sup> El alto porcentaje de cambios emocionales y de comportamiento observado en nuestro estudio pudo deberse a las características estrictas del aislamiento, especialmente, en los primeros meses, y a su extensión.

Los cambios más frecuentes reportados por los padres en nuestro relevamiento fueron que, durante el aislamiento, los jóvenes estaban más aburridos, irritables, desganados, enojados, ansiosos, discutían más con el resto de la familia, tenían más dificultad para concentrarse y se sentían más frustrados. Orgilés y colaboradores encontraron que la dificultad para concentrarse fue la manifestación más frecuentemente referida por los padres de jóvenes de España e Italia, lo que afectó al 76,6 % de los jóvenes, seguida por el aburrimiento, experimentado por el 52,0 %.<sup>12</sup>

Nuestro estudio mostró cambios en relación con el sueño. Roitblat y colaboradores, en un estudio, afirmaron que el momento del sueño y sus hábitos diferían significativamente de acuerdo con las condiciones de rutina diarias y que la estancia prolongada en el hogar podía cambiarlos.<sup>18</sup>

Durante el aislamiento, la mediana del tiempo frente a pantallas por entretenimiento aumentó 3 horas durante los días de semana. Orgilés y colaboradores también registraron un aumento del tiempo frente a las pantallas. Antes del aislamiento, el 50 % de los jóvenes pasaban menos de una hora, y solo el 3 %, más de tres horas, mientras que, durante este, los porcentajes fueron el 15 % y el 30 %, respectivamente.<sup>12</sup>

Ruiz-Roso y colaboradores evaluaron los hábitos alimentarios de adolescentes de Chile, Colombia, Brasil, Italia y España durante la cuarentena y concluyeron que, si bien, durante este período, las familias tuvieron más tiempo

TABLA 4. Actividades desarrolladas durante los primeros 5 meses del aislamiento. N = 267

|  | Abril |      | Mayo |      | Junio |      | Julio |      | Agosto |      |
|--|-------|------|------|------|-------|------|-------|------|--------|------|
|  | n     | %    | n    | %    | n     | %    | n     | %    | n      | %    |
| Ninguna                                | 211   | 79,0 | 174  | 65,2 | 125   | 46,8 | 57    | 21,3 | 20     | 7,5  |
| Actividades al aire libre              | 59    | 22,1 | 81   | 30,3 | 108   | 40,4 | 155   | 58,1 | 198    | 74,2 |
| Visita a amigos                        | 4     | 1,5  | 12   | 4,5  | 24    | 9,0  | 57    | 21,3 | 95     | 35,6 |
| Visita a familiares                    | 15    | 5,6  | 27   | 10,1 | 53    | 19,9 | 81    | 30,3 | 99     | 37,1 |
| Compras                                | 6     | 2,2  | 11   | 4,1  | 29    | 10,9 | 60    | 22,5 | 91     | 34,1 |
| Concurrir a confiterías o restaurantes | 0     | 0    | 0    | 0    | 2     | 0,7  | 14    | 5,2  | 45     | 16,9 |

para la elaboración de las comidas, la calidad general de la dieta no mejoró. Encontraron un aumento en el consumo de dulces entre los adolescentes, probablemente, debido al aburrimiento y al estrés causado por el confinamiento.<sup>19</sup>

En nuestro estudio, casi uno de cada cuatro padres indicó que sus hijos comían más comida rápida. La combinación de mayor consumo de calorías con la necesidad de permanecer en los hogares, la mayor cantidad de horas frente a las pantallas, que suponía la educación a distancia, puso a los jóvenes en riesgo de aumento de peso y deterioro del estado físico. Un tercio de los padres no concurreó a alguna consulta médica que, en otro momento, sí hubiera realizado. Esta situación es preocupante, ya que la demora en la búsqueda de atención médica puede dar lugar al agravamiento de alguna patología.

No hay conocimiento, a la fecha, de otros estudios completados que evalúen el impacto del aislamiento sobre jóvenes en edad escolar en la región. El estudio tiene algunas limitaciones: el cuestionario evalúa la percepción de los padres sobre la salud emocional de sus hijos, que es una medida subjetiva; el recuerdo de las actividades desarrolladas por los jóvenes durante los 5 primeros meses del aislamiento puede ser impreciso, y la convocatoria a participar se realizó a través de medios de difusión. La muestra así obtenida no es representativa de la población de San Carlos de Bariloche. Las características de la muestra indican que las familias participantes son principalmente de clase media; es posible que el aislamiento y sus consecuencias sobre la economía hayan afectado de manera diferente a familias de distintos niveles socioeconómicos.

A pesar de las limitaciones, este estudio pone de manifiesto importantes efectos emocionales y de hábitos del aislamiento sobre los jóvenes. Aun cuando la vacuna contribuya a controlar la pandemia, es muy posible que sea necesario continuar con las medidas de aislamiento por un período importante. El conocimiento epidemiológico adquirido permitirá orientar la planificación de programas para los jóvenes en el contexto de aislamiento en San Carlos de Bariloche y en otras localidades de la región con características similares. Además, servirá de base para el desarrollo de otras investigaciones sobre la temática.

Los pediatras deben estar atentos e indagar en las consultas acerca de la adaptación del joven y la familia a la vida en condiciones de aislamiento y

sus sentimientos en este contexto. Esto permitirá alertar sobre situaciones de riesgo psicosocial.

## CONCLUSIONES

El 96,3 % de los padres observó cambios emocionales en los jóvenes. El aburrimiento, la irritabilidad y el desgano estuvieron más presentes durante el aislamiento. El tiempo frente a las pantallas por esparcimiento aumentó 3 horas durante los días hábiles. El tiempo dedicado a la actividad física no varió, pero sí cambió el tipo de actividades: la natación y los deportes de equipo fueron reemplazados por ciclismo, caminatas y esquí. El 30,7 % de los padres manifestaron no haber llevado al hijo al médico en circunstancias en que, si no hubiese sido por la pandemia, lo hubiese llevado. ■

## Agradecimientos

Agradecemos muy especialmente a las familias que participaron del estudio.

## REFERENCIAS

1. Spinney L. El jinete pálido. Barcelona: Crítica; 2018.
2. Holmes E, O'Connor R, Perry V, Tracey I, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(6):547-60.
3. Sprang G, Silman M. Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters. *Disaster Med Public Health Prep*. 2013;7(1):105-10.
4. Ghosh R, Dubey M, Chatterjee S, Dubey S. Impact of COVID-19 on children: special focus on the psychosocial aspect. *Minerva Pediatr*. 2020;72(3):226-35.
5. Villar Aguirre M. Factores determinantes de la salud: Importancia de la prevención. *Acta Med Per*. 2011;28(4):237-41.
6. Rundle A, Park Y, Herbstman J, Kinsey E, et al. COVID-19-related school closings and risk of weight gain among children. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1008-9.
7. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, et al. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *Lancet*. 2020;395(10228):945-7.
8. García Ron A, Cuéllar-Flores I. Impacto psicológico en la población infantil y como mitigar sus efectos: revisión rápida de evidencia. *An Pediatr (Barc)*. 2020;93(1):57-8.
9. Dirección de Estadísticas y Censos. Cuadro P05. Departamento Bariloche, Río Negro. Proyecciones población por grupo de edad y sexo. Años 2010-2025. Gobierno de Río Negro; 2020. [Consulta: 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: [www.rionegro.gov.ar/index.php?contID=15965](http://www.rionegro.gov.ar/index.php?contID=15965).
10. Dirección de Estadística y Censos. Proyecciones y estimaciones: Departamento Bariloche proyecciones población por sexo. Años 2010-2025. Gobierno de Río Negro; 2020. [Consulta: 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: [www.rionegro.gov.ar/index.php?contID=55285](http://www.rionegro.gov.ar/index.php?contID=55285).
11. Ministerio de Desarrollo Social. Informe de situación de la provincia de Río Negro. Presidencia de la Nación; 2015. [Consulta: 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: [www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe\\_rio\\_negro\\_-\\_total\\_pcial\\_y\\_por\\_localidades\\_-\\_11.03.16.pdf](http://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe_rio_negro_-_total_pcial_y_por_localidades_-_11.03.16.pdf).

12. Orgilés M, Morales A, Delvecchio E, Mazzeschi C, et al. Immediate psychological effects of the COVID-19 quarantine in youth from Italy and Spain. *Front Psychol*. 2020;11:579038.
13. RCore Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing; 2020.
14. Caffo E, Scandroglio F, Asta L. Debate: COVID-19 and psychological well-being of children and adolescents in Italy. *Child Adolesc Ment Health*. 2020;25(3):167-8.
15. Imran N, Aamer I, Imran Sharif M, Hassan Bodla Z, et al. Psychological burden of quarantine in children and adolescents: A rapid systematic review and proposed solutions. *Pak J Med Sci*. 2020;36(5):1106-16.
16. Ye J. Pediatric mental and behavioral health in the period of quarantine and social distancing with COVID-19. *JMIR Pediatr Parent*. 2020;3(2):e19867.
17. Bogdanowicz E, Gauto H, Olivieri M, Patrucco V, et al. Documento conjunto de posicionamiento para la vuelta a las escuelas. Sociedad Argentina de Pediatría; 2020. [Consulta: 17 de diciembre de 2020]. Disponible en: [https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files\\_documento-conjunto-escuelas-covid\\_1602694567.pdf](https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_documento-conjunto-escuelas-covid_1602694567.pdf).
18. AMHSI Research Team; Milken Research Team; Roitblat Y, Burger J, et al. Owls and larks do not exist: COVID-19 quarantine sleep habits. *Sleep Medicine*. 2020 [En prensa].
19. Ruiz-Roso M, Padilha PC, Mantilla-Escalante D, Ulloa N, et al. Covid-19 Confinement and Changes of Adolescent's Dietary Trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil. *Nutrients*. 2020;12(6):1807.

---

## Artículos seleccionados

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

**Arch Dis Child. 2021 Jan 22;archdischild-2020-320217.**

**Incidencia y mortalidad global de la sepsis neonatal: una revisión sistemática y un metanálisis**

(Fleischmann C, et al. *Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis*)

**Comentario:** Dr. José M. Ceriani Cernadas. Editor *Archivos Argentinos de Pediatría*.

---

**Pediatr Pulmonol. 2021 Jan;56(1):113-119.**

**Comparación entre dos estrategias de pesquisa neonatal para fibrosis quística en Argentina:**

**TIR/TIR versus TIR/PAP**

(Teper A, et al. *Comparison between two newborn screening strategies for cystic fibrosis in Argentina: IRT/IRT versus IRT/PAP*)

**Comentario:** Dr. Fernando Rentería. Servicio de Neumonología- Hospital Sor Ludovica de La Plata, Pcia. de Buenos Aires.

---

**J Pediatr Adolesc Gynecol. 2018 Jun;31(3):225-231.**

**Interpretación de los hallazgos médicos en niños con sospecha de abuso sexual: actualización de 2018**

(Adams JA, et al. *Interpretation of medical findings in suspected child sexual abuse: An update for 2018*)

**Comentario:** Dra. Cecilia Zunana. Ginecología Infante juvenil. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad de Buenos Aires.

---

# Psychological impact of COVID-19 lockdown in children and adolescents from San Carlos de Bariloche, Argentina: Parents' perspective

Diego Schnaiderman, M.D.<sup>a</sup>, Mariana Bailac, M.D.<sup>a</sup>, Laura Borak, B.S.<sup>a</sup>, Haydeé Comar, M.D.<sup>a,b</sup>, Ana Eisner, M.D.<sup>a</sup>, Alejandra Ferrari, M.D.<sup>a</sup>, Gabriela Giannini, M.D.<sup>a</sup>, Fernando Risso, M.D.<sup>a</sup>, Carolina Vetere, B.S.<sup>a</sup> and Gilda Garibotti, M.D.<sup>c</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** From an infectious perspective, children and adolescents were not highly affected by the COVID-19 pandemic. However, social isolation measures have deeply changed their lifestyle, which is believed to have a psychological impact on them. The objective was to assess the impact of COVID-19 lockdown on the emotional health of children and adolescents attending primary or secondary school.

**Population and methods.** Parents of children and adolescents from San Carlos de Bariloche participated in the study. Adults' perception of the emotional and behavioral impact of lockdown on children and adolescents, changes in sleeping habits, screen use, sports-related activities, eating, and medical consultations, was assessed. **Results.** A total of 267 parents were included. Of them, 96.3 % noticed emotional and behavioral changes. The most common ones were that their children were more bored (76.8 %), more irritable (59.2 %), more reluctant (56.9 %), and angrier (54.7 %). It was observed that they woke up and went to bed later, and slept 30 minutes more. Moreover, leisure screen use increased by 3 hours on weekdays. Time dedicated to physical activities did not change, but the type of activities did: swimming and team sports were replaced by biking, walking, and skiing.

**Conclusions.** COVID-19 lockdown affected the emotional health and habits of children and adolescents. Boredom, irritability, and reluctance were more present during lockdown. The possibility of doing outdoor physical activities allowed them to keep practicing sports.

**Key words:** social isolation, child, adolescent, COVID-19, psychosocial impact.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.170>

- Consultorio Pediátrico Melipal, San Carlos de Bariloche, Argentina.
- Universidad Nacional del Comahue, San Carlos de Bariloche, Argentina.
- Department of Statistics, Universidad Nacional del Comahue, San Carlos de Bariloche, Argentina.

## E-mail address:

Diego Schnaiderman, M.D.:  
diego@cpmbariloche.com.ar

## Funding:

This study was partially funded by Universidad Nacional del Comahue. Grant from the Research Secretariat B223.

## Conflict of interest:

None.

Received: 10-30-2020  
Accepted: 12-17-2020

**To cite:** Schnaiderman D, Bailac M, Borak L, Comar H, et al. Psychological impact of COVID-19 lockdown in children and adolescents from San Carlos de Bariloche, Argentina: Parents' perspective. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):170-176.

## INTRODUCTION

Pandemic disasters are part of our history. The Spanish flu is considered to be one of the greatest tragedies of the 20<sup>th</sup> century. Worldwide, 1 out of 3 people got infected and 50-100 million people died, which accounted for 2.5 %-5 % of the world population at that time.<sup>1</sup>

Lockdown as a response to a pandemic and the resulting economic instability affect the mental health of the population.<sup>2</sup> From an infectious perspective, children and adolescents are not particularly affected by the coronavirus disease 2019 (COVID-19), with low morbidity and mortality rates. Children were therefore not a major concern among those responsible for managing the crisis. However, lockdown deeply affects their lifestyle, which is one of health determinants.<sup>3-5</sup>

Furthermore, in many parts of the world, in-person classes were suspended as a way to control the pandemic. Its global scale and the extension of this suspension are unprecedented and may affect the right to education.<sup>5</sup> For children and adolescents, school is not merely an educational center, but also a place where they interact with their peers. In addition, schools play a role in promoting personal hygiene, physical activity, healthy eating, and body habits.<sup>5</sup> Even a short-term closure of educational institutions may be detrimental to the physical and mental health of children and adolescents, and affect the sense of normalcy that schools offer. Childhood obesity, reduced physical activity, irregular



sleep patterns, unfavorable diets, a sedentary lifestyle, and more screen time (mobile phone, TV, and computer) may result from lockdown.<sup>6,7</sup>

COVID-19 started in Asia, migrated to Europe and then to the Americas. The Argentine government tried to delay its arrival and spread by implementing early isolation measures. In San Carlos de Bariloche, in-person classes were interrupted in March 2020 and have not resumed until now. Between March and May, there was complete lockdown. Walking and biking in one's neighborhood was authorized in June; and the ski resort, bars, and restaurants opened in July. Social gatherings in houses have been banned since the beginning of lockdown.

It is important to know how children and adolescents experience lockdown in order to take measures aimed at mitigating its effects on their psychophysical health.<sup>8</sup> The objective of this study was to assess the impact of COVID-19 lockdown on the emotional health and habits of children and adolescents attending primary or secondary school.

## POPULATION AND METHODS

### Population

Children and adolescents aged 5-19 years from San Carlos de Bariloche who had health coverage through a social insurance program or a managed care organization were included. According to the 2010-2020 census projections, there were around 32 150 children and adolescents aged 5-19 years in San Carlos de Bariloche; 63 % of them had health coverage through a social insurance program or a managed care organization.<sup>9-11</sup>

### Study design

This was a prospective, descriptive, cross-sectional study.

#### Sample

The mother or father of children and adolescents attending primary or secondary school in San Carlos de Bariloche participated in the study.

#### Data collection

The study was publicized through social networks, the media, and WhatsApp. It consisted in an online, self-administered survey. Data were collected between September and October 2020.

### Outcome measures

Sociodemographic characteristics of the minor and their parents. Adults' perception of the emotional and behavioral impact of lockdown on their children.

The questionnaire developed by Orgilés et al., was used.<sup>12</sup> It considered 31 symptoms to assess whether they occurred much less, considerably less, without changes, considerably more, or much more compared to before lockdown. Habits before and during lockdown: type of schooling, wake-up time and bedtime, screen use, sports-related activities, and eating. Completion of the immunization schedule and physician consultation patterns during lockdown. Activities outside their homes in the first 5 months of lockdown.

### Statistical analysis

Descriptive methods (median and range for quantitative outcome measures and percentages for categorical outcome measures) were used to assess sociodemographic characteristics. The percentage of parents perceiving some type of emotional change in their children, and the percentage for each symptom, were estimated. The percentage of parents who perceived that this occurred considerably more or much more during lockdown compared to before was also estimated. These percentages were estimated globally and separately for children younger than 12 years and older than 12 years.

Bedtime and wake-up time were assessed using median and range. Sleep time, screen time, and physical activity time before and during lockdown were compared using the Wilcoxon test for paired samples.

Eating habits, immunization, physician consultation, and activities outside their homes during lockdown were summarized using descriptive methods. Statistical analyses were performed using the R statistical package.<sup>13</sup>

### Ethical aspects

The research protocol was approved by the Provincial Commission for the Assessment of Human Health Research Projects, Ministry of Health of the Province of Río Negro, Resolution no. 5196. Participants provided their informed consent online before completing the questionnaire.

## RESULTS

A total of 267 parents participated in the study. The mean age of children and adolescents was 11.1 years (range: 6.2-18.1). *Table 1* shows the sociodemographic characteristics. The parental level of education was high: 67.0 % of mothers and 55.4 % of fathers had completed tertiary or university education. In relation to employment,

3.4 % of mothers and 3.0 % of fathers referred having lost their job during the COVID-19 lockdown.

TABLE 1. Sociodemographic characteristics (N = 267)

| Characteristics   | N   | %     |
|---|-----|-------|
| Female sex  | 141 | 52.8  |
| Lives with the mother   | 267 | 100.0 |
| Lives with the father and/or other adults   | 242 | 90.6  |
| Lives with siblings and/or other minors   | 203 | 76.0  |
| Health coverage   |     |       |
| Does not have   | 6   | 2.2   |
| Social insurance program  | 113 | 42.3  |
| Managed care organization   | 148 | 55.4  |
| Maternal education level  |     |       |
| Incomplete secondary education  | 0   | 0     |
| Complete secondary education  | 21  | 7.9   |
| Incomplete tertiary or university education   | 66  | 24.7  |
| Complete tertiary or university education   | 179 | 67.0  |
| No answer   | 1   | 0.4   |
| Paternal education level  |     |       |
| Incomplete secondary education  | 10  | 3.7   |
| Complete secondary education  | 39  | 14.6  |
| Incomplete tertiary or university education   | 66  | 24.7  |
| Complete tertiary or university education   | 148 | 55.4  |
| No answer   | 4   | 1.5   |
| Maternal employment situation   |     |       |
| Self-employed   | 89  | 33.3  |
| Part-time   | 46  | 17.2  |
| Full-time   | 88  | 33.0  |
| Unemployed (looking for a job)  | 3   | 1.1   |
| Lost job due to COVID-19  | 9   | 3.4   |
| Other   | 31  | 11.6  |
| No answer   | 1   | 0.4   |
| Paternal employment situation   |     |       |
| Self-employed   | 85  | 31.8  |
| Part-time   | 13  | 4.9   |
| Full-time   | 135 | 50.6  |
| Unemployed (looking for a job)  | 3   | 1.1   |
| Lost job due to COVID-19  | 8   | 3.0   |
| Other   | 20  | 7.5   |
| No answer   | 3   | 1.1   |
| Situation of the mother or father concerning COVID-19   |     |       |
| Belongs to a risk group   | 30  | 11.2  |
| Lives with people belonging to a risk group   | 17  | 6.4   |
| Has friends or family members who belong to a risk group, but do not live with the minor and their family | 191 | 71.5  |
| Does not know anyone who belongs to a risk group  | 29  | 10.9  |

### Parental perception of emotional and behavioral changes

A total of 96.3 % of participants noticed emotional and behavioral changes in their children during the COVID-19 lockdown. The most common changes (present in at least 50 % of participants) included children and adolescents being more bored, more irritable, more reluctant, angrier, more anxious, more likely to argue with the rest of the family, having more difficulty concentrating, and being more frustrated. Boredom was perceived as the most common symptom both in children younger than 12 years and adolescents older than 12 years. The second most common perception in smaller children was that they were more frequently angry, whereas older ones were more commonly reluctant (Table 2).

### Habits before and during lockdown

A total of 57.7 % of children and adolescents attended school in the morning and the afternoon, and 30.3 % in the morning shift. Table 3 summarizes habits before and during the COVID-19 lockdown. The median wake-up time changed from 7:10 a.m. to 9:00 a.m., and the median bedtime, from 10:00 p.m. to 11:00 p.m. The median sleep time on weekdays increased by 30 minutes ( $p < 0.0001$ ), and the median screen time for entertainment on weekdays increased by 3 hours ( $p < 0.0001$ ), and although median values were the same on holidays, the difference in distribution was significant ( $p < 0.0001$ ). The difference in sports-related activity time did not change ( $p = 0.1886$ ).

The main sports-related extracurricular activities before lockdown were swimming (24.7 %), team sports (soccer, rugby, handball, basketball, and hockey) (26.2 %), and different types of physical exercise (15.0 %), whereas during lockdown, biking (33.0 %), walking (22.5 %), and skiing (17.6 %) were the most common ones.

A total of 56.9 % of participants reported eating changes among children and adolescents; 61.7 % referred healthier eating habits; and 22.6 % an increased consumption of fast foods during lockdown. A total of 59.2 % of children and adolescents took part in food preparation, and 62.5 % paid attention to food quantity and quality.

In addition, 97.4 % of adolescents had completed their immunization schedule, but 30.7 % of parents referred not having taken their children to the physician in situations where

they would have taken them if it were not for the pandemic. Table 4 shows the activities children

and adolescents did outside their homes in the first 5 months of the COVID-19 lockdown. At the

TABLE 2. Parental perception of the emotional and behavioral impact of COVID-19 isolation on their children (N = 267). Emotions and behaviors that participants perceive to be more present among children and adolescents than before lockdown: total participants (N = 267), parents of children younger than 12 years (N = 161), and parents of children older than 12 years (N = 106)

| My child...   | Total |      | Younger than 12 years |      | Older than 12 years |      |
|---|-------|------|-----------------------|------|---------------------|------|
|   | n     | %    | n                     | %    | n                   | %    |
| Is worried  | 107   | 40.1 | 66                    | 41.0 | 41                  | 38.7 |
| Is restless   | 125   | 46.8 | 90                    | 55.9 | 35                  | 33.0 |
| Is anxious  | 145   | 54.3 | 93                    | 57.8 | 52                  | 49.1 |
| Is sad  | 114   | 42.7 | 65                    | 40.4 | 49                  | 46.2 |
| Has nightmares  | 40    | 15.0 | 32                    | 19.9 | 8                   | 7.5  |
| Is reluctant  | 152   | 56.9 | 81                    | 50.3 | 71                  | 67.0 |
| Feels lonely  | 119   | 44.6 | 77                    | 47.8 | 42                  | 39.6 |
| Wakes up frequently                                   | 41    | 15.4 | 30                    | 18.6 | 11                  | 10.4 |
| Sleeps little   | 36    | 13.5 | 15                    | 9.3  | 21                  | 19.8 |
| Is very indecisive                                    | 74    | 27.7 | 43                    | 26.7 | 31                  | 29.2 |
| Is uneasy   | 86    | 32.2 | 56                    | 34.8 | 30                  | 28.3 |
| Is nervous  | 100   | 37.5 | 64                    | 39.8 | 36                  | 34.0 |
| Is afraid of sleeping alone                           | 53    | 19.9 | 49                    | 30.4 | 4                   | 3.8  |
| Argues with the rest of the family                    | 145   | 54.3 | 86                    | 53.4 | 59                  | 55.7 |
| Is very quiet   | 36    | 13.5 | 11                    | 6.8  | 25                  | 23.6 |
| Cries easily  | 93    | 34.8 | 66                    | 41.0 | 27                  | 25.5 |
| Is angry  | 146   | 54.7 | 93                    | 57.8 | 53                  | 50.0 |
| Asks about death                                      | 49    | 18.4 | 39                    | 24.2 | 10                  | 9.4  |
| Feels frustrated                                      | 134   | 50.2 | 77                    | 47.8 | 57                  | 53.8 |
| Is bored  | 205   | 76.8 | 126                   | 78.3 | 79                  | 74.5 |
| Is irritable  | 158   | 59.2 | 91                    | 56.5 | 67                  | 63.2 |
| Has sleeping difficulties                             | 83    | 31.1 | 50                    | 31.1 | 33                  | 31.1 |
| Has no appetite                                       | 25    | 9.4  | 16                    | 9.9  | 9                   | 8.5  |
| Is easily alarmed                                     | 57    | 21.3 | 41                    | 25.5 | 16                  | 15.1 |
| Has difficulty concentrating                          | 138   | 51.7 | 84                    | 52.2 | 54                  | 50.9 |
| Is afraid of COVID-19 infection                       | 75    | 28.1 | 50                    | 31.1 | 25                  | 23.6 |
| Is very dependent on adults                           | 106   | 39.7 | 77                    | 47.8 | 29                  | 27.4 |
| Has physical complaints (headache, stomachache, etc.) | 53    | 19.9 | 33                    | 20.5 | 20                  | 18.9 |
| Has behavioral problems                               | 53    | 19.9 | 38                    | 23.6 | 15                  | 14.2 |
| Eats a lot  | 90    | 33.7 | 55                    | 34.2 | 35                  | 33.0 |
| Worries when one of the adults leaves the house       | 63    | 23.6 | 44                    | 27.3 | 19                  | 17.9 |

TABLE 3. Habits before and during lockdown

|   | Before lockdown                  | During lockdown                  |
|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Wake-up time, weekdays, M (range)                                     | 7:10 a.m. (5:30 a.m.-1:00 p.m.)  | 9:00 a.m. (7:00 a.m.-1:00 p.m.)  |
| Bedtime, weekdays, M (range)  | 10:00 p.m. (6:30 p.m.-2:00 a.m.) | 11:00 p.m. (9:00 p.m.-4:00 a.m.) |
| Sleep hours, weekdays, M (range)                                      | 9.5 (6.5-12.5)                   | 10 (5-13)                        |
| Screen time, weekdays (hours), M (range)                              | 2 (0-12)                         | 5 (1-12)                         |
| Screen time, weekend (hours), M (range)                               | 4 (0-16)                         | 4 (0-20)                         |
| Sports-related extracurricular activities (hours per week), M (range) | 3 (0-12)                         | 3 (0-23)                         |
| Shares breakfast with the family, n (%)                               | 205 (76.8)                       | 203 (76.0)                       |
| Shares lunch with the family, n (%)                                   | 125 (46.8)                       | 258 (96.6)                       |
| Shares the afternoon snack with the family, n (%)                     | 202 (75.7)                       | 225 (84.3)                       |
| Shares dinner with the family, n (%)                                  | 267 (100.0)                      | 265 (99.3)                       |

M: median.

beginning, 79.0 % of children and adolescents were not involved in any activity outside their homes, whereas in August only 7.5 % were not. In relation to doing outdoor activities, this figure went from 22.1 % in April to 74.2 % in August. Visiting friends and family members, going shopping, and going to pastry bars and restaurants saw a gradual increase throughout the lockdown months.

## DISCUSSION

In Argentina, mandatory isolation measures were implemented in March 2020, when the number of new daily COVID-19 cases across the country was below 30. The type of lockdown varied across towns, but in-person classes were suspended nationwide at all levels. In San Carlos de Bariloche, there was complete lockdown: circulation was forbidden, except for essential activities. Family lifestyle was greatly affected by lockdown. Children and adolescents stopped interacting with their peers and started spending much more time at home. The most common emotional changes reported in our study revealed a difficult daily coexistence at home.

Caffo et al., found that 61 % of parents with children aged 0-18 years were more involved in their school activities than before, and 20 % found it difficult to coordinate between homeworking and their children's activities.<sup>14</sup> In a review of studies on the effect of quarantine on children and adolescents' mental health, Imran et al. observed that parents reporting more child emotional and behavioral difficulties were those who found family coexistence difficult or very difficult.<sup>15</sup>

It is very important to pay attention to children and adolescents during the public health emergency in order to prevent mental disorders.<sup>16</sup> In this context, the *Sociedad Argentina de Pediatría* advocates for the return to in-person classes due to the role played by school in education, the development of social and emotional skills, and

nutrition and physical activity among children and adolescents, which are essential pillars for their well-being.<sup>17</sup>

In a study conducted in Italy and Spain, 83.8 % and 88.9 % of parents, respectively, noticed emotional and behavioral changes in their children during lockdown. The authors indicated that the increased flexibility of lockdown in Italy compared to Spain may account for such difference.<sup>12</sup> The high percentage of emotional and behavioral changes observed in our study may be due to the strict nature of our lockdown, particularly in the first months, and its extension.

The most common changes reported by parents in our study included children and adolescents being more bored, more irritable, more reluctant, angrier, more anxious, more likely to argue with the rest of the family, having more difficulty concentrating, and being more frustrated during lockdown. Orgilés et al., found that difficulty concentrating was the most common symptom reported by parents in Spain and Italy, which affected 76.6 % of children and adolescents, followed by boredom, which was present in 52.0 % of them.<sup>12</sup>

Our study observed changes in sleeping habits. A study conducted by Roitblat et al., pointed out that the timing of sleep and sleeping habits significantly differed from daily routine conditions, and that a prolonged stay at home may affect them.<sup>18</sup>

During lockdown, the median screen time for entertainment increased by 3 hours on weekdays. Orgilés et al., also observed an increase in screen time. Before lockdown, 50 % of children and adolescents had a screen time of less than 1 hour, and only 3 % of more than 3 hours, whereas during confinement these figures were 15 % and 30 %, respectively.<sup>12</sup>

Ruiz-Roso et al., assessed the eating habits of adolescents from Chile, Colombia, Brazil, Italy, and Spain during confinement and concluded

TABLE 4. Activities in the first 5 months of lockdown. N = 267

|                                     | April |      | May |      | June |      | July |      | August |      |
|-------------------------------------|-------|------|-----|------|------|------|------|------|--------|------|
|                                     | n     | %    | n   | %    | n    | %    | n    | %    | n      | %    |
| None                                | 211   | 79.0 | 174 | 65.2 | 125  | 46.8 | 57   | 21.3 | 20     | 7.5  |
| Outdoor activities                  | 59    | 22.1 | 81  | 30.3 | 108  | 40.4 | 155  | 58.1 | 198    | 74.2 |
| Visiting friends                    | 4     | 1.5  | 12  | 4.5  | 24   | 9.0  | 57   | 21.3 | 95     | 35.6 |
| Visiting family members             | 15    | 5.6  | 27  | 10.1 | 53   | 19.9 | 81   | 30.3 | 99     | 37.1 |
| Shopping                            | 6     | 2.2  | 11  | 4.1  | 29   | 10.9 | 60   | 22.5 | 91     | 34.1 |
| Going to pastry bars or restaurants | 0     | 0    | 0   | 0    | 2    | 0.7  | 14   | 5.2  | 45     | 16.9 |

that, although during this period families had more time to cook, the overall diet quality did not improve. They observed an increase in sweet food consumption among adolescents, likely due to boredom and stress produced by confinement.<sup>19</sup>

In our study, almost 1 out of 4 parents referred that their children ate more fast food. The combination of a higher calorie intake, the need to stay at home, and more hours of screen use, which remote learning entailed, put children and adolescents at risk of weight gain and declining physical condition. One-third of parents failed to take their children to medical appointments that they would have otherwise scheduled. This is an alarming situation since a delay in seeking medical care may result in the worsening of a condition.

To date, there is no knowledge of other completed studies assessing the impact of lockdown on school-age children and adolescents in our region. This study poses some limitations: the questionnaire assesses parents' perception of the emotional health of their children, which is subjective; memories regarding activities done by children and adolescents in the first 5 months of lockdown may be inaccurate, and invitations to participate were made through the media. Therefore, the resulting sample is not representative of the population of San Carlos de Bariloche. The sample characteristics indicate that the participating families belong mainly to the middle class; lockdown and its consequences on the economy may have affected families from other socioeconomic levels differently.

In spite of its limitations, this study evidences important emotional and habit-changing effects of lockdown on children and adolescents. Even if vaccines help to control the pandemic, it is very likely that isolation measures will continue to be necessary for a considerable period of time. The epidemiological knowledge gained will allow to guide the planning of programs aimed at children and adolescents in the isolation setting of San Carlos de Bariloche and other towns in the region with similar characteristics. In addition, it will serve as the basis for developing other studies on the topic.

Pediatricians should pay attention and, during consultations, inquire how the patient and their family are adapting to life in isolation conditions and what they are feeling. This will allow to warn about psychosocial risk situations.

## CONCLUSIONS

A total of 96.3 % of parents noticed emotional changes in their children. Boredom, irritability, and reluctance were more present during lockdown. Leisure screen time increased by 3 hours on weekdays. Time dedicated to physical activities did not change, but the type of activities did: swimming and team sports were replaced by biking, walking, and skiing. A total of 30.7 % of parents referred not having taken their children to the physician in situations where they would have taken them if it were not for the pandemic.

## Acknowledgments

We would like to especially thank the families who participated in the study.

## REFERENCES

1. Spinney L. El jinete pálido. Barcelona: Crítica; 2018.
2. Holmes E, O'Connor R, Perry V, Tracey I, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7(6):547-60.
3. Sprang G, Silman M. Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters. *Disaster Med Public Health Prep*. 2013; 7(1):105-10.
4. Ghosh R, Dubey M, Chatterjee S, Dubey S. Impact of COVID-19 on children: special focus on the psychosocial aspect. *Minerva Pediatr*. 2020; 72(3):226-35.
5. Villar Aguirre M. Factores determinantes de la salud: Importancia de la prevención. *Acta Med Per*. 2011; 28(4):237-41.
6. Rundle A, Park Y, Herbstman J, Kinsey E, et al. COVID-19-related school closings and risk of weight gain among children. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(6):1008-9.
7. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, et al. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *Lancet*. 2020; 395(10228):945-7.
8. García Ron A, Cuéllar-Flores I. Impacto psicológico en la población infantil y como mitigar sus efectos: revisión rápida de evidencia. *An Pediatr (Barc)*. 2020; 93(1):57-8.
9. Dirección de Estadísticas y Censos. Cuadro P05. Departamento Bariloche, Río Negro. Proyecciones población por grupo de edad y sexo. Años 2010-2025. Gobierno de Río Negro; 2020. [Accessed on: December 17<sup>th</sup>, 2020]. Available at: [www.rionegro.gov.ar/index.php?contID=15965](http://www.rionegro.gov.ar/index.php?contID=15965).
10. Dirección de Estadística y Censos. Proyecciones y estimaciones: Departamento Bariloche proyecciones población por sexo. Años 2010-2025. Gobierno de Río Negro; 2020. [Accessed on: December 17<sup>th</sup>, 2020]. Available at: [www.rionegro.gov.ar/index.php?contID=55285](http://www.rionegro.gov.ar/index.php?contID=55285).
11. Ministerio de Desarrollo Social. Informe de situación de la provincia de Río Negro. Presidencia de la Nación; 2015. [Accessed on: December 17<sup>th</sup>, 2020]. Available at: [www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe\\_rio\\_negro\\_-\\_total\\_pcial\\_y\\_por\\_localidades\\_-\\_11.03.16.pdf](http://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe_rio_negro_-_total_pcial_y_por_localidades_-_11.03.16.pdf).
12. Orgilés M, Morales A, Delvecchio E, Mazzeschi C, et al. Immediate psychological effects of the COVID-19 quarantine in youth from Italy and Spain. *Front Psychol*. 2020; 11:579038.

13. RCore Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing; 2020.
14. Caffo E, Scandroglio F, Asta L. Debate: COVID-19 and psychological well-being of children and adolescents in Italy. *Child Adolesc Ment Health*. 2020; 25(3):167-8.
15. Imran N, Aamer I, Imran Sharif M, Hassan Bodla Z, et al. Psychological burden of quarantine in children and adolescents: A rapid systematic review and proposed solutions. *Pak J Med Sci*. 2020; 36(5):1106-16.
16. Ye J. Pediatric mental and behavioral health in the period of quarantine and social distancing with COVID-19. *JMIR Pediatr Parent*. 2020; 3(2):e19867.
17. Bogdanowicz E, Gauto H, Olivieri M, Patrucco V, et al. Documento conjunto de posicionamiento para la vuelta a las escuelas. Sociedad Argentina de Pediatría; 2020. [Accessed on: December 17<sup>th</sup>, 2020]. Available at: [https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files\\_documento-conjunto-escuelas-covid\\_1602694567.pdf](https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_documento-conjunto-escuelas-covid_1602694567.pdf).
18. AMHSI Research Team; Milken Research Team; Roitblat Y, Burger J, et al. Owls and larks do not exist: COVID-19 quarantine sleep habits. *Sleep Medicine*. 2020 [In press].
19. Ruiz-Roso M, Padilha PC, Mantilla-Escalante D, Ulloa N, et al. Covid-19 Confinement and Changes of Adolescent's Dietary Trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil. *Nutrients*. 2020; 12(6):1807.

# Diseño y validación de un cuestionario para estudiar hábitos saludables en adolescentes de 12-14 años

## *Design and validation of a questionnaire to study healthy habits among adolescents aged 12-14 years*

Lic. M. Isabel Jiménez Candel<sup>a</sup>, Lic. Pedro J. Carpena Lucas<sup>a</sup>,  
Dr. Guillermo Ceballos-Santamaría<sup>b</sup> y Cat. José Mondéjar Jiménez<sup>b</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Los cambios sociales y culturales están alterando los hábitos de los jóvenes. Existen encuestas para medir dichas conductas, pero son de difícil interpretación. El objetivo del estudio fue diseñar y validar un cuestionario homogéneo para estudiar los hábitos en adolescentes de 12-14 años.

**Población y métodos.** Estudio descriptivo y transversal para validación de un cuestionario. Los ítems fueron seleccionados tras revisión de la literatura y evaluación por expertos. El pretest fue administrado a una muestra piloto. Se determinó la fiabilidad mediante el alfa de Cronbach, y la validez del constructo, mediante un análisis factorial. Se aplicó a una muestra de padres de alumnos de cuatro centros de secundaria.

**Resultados.** El coeficiente de Cronbach mostró valores próximos a 0,7 en tres de las cuatro subescalas y un valor global de 0,629, que demostró precisión y estabilidad. El análisis factorial determinó una validez de constructo adecuada, que mostró 4 factores: *alimentación, actividad física, nuevas tecnologías y entorno*. El cuestionario final tuvo 26 ítems y se aplicó a 421 participantes. Un 24,8 % presentaron hábitos deficientes, y un 3,4%, muy poco saludables. Los adolescentes mostraron peores puntuaciones en actividad física ( $p < 0,001$ ), y los adolescentes, en nuevas tecnologías, aunque no significativo.

**Conclusiones.** Se obtuvo un instrumento válido, fiable y de fácil aplicación para evaluar conductas modificables en adolescentes. La inclusión de tecnologías y entorno adapta el cuestionario a los cambios actuales. Las dimensiones sobre uso de tecnologías y actividad física fueron las más deficitarias; los adolescentes se mostraron más sedentarios.

**Palabras clave:** encuestas y cuestionarios, estilos de vida, adolescente, prevención primaria, obesidad.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.177>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.177>

- a. Hospital Virgen del Castillo, Murcia, España.
- b. Universidad de Castilla-La Mancha, Facultad de Ciencias Sociales, Cuenca, España.

### Correspondencia:

M. Isabel Jiménez Candel:  
mjimenezcandel@gmail.com

### Financiamiento:

Ninguno.

### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 23-8-2020

Aceptado: 17-11-2020

### INTRODUCCIÓN

Los cambios sociales y culturales de los últimos tiempos están generando modificaciones en las conductas y hábitos de los adolescentes. Las dietas basadas en comida rápida, la escasa actividad física o la revolución tecnológica, que implica mayor sedentarismo, son ya una realidad.<sup>1-3</sup> Dichos patrones están contribuyendo al rápido incremento de sobrepeso y obesidad infantil de las últimas décadas.<sup>3-8</sup> España se sitúa a la cabeza de Europa en cifras de sobrepeso y obesidad infantil, que se encuentran en el 20-24 % y el 10-15 %, respectivamente.<sup>9-11</sup> La obesidad es un problema multifactorial en el que intervienen factores genéticos, metabólicos, psicosociales y ambientales. Estos últimos cobran cada vez mayor importancia debido a que son modificables.<sup>12</sup>

El período de mayor oportunidad para adquirir las conductas saludables que se perpetuarán durante la vida es la pubertad,<sup>13</sup> ya que, durante esta, se producen cambios fisiológicos, psicológicos y conductuales que son decisivos en el desarrollo humano. Detectar, prevenir y mejorar los hábitos de vida está suponiendo un reto para la salud pública.<sup>10,14</sup> De ahí la importancia de determinar cómo los factores ambientales influyen en la salud de los adolescentes para detectar precozmente los casos de riesgo. Se deberían aplicar pruebas de cribado para detectar a los niños con hábitos poco saludables.

En la literatura, se han desarrollado múltiples encuestas para intentar

**Cómo citar:** Jiménez Candel MI, Carpena Lucas PJ, Ceballos-Santamaría G, Mondéjar Jiménez J. Diseño y validación de un cuestionario para estudiar hábitos saludables en adolescentes de 12-14 años. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):177-184.

determinar los hábitos y conductas de los niños. Se han diseñado cuestionarios específicos de alimentación, como la Encuesta Nacional de Consumo de Alimentos en Población Infantil y Adolescente;<sup>15</sup> de actividad física, como el *Assessment of Physical Activity Levels Questionnaire (APALQ)*<sup>16</sup> o el *ENERGY*;<sup>17</sup> sin olvidar las escalas sobre Experiencias Relacionadas con los Videojuegos, con Internet o con el Móvil (CERV, CERi y CERM) respectivamente.<sup>18</sup> Otros estudios, como el de Vigilancia Del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad (ALADINO),<sup>10</sup> han abarcado la dimensión global de la salud a través de encuestas. Todas ellas han aportado gran conocimiento acerca de los hábitos de los jóvenes, pero con una limitación: el uso de diferentes escalas de medición y recogida de datos las ha hecho difíciles de administrar, de interpretar y de comparar con otras poblaciones.

Surge, así, la necesidad de crear una herramienta capaz de analizar cada uno de los factores de riesgo influyentes en el exceso de peso mediante un abordaje global; con una escala homogénea, breve, de fácil aplicación que permita el análisis de resultados, la interrelación entre ellos y la posibilidad de extrapolar datos. Un cuestionario práctico y útil que pueda ser utilizado como cribado tanto en el ámbito escolar como en las consultas de atención primaria. Por ello, el objetivo principal del estudio fue diseñar y validar un cuestionario para estudiar los hábitos y conductas relacionados con la salud en niños de 12 a 14 años.

## POBLACIÓN Y MÉTODO

Estudio de validación observacional y transversal compuesto de las siguientes fases: desarrollo del cuestionario, validación y aplicación.

### 1. Diseño del cuestionario

Se realizó una extensa revisión de la literatura en las bases de datos electrónicas PubMed, MEDLINE, the Cochrane Library, SCOPUS, Google Scholar y Web of Science. Los términos de búsqueda fueron *hábitos alimentarios, ejercicio físico, salud infantil, tecnologías de la información y la comunicación, videojuegos, colegio, rendimiento escolar, tiempo libre, relaciones personales, autoconcepto, aceptación social, felicidad, satisfacción y obesidad infantil*. A partir de ellos, se desarrolló el cuestionario preliminar, que fue revisado por cinco expertos en pediatría y medicina de la adolescencia, lo que determinó la validez de contenido.

Se utilizó una escala impar tipo Likert de 11 puntos, en la que más cerca de 0 representaba hábitos menos saludables, y se consiguió un cuestionario homogéneo, comparable y sencillo. El método de puntuación fue la suma de cada uno de los ítems (rango total: 0-260). Algunos estaban orientados en el sentido contrario al constructo, por lo que fueron invertidos para el análisis. Se establecieron puntos de corte para determinar grupos según puntuación: 0-49, hábitos muy poco saludables; 50-99, poco saludables; 100-149, aceptables; 150-200, saludables, y > 200, muy saludables.

El pretest se administró a una muestra piloto de 37 padres de un centro ajeno a la muestra. Se registraron las dudas, incidencias y comentarios. Tras el análisis de fiabilidad, se eliminaron las preguntas no discriminativas (aquellas acertadas por más del 95 % de la muestra) o con baja fiabilidad interna. El tiempo aproximado para contestar el cuestionario fue de 10 minutos.

### 2. Análisis psicométrico

Mediante el alfa de Cronbach, se discriminaron los ítems más fiables. Se aceptó una consistencia interna entre 0,4 y 0,7,<sup>19</sup> y quedó una versión de 27 ítems. Luego, se llevó a cabo un análisis factorial exploratorio mediante el método de máxima verosimilitud y factores rotados tipo varimax para identificar la estructura subyacente del cuestionario y determinar la validez de constructo. Previamente, se estudió la pertinencia mediante la medida de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) y la prueba de esfericidad de Bartlett. Se aceptaron valores de KMO superiores a 0,7 para evaluar el grado de correlación entre variables.

Tras ello, se llevó a cabo el cálculo de la varianza total explicada, seleccionando valores mayores del 50 %. Se admitieron como óptimos valores mínimos de 0,3 en la correlación del ítem con su factor para la agrupación. Inicialmente, se obtuvieron 8 factores rotados, que fueron sometidos a retención de conveniencia para unificar y reducir las dimensiones, y se obtuvo una versión optimizada de 4 componentes. El cuestionario final contó con 26 ítems distribuidos en 4 dimensiones. Finalmente, se examinaron las puntuaciones en busca de diferencias en función del sexo mediante el análisis de la varianza.

### 3. Prueba en terreno

La población diana fueron padres de adolescentes que cursaran primero de educación



secundaria (12-14 años) en centros educativos del Área V de la Región de Murcia durante los cursos de 2017 a 2019. De acuerdo con la población censada en ese rango de edad, se calculó un tamaño muestral mínimo de 350 participantes para un error máximo del 4,92 % con un intervalo de confianza del 95 %. Se propuso participar en el estudio a los siete centros del área; cuatro (tres públicos y uno concertado) aceptaron colaborar; tres públicos rechazaron participar y alegaron falta de tiempo en la programación escolar. De una muestra elegible de 567 alumnos, se seleccionaron los participantes y se mantuvo la proporcionalidad según los centros.

Se envió a los padres el cuestionario para cumplimentar en el domicilio junto con el consentimiento informado y una hoja explicativa con la información referente al estudio, los objetivos, el carácter voluntario y el anonimato de las respuestas. Se excluyeron los padres de adolescentes con enfermedades crónicas, trastornos de la conducta alimentaria o rechazo de los padres a participar.

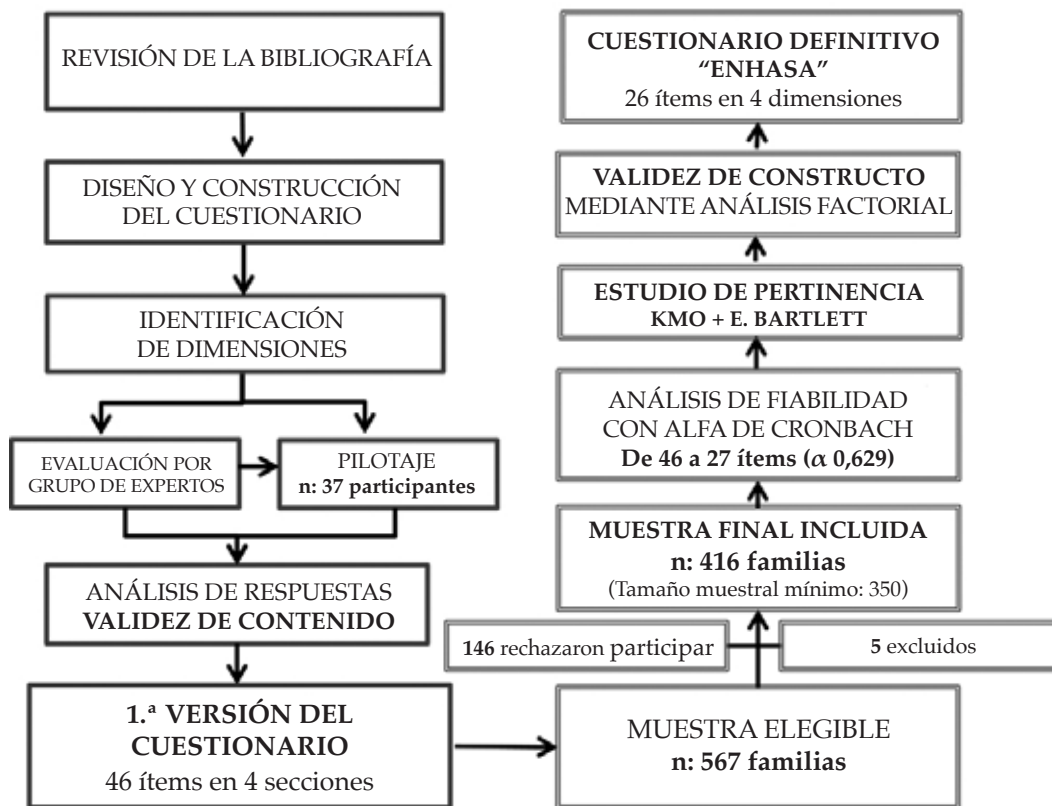
Todos los datos fueron tratados de forma anónima y los resultados se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS®. El proyecto fue aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

## RESULTADOS

### 1. Desarrollo del cuestionario

Se identificaron 636 artículos en castellano e inglés, de los cuales se seleccionaron 15 referentes a amplios estudios nacionales y encuestas ya validadas en la población infantil. De acuerdo con los ítems más prevalentes y representativos, se generó un cuestionario con 51 ítems, que fue evaluado por los expertos, quienes eliminaron 5 ítems considerando falta de constructo o controversia. Se creó un cuestionario piloto con 46 ítems distribuidos en 4 secciones: *alimentación* con 14 ítems, *actividad física-tiempo libre* con 5, *nuevas tecnologías* con 10 y, por último, *colegio-amigos* con 17. En la Figura 1, se muestra el proceso de desarrollo del cuestionario. Dicho pretest fue

FIGURA 1. Esquema general del estudio. Proceso de desarrollo y validación del cuestionario



ENHASA: Encuesta de Hábitos Saludables en Adolescentes; KMO: medida de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin.

cumplimentado correctamente por el 95 % de la muestra piloto, y se confirmó una factibilidad adecuada.

## 2. Análisis psicométrico

Con respecto al estudio de validez y fiabilidad, tras el análisis mediante el alfa de Cronbach, el

bloque *alimentación* pasó a 8 ítems, y se eliminaron preguntas referentes a ingesta de agua, sal o bollería, entre otros. En cuanto a *actividad física-tiempo libre*, se mantuvieron los 5 ítems. En *nuevas tecnologías*, se desestimaron 3 preguntas relacionadas con supervisión paternal, uso de filtros parentales y utilización de material

TABLA 1. Características basales y evolución del alfa de Cronbach

|                 |             | Alimentación | Actividad física | Nuevas tecnologías | Entorno | Global |
|-----------------|-------------|--------------|------------------|--------------------|---------|--------|
| Test inicial    | Nº de ítems | 14           | 5                | 10                 | 17      | 46     |
|                 | Valor alfa  | 0,456        | 0,500            | 0,590              | 0,468   | 0,585  |
| Test resultante | Nº de ítems | 8            | 5                | 7                  | 7       | 27     |
|                 | Valor alfa  | 0,665        | 0,500            | 0,759              | 0,758   | 0,629  |

Resultados del análisis de fiabilidad. Tras descartar del test inicial los ítems menos fiables, se obtuvo una versión reducida con mayor consistencia interna tanto por dimensiones como global.

TABLA 2. Matriz de componentes rotados para 4 componentes

|  | Componente |       |       |        |
|--|------------|-------|-------|--------|
|  | 1          | 2     | 3     | 4      |
| <b>Alimentación</b>  |            |       |       |        |
| 2. Lleva el almuerzo preparado de casa.  |            |       | 0,535 |        |
| 3. Realiza, al menos, cuatro comidas al día.   |            |       | 0,4   |        |
| 4. Come fruta todos los días.  |            |       | 0,747 |        |
| 5. Come verdura todos los días.  |            |       | 0,726 |        |
| 6. Come pescado varias veces a la semana.  |            |       | 0,687 |        |
| 7. Come legumbres varias veces a la semana.  |            |       | 0,706 |        |
| 8. Come varias veces a la semana comida rápida o procesada (pizzas, hamburguesas...).  | 0,39       |       |       |        |
| 13. Come junto con el resto de la familia.   |            |       |       | 0,371  |
| <b>Actividad física</b>  |            |       |       |        |
| 15. Va andando al colegio.   |            |       |       | 0,754  |
| 16. Practica todos los días algún tipo de actividad física aeróbica (correr, montar en bicicleta) durante, al menos, 60 minutos. |            |       |       | 0,693  |
| 17. Practica alguna actividad extraescolar deportiva, como patinaje, baloncesto, baile, etc.                                     |            |       |       | 0,508  |
| 18. Practica actividad física en familia, como caminar, salir en bicicleta, ir al campo, etc.                                    |            |       | 0,319 |        |
| 19. Ha tenido suficiente tiempo para actividades de diversión: jugar, leer, etc.   |            |       |       | 0,343  |
| <b>Nuevas tecnologías</b>  |            |       |       |        |
| 20. Ve la televisión.  |            | 0,439 |       |        |
| 21. Utiliza el ordenador, teléfono móvil o tableta para jugar a videojuegos.   |            | 0,62  |       |        |
| 22. Utiliza el ordenador, teléfono móvil o tableta para conectarse a internet.   |            | 0,768 |       |        |
| 23. Utiliza el ordenador, teléfono móvil o tableta para hablar con sus amigos.   |            | 0,762 |       |        |
| 24. Pasa, en total, 2 o más horas al día delante de una pantalla (sumando PC, tableta, móvil...).                                |            | 0,671 |       |        |
| 28. Su hijo se enfada cuando alguien lo molesta mientras utiliza el móvil.   |            | 0,553 |       |        |
| 29. Le ha advertido alguien de que su hijo pasa demasiado tiempo frente al móvil o la televisión.                                |            | 0,534 | 0,305 |        |
| <b>Entorno</b>   |            |       |       |        |
| 36. Se han burlado o lo han amenazado otros compañeros.  |            |       | 0,647 |        |
| 37. Tiene miedo de otros chicos.   |            |       | 0,596 |        |
| 38. Se avergüenza de sí mismo o le gustaría cambiar algo de su cuerpo.   |            |       | 0,618 |        |
| 39. Ha sentido que todo le sale mal.   |            |       | 0,749 |        |
| 40. Se ha sentido solo.  |            |       | 0,74  |        |
| 41. Se ha quejado de que sus padres no tienen suficiente tiempo para él/ella.  |            |       | 0,451 | -0,326 |
| 42. Se ha quejado de que en casa lo tratan de forma injusta.   |            | 0,307 | 0,492 |        |

Resultados del análisis factorial para determinar la validez de constructo. Se muestra el valor KMO, que refleja el grado de correlación entre las variables.

electrónico en las aulas. Finalmente, el bloque *colegio-amigos* se redujo a 7 preguntas, pues se suprimieron aquellas referentes a resultados académicos, relación con iguales y estado anímico. La *Tabla 1* muestra cómo el coeficiente alfa aumentaba a medida que se eliminaban elementos con baja discriminación.

El conjunto final mostró una consistencia interna global de 0,629. El estudio de adecuación muestral obtuvo un KMO de 0,752, y la prueba

de Bartlett, un valor de  $p < 0,05$ . Tras el análisis exploratorio, se obtuvieron 8 componentes con autovalor superior o igual a uno. Esta solución explicó un porcentaje significativo de varianza total (el 58,8 %). Tras la retención de conveniencia, se obtuvo una versión optimizada final con 4 dimensiones: *tecnologías*, *entorno*, *alimentación* y *actividad física-tiempo libre*. La distribución de ítems y su carga factorial queda reflejada en la *Tabla 2*.

El ítem relacionado con la ingesta de comida rápida mostró más carga en el factor *nuevas tecnologías*, y el ítem comer en familia, en el de *actividad física*, pero ambas se desplazaron a la dimensión *alimentación* al no presentar interés conceptual en las otras. El ítem *ir andando al colegio* presentó cargas similares en los 4 factores, pero todas menores de 0,3, por lo que no fue asignada a ninguno de ellos. El cuestionario final, llamado Encuesta de Hábitos Saludables en Adolescentes (ENHASA), mantuvo las mismas cuatro dimensiones y contó, finalmente, con 26 ítems.

TABLA 3. Características demográficas de los participantes

|   |                                |              |
|---|--------------------------------|--------------|
| <b>N.º de niños:</b>                            |                                |              |
| Estudiados: 421                                 | Incluidos: 416                 | Excluidos: 5 |
| <b>Sexo:</b>                                    |                                |              |
| Femenino: 216 (52 %)                            | Masculino: 200 (48 %)          |              |
| <b>Edad:</b>                                    |                                |              |
| 11-12 años: 81 (19,5 %)                         | 12-13 años: 198 (47,6 %)       |              |
| 13-14 años: 122 (29,3 %)                        | 14-15 años: 15 (3,6 %)         |              |
| <b>Centro escolar:</b>                          |                                |              |
| Público: 395 (95 %)                             |                                |              |
| <b>Persona que cumplimenta el cuestionario:</b> |                                |              |
| Madre: 341 (82 %)                               | Padre: 62 (14,9 %)             |              |
| Ambos: 4 (0,9 %)                                |                                |              |
| <b>Tipo de familia:</b>                         |                                |              |
| Biparental: 380 (89,9 %)                        |                                |              |
| Otros modelos: 11 (2,6 %)                       |                                |              |
| <b>Nivel de estudios de la madre:</b>           |                                |              |
| Sin estudios: 14 (3,3 %)                        | E. primarios: 169 (40,6 %)     |              |
| E. secundarios: 137 (33 %)                      | E. universitarios: 95 (22,9 %) |              |
| Sin datos: 1 (0,2 %)                            |                                |              |
| <b>Nivel de estudios del padre:</b>             |                                |              |
| Sin estudios: 20 (4,8 %)                        | E. primarios: 169 (40,6 %)     |              |
| E. secundarios: 145 (35 %)                      | E. universitarios: 66 (15,9 %) |              |
| Sin datos: 16 (3,8 %)                           |                                |              |

### 3. Análisis de resultados

Se reclutaron 421 pareados "padre-alumno" (participación del 74,2 %). Los alumnos presentaron una edad media de  $12,8 \pm 0,6$  desvíos estándar (DE) años, el 52 % de los cuales fueron mujeres. Se excluyeron 5 participantes por patología crónica. En la *Tabla 3*, se desglosan las características demográficas de la muestra.

De acuerdo con la puntuación obtenida, un 28,2 % de los participantes presentaron hábitos

TABLA 4. Datos definitorios y descriptivos del cuestionario según género

| Dimensión          | N.º de ítems |                   | Mujeres (n = 216) | Hombres (n = 200) | Valor de p |
|--------------------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------|
| Alimentación       | 8            | Media             | 57,93             | 58,01             | 0,944      |
|                    |              | Desviación típica | 11,819            | 11,315            |            |
|                    |              | Rango             | 17-80             | 20-79             |            |
| Actividad física   | 4            | Media             | 17,62             | 20,41             | 0,000      |
|                    |              | Desviación típica | 8,674             | 7,368             |            |
|                    |              | Rango             | 0-40              | 0-35              |            |
| Nuevas tecnologías | 7            | Media             | 29,35             | 22,75             | 0,265      |
|                    |              | Desviación típica | 15,168            | 13,906            |            |
|                    |              | Rango             | 0-63              | 0-65              |            |
| Entorno            | 7            | Media             | 58,27             | 59,11             | 0,468      |
|                    |              | Desviación típica | 12,013            | 11,248            |            |
|                    |              | Rango             | 17-70             | 15-70             |            |
| Total              | 26           | Media             | 163,171           | 165,27            | 0,471      |
|                    |              | Desviación típica | 31,87             | 27,24             |            |
|                    |              | Rango             | 66-229            | 73-237            |            |

Puntuación final obtenida, por bloques y global, según sexo. n : 416.

deficientes; de ellos, un 3,4 % presentaron hábitos muy poco saludables. Únicamente, el 9,1 % mostraron hábitos muy saludables. El análisis de la varianza no mostró diferencias significativas de forma general según género ( $p$  0,417).

Las dimensiones más deficitarias fueron el uso de tecnologías seguido de actividad física (el 40,8 % y el 47,4 % de la puntuación máxima alcanzable). Se encontraron hábitos alimentarios adecuados de forma general, con puntuaciones medias del 74,9 % de la puntuación posible. En la *Tabla 4*, se resumen los datos normativos de las puntuaciones generales y por dimensiones en función del sexo. Las adolescentes mostraron peores puntuaciones en actividad física ( $p < 0,001$ ), y los chicos, en nuevas tecnologías, aunque no de forma significativa.

## DISCUSIÓN

Se obtuvo un instrumento sencillo y rápido con parámetros psicométricos aceptables. La ENHASA mostró una aceptable consistencia interna, lo que la convirtió en una herramienta precisa y estable para evaluar los hábitos de vida en los jóvenes. Supone una mejora respecto a instrumentos previos, ya que, además de integrar las múltiples áreas que influyen en la salud, emplea una escala de respuesta homogénea y se obtienen datos cuantificables y fáciles de codificar e interpretar.

Mediante el análisis factorial, se comprimen todos los aspectos en cuatro dimensiones, y se crean elementos que resumen información relacionada, lo que permite establecer estrategias de mejora personalizadas e individuales según el área deficitaria. Valida, además, la estructura del cuestionario, la cual se corresponde con la literatura existente.<sup>10,20-24</sup>

La ENHASA no solo incluye los hábitos más relacionados con la obesidad, como la alimentación o la actividad física, sino que introduce aspectos como el entorno y las nuevas tecnologías, imprescindibles para el abordaje global de la salud infantil.<sup>12</sup> En la dimensión *alimentación*, se encuentran ítems como la ingesta de legumbres, pescado, fruta y verdura, que se han relacionado con el aumento del índice de masa corporal y el síndrome metabólico.<sup>21</sup> Se debe fomentar la ingesta de estos grupos de alimentos y disminuir el consumo de alimentos precocinados, refrescos o dulces.<sup>25</sup>

En cuanto a *actividad física*, determinaron mayor carga factorial las preguntas concernientes a las recomendaciones de la Organización

Mundial de la Salud (OMS)<sup>26</sup> y actividades extraescolares deportivas. La realización de ejercicio físico durante la infancia influye en el crecimiento del niño y disminuye la morbilidad en la edad adulta.<sup>25-27</sup> A pesar de que se ha promovido acudir andando como una estrategia de prevención,<sup>10</sup> en nuestro estudio, no ha expresado carga suficiente, probablemente, debido a que la población de estudio pertenece al ámbito rural, en el que la mayoría de los alumnos acude caminando a los centros escolares.

Respecto a la dimensión *tecnologías*, la revolución digital ha provocado un aumento importante del uso de pantallas, lo que resta tiempo a actividades físicas y de ocio. Tanto la Asociación Española de Pediatría como la Academia Americana de Pediatría recomiendan limitar el uso de pantallas a menos de dos horas al día por su asociación con la obesidad.<sup>8,28,29</sup> Dada la relación dosis-respuesta entre el tiempo dedicado a ellas y el exceso de peso,<sup>14,21</sup> se debería prestar más importancia a las nuevas tecnologías como influyentes en la salud.

Finalmente, en la dimensión *entorno*, los ítems con mayor carga fueron aquellos referentes a la autoestima y el acoso. Con frecuencia, los aspectos sensibles o conflictivos no son incluidos en la evaluación del niño, pero no hay que olvidar que, durante la infancia y la adolescencia, se producen cambios que van a tener efectos en la salud y el bienestar en la edad adulta.<sup>13,30</sup> Además de la peor autoestima y calidad de vida detectada en los niños obesos.<sup>31</sup>

En nuestra muestra, uno de cada cuatro adolescentes refirió hábitos poco saludables, lo que mostró un patrón de dieta desequilibrada, sedentarismo y abuso de tecnología. Las dimensiones con peores hábitos fueron el uso de tecnologías y la actividad física. Se asociaron comportamientos más sedentarios en las adolescentes, al igual que en estudios nacionales.<sup>20</sup> A diferencia de la literatura, se encontraron hábitos alimentarios adecuados, probablemente, debido a que, en áreas rurales como la estudiada, hay mayor adherencia a la dieta mediterránea.<sup>32</sup> La dimensión más deficitaria en ambos sexos fue la correspondiente al uso de nuevas tecnologías. Actualmente, muchas de las horas de aprendizaje, comunicación y entretenimiento se presentan frente a una pantalla, por lo que resultan coherentes los resultados obtenidos.

En pediatría, se necesitan instrumentos para medir conductas y actitudes, y, así, evitar el desarrollo de comorbilidades asociadas. El uso

de herramientas de este tipo contribuye a una mayor calidad en la recogida de datos, lo que ayuda a detectar los riesgos para la salud infantil y a establecer actuaciones precoces. El diseño en dimensiones permite una correcta planificación sanitaria, con estrategias de prevención dirigidas según el área deficitaria. Al igual que, en los programas de salud, ya se incluyen otras herramientas de apoyo para detectar a niños con hipotiroidismo o hipoacusia, se debería incluir este tipo de instrumentos validados para realizar una evaluación de los hábitos de riesgo.

Las principales limitaciones fueron no haber correlacionado con otras escalas, ya que no se encontró ningún instrumento validado similar en la población infantil, y que se trataba de un estudio de tipo observacional, por lo que no se podía establecer causalidad entre los factores estudiados.

Para concluir, la ENHASA es un instrumento válido, fiable y de fácil aplicación que evalúa las principales conductas modificables en adolescentes. Incluir las nuevas tecnologías y el entorno como influyentes adapta el cuestionario a los cambios sociales actuales. Los hábitos referentes a nuevas tecnologías y actividad física fueron los más deficitarios, y las adolescentes se mostraron más sedentarias. La ENHASA es una herramienta idónea para detectar a niños de riesgo y establecer estrategias de prevención y tratamiento de forma personalizada. ■

## REFERENCIAS

1. Coronel Rodríguez C, González Zorzano E, Hernández Hernández A, Escolar Jurado M, et al. Encuesta epidemiológica sobre la percepción y hábitos de salud de las familias españolas sobre nutrición infantil. *Pediatr Integr*. 2017; 21(3):221.e1-12.
2. Garcia-Continentente X, Allué N, Pérez-Giménez A, Ariza C, et al. Hábitos alimentarios, conductas sedentarias y sobrepeso y obesidad en adolescentes de Barcelona. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(1):3-10.
3. World Health Organization. The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva; WHO; 2002. [Acceso: 12 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42510/WHO\\_2002.pdf;jsessionid=F96A47F5B1396712B3EBE732B2BACCB3?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42510/WHO_2002.pdf;jsessionid=F96A47F5B1396712B3EBE732B2BACCB3?sequence=1).
4. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, et al. Child and adolescent obesity: Part of a bigger picture. *Lancet*. 2015; 385(9986):2510-20.
5. Blanco M, Veiga OL, Sepúlveda AR, Izquierdo-Gómez R, et al. Ambiente familiar, actividad física y sedentarismo en preadolescentes con obesidad infantil: estudio ANOBAS de casos-contrroles. *Aten Primaria*. 2020; 52(4):250-7.
6. Zurriaga O, Pérez-Panadés J, Quiles Izquierdo J, Gil Costa M, et al. Factors associated with childhood obesity in Spain. the OBICE study: A case-control study based on sentinel networks. *Public Health Nutr*. 2011; 14(6):1105-13.
7. Ninatanta-Ortiz JA, Núñez-Zambrano LA, García-Flores SA, Romání Romání F. Factores asociados a sobrepeso y obesidad en estudiantes de educación secundaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2017; 19(75):209-21.
8. Lajunen HR, Keski-Rahkonen A, Pulkkinen L, Rose RJ, et al. Are computer and cell phone use associated with body mass index and overweight? A population study among twin adolescents. *BMC Public Health*. 2007; 7:24.
9. World Health Organization. Global prevalence and secular trends in obesity. In: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 2000. Págs.16-60. [Acceso: 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/).
10. Ortega Anta RM, López-Sobaler AM, Aparicio Vizuete A, González Rodríguez LG, et al. Estudio ALADINO 2015: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2015. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición; 2016. [Acceso: 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Estudio\\_ALADINO\\_2015.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Estudio_ALADINO_2015.pdf).
11. Garrido-Miguel M, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Rodríguez-Artalejo F, et al. Prevalence and Trends of Overweight and Obesity in European Children from 1999 to 2016: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019; 173(10):e192430.
12. Lamarque M, Orden A. Prevención de la obesidad infantil: aportes desde las ciencias sociales para la intervención. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(2):169-74.
13. Lurbe E, Redon P. Nuevos elementos en la obesidad infantil. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019; 66(3):137-9.
14. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: A crisis in public health. *Obes Rev*. 2004; 5(Suppl 1):4-104.
15. Ortega Anta RM, López-Sobaler AM, Aparicio Vizuete A, González Rodríguez LG, et al. Estudio ENALIA 2012-2014: Encuesta Nacional de consumo de Alimentos en población Infantil y Adolescente. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición; 2017. [Acceso: 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad\\_alimentaria/gestion\\_riesgos/Informe\\_ENALIA2014\\_FINAL.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/gestion_riesgos/Informe_ENALIA2014_FINAL.pdf).
16. Zaragoza Casterad J, Generelo E, Aznar S, Abarca-Sos A, et al. Validation of a short physical activity recall questionnaire completed by Spanish adolescents. *Eur J Sport Sci*. 2012; 12(3):283-91.
17. Singh AS, Vik FN, Chinapaw MJM, Uijtdewilligen L, et al. Test-retest reliability and construct validity of the ENERGY-child questionnaire on energy balance-related behaviours and their potential determinants: The ENERGY-project. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011; 8:136.
18. Beranuy Fargues M, Chamarro Luser A, Graner Jordania C, Carbonell Sánchez X. Validación de dos escalas breves para evaluar la adicción a Internet y el abuso de móvil. *Psicothema*. 2009; 21(3):480-5.
19. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951; 16:297-334.
20. Astray J, Del Pino V. Hábitos de salud en la población juvenil de la Comunidad de Madrid 2017. Resultados del Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo asociados a Enfermedades No Transmisibles en población juvenil (SIVFRENT-J). Madrid: Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid; 2018. [Acceso: 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/>

- servicios/salud/factores-riesgo-enfermedad.
21. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC, Daniels S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: Shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering. *Pediatrics*. 2017; 140(2):e20171603.
  22. Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2017; 19:e1-25.
  23. Recasens MA, Xicola-Coromina E, Manresa JM, Ullmo PA, et al. Impact of school-based nutrition and physical activity intervention on body mass index eight years after cessation of randomized controlled trial (AVall study). *Clin Nutr*. 2019; 38(6):2592-8.
  24. Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, Shetty P. The Joint WHO/FAO Expert Consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutr*. 2004; 7(1A):245-50.
  25. Díez-Gañán L, Galán Labaca I, León Domínguez CM, Zorrilla Torras B. Encuesta de Nutrición Infantil de la Comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid; 2008. [Acceso: 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DEncuestaNutriciónInfantilCM-0102.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1220618210755&ssbinary=true>.
  26. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Ginebra: OMS; 2010. [Acceso: 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44441/9789243599977\\_spa.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44441/9789243599977_spa.pdf?ua=1).
  27. Madrona Marcos F, Panisello Royo J, Carbayo Herencia J, Alins J, et al. Intervención motivacional de la obesidad en Atención Primaria mediante un programa de actividad física. *Nutr Hosp*. 2020; 37(2):275-84.
  28. Wijnhoven TMA, Van Raaij JMA, Spinelli A, Rito AI, et al. Who european childhood obesity surveillance initiative 2008: Weight, height and body mass index in 6-9-year-old children. *Pediatr Obes*. 2013; 8(2):79-97.
  29. Cox R, Skouteris H, Dell'Aquila D, Hardy LL, et al. Television viewing behaviour among pre-schoolers: Implications for public health recommendations. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49(2):E108-11.
  30. Redinger RN. The prevalence and etiology of nongenetic obesity and associated disorders. *South Med J*. 2008; 101(4):395-9.
  31. Griffiths LJ, Parsons TJ, Hill AJ. Self-esteem and quality of life in obese children and adolescents: A systematic review. *Int J Pediatr Obes*. 2010; 5(4):282-304.
  32. Grao-Cruces A, Nuviala A, Fernández-Martínez A, Porcel-Gálvez AM, et al. Adherencia a la dieta mediterránea en adolescentes rurales y urbanos del sur de España, satisfacción con la vida, antropometría y actividades físicas y sedentarias. *Nutr Hosp*. 2013; 28(4):1129-35.

# Design and validation of a questionnaire to study healthy habits among adolescents aged 12-14 years

M. Isabel Jiménez Candel, B.S.<sup>a</sup>, Pedro J. Carpena Lucas, B.S.<sup>a</sup>,  
Guillermo Ceballos-Santamaría, M.D.<sup>b</sup> and José Mondéjar Jiménez, Professor<sup>b</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** Social and cultural changes are altering young people's habits. Some surveys measure such behaviors, but are hard to interpret. The objective of this study was to design and validate a homogeneous questionnaire to study habits among adolescents aged 12-14 years.

**Population and methods.** Descriptive and cross-sectional study to validate a questionnaire. Items were selected after a bibliographic review and expert assessment. The pre-test was administered to a pilot sample. Reliability was established using Cronbach's alpha coefficient, and construct validity, using a factor analysis. It was administered to a sample of parents of students from 4 secondary schools.

**Results.** Cronbach's coefficient showed values close to 0.7 in 3/4 subscales and an overall value of 0.629, showing accuracy and stability. Factor analysis determined an adequate construct validity, with 4 factors: *eating, physical activity, new technologies, and environment*. The final questionnaire included 26 items and was administered to 421 participants. Poor habits were observed in 24.8 % and very unhealthy, in 3.4 %. Girls had poorer scores in physical activity ( $p < 0.001$ ), and boys, in new technologies, although it was not significant.

**Conclusions.** The final instrument was valid, reliable, and easily administered to assess modifiable behaviors in adolescents. The inclusion of technologies and environment helps to adapt the questionnaire to current changes. The greatest deficit was observed in the technology use and physical activity domains; and girls were more sedentary.

**Key words:** *surveys and questionnaires, lifestyles, adolescent, primary prevention, obesity.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.177>

**To cite:** Jiménez Candel MI, Carpena Lucas PJ, Ceballos-Santamaría G, Mondéjar Jiménez J. Design and validation of a questionnaire to study healthy habits among adolescents aged 12-14 years. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):177-184.

- a. Hospital Virgen del Castillo, Murcia, Spain.
- b. Universidad de Castilla-La Mancha, School of Social Sciences, Cuenca, Spain.

## E-mail address:

M. Isabel Jiménez Candel, B.S.:  
mjimenezcandel@gmail.com

## Funding:

None.

## Conflict of interest:

None.

Received: 8-23-2020

Accepted: 11-17-2020

## INTRODUCTION

Recent social and cultural changes are modifying adolescents' behaviors and habits. A diet based on fast foods, doing little physical activity and the technological revolution, which leads to a more sedentary lifestyle, are now a reality.<sup>1-3</sup> These patterns are contributing to the rapid increase in pediatric overweight and obesity in recent decades.<sup>3-8</sup> In terms of pediatric overweight and obesity, Spain is the leader in Europe with 20-24 % and 10-15 %, respectively.<sup>9-11</sup> Obesity is a multifactorial problem in which genetic, metabolic, psychosocial, and environmental determinants are involved. The latter are becoming increasingly important as they are modifiable.<sup>12</sup>

The period with the most opportunities to acquire healthy behaviors that will last for life is puberty<sup>13</sup> because this is when physiological, psychological, and behavioral changes that are critical for human development occur. Detecting, preventing, and improving lifestyle habits is a challenge for public health.<sup>10,14</sup> Hence, the importance of establishing how environmental factors have an impact on adolescents' health so that cases at risk are detected in an early manner. Screening tests should be administered to detect children with unhealthy habits.

According to the bibliography, multiple surveys have been developed in an attempt to establish children's habits and behaviors. Specific questionnaires have been developed about eating habits, such as the National Survey on Food and Beverage Consumption in the Child and Adolescent Population,<sup>15</sup>

physical activity, such as the Assessment of Physical Activity Levels Questionnaire (APALQ)<sup>16</sup> or the ENERGY;<sup>17</sup> in addition to scales about Experiences related to video games, the Internet or mobile phones (CERV, CERI, and CERM), respectively.<sup>18</sup> Other studies, such as the Surveillance on Growth, Diet, Physical Activity, Child Development, and Obesity (*Vigilancia Del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad, ALADINO*),<sup>10</sup> have analyzed the overall domain of health using surveys. All of these instruments have provided great knowledge about young people's habits, but had a limitation: using different measurement scales and data collection methods has hindered administration, interpretation, and population comparison possibilities.

Thus, it is necessary to develop an instrument capable of analyzing each risk factor affecting excess weight from an overall perspective; a homogeneous, brief, easily administered scale that allows analyzing results, their relation, and data extrapolation. A practical, useful questionnaire may serve as a screening tool in both the school and primary care settings. Therefore, the main objective of this study was to design and validate a questionnaire to study health-related habits and behaviors among children aged 12-14 years.

## POPULATION AND METHOD

This was an observational and cross-sectional validation study divided into the following phases: questionnaire development, validation, and administration.

### 1. Questionnaire design

An extensive bibliographic review was done using the PubMed, MEDLINE, Cochrane Library, SCOPUS, Google Scholar, and Web of Science electronic databases. Search terms included *eating habits, physical exercise, child health, information and communication technologies, video games, school, school performance, leisure time, personal relations, self-perception, social acceptance, happiness, satisfaction, and child obesity*. Based on this, a preliminary questionnaire was developed and reviewed by five experts in pediatrics and adolescent medicine for content validation.

An odd Likert scale made up of 11 items was used, where a score close to 0 accounted for unhealthier habits; the questionnaire was homogeneous, comparable, and simple. The scoring method was the sum of each item (total range: 0-260). Some were arranged contrary to the

construct, so they were inverted for analysis. Cutoff points were established to determine groups by score: 0-49, very unhealthy habits; 50-99, unhealthy; 100-149, acceptable; 150-200, healthy; and > 200, very healthy.

The pre-test was administered to a pilot sample of 37 parents from a different school. Doubts, incidences, and remarks were registered. After the reliability analysis, non-discriminatory questions (those correctly answered by more than 95 % of the sample) or questions with low internal reliability were removed. The estimated time to complete the questionnaire was 10 minutes.

### 2. Psychometric analysis

Using Cronbach's alpha, the more reliable items were determined. An internal consistency between 0.4 and 0.7 was accepted,<sup>19</sup> and this version was made up of 27 items. Then, an exploratory factor analysis using the maximum likelihood method and varimax rotation factors was done to identify the questionnaire's underlying structure and determine construct validity. Relevance was previously studied using the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure of sampling adequacy and Bartlett's sphericity test. KMO values above 0.7 were accepted to assess the extent of correlation among variables.

After this, the total variance explained was done selecting values above 50 %. Minimum values of 0.3 were admitted as optimal for item correlation with the corresponding factor for grouping. Initially, 8 rotations were obtained, which were subjected to a retention for convenience to unify and reduce domains, and an optimized, 4-component version was obtained. The final questionnaire included 26 items distributed in 4 domains. Finally, the scores were examined to look for differences based on sex using a variance analysis.

### 3. Field test

The target population was made up of parents of adolescents who were in the first year of secondary school (12-14 years) in education centers from health area V of the Region of Murcia during the 2017-2019 period. Taking into account the population in that age range included in the census, a minimum sample size of 350 participants was calculated for a maximum error of 4.92 %, with a 95 % confidence interval. The seven education centers in the area were invited to participate in the study; four (three public and one state-funded private)



agreed to collaborate; three public schools refused to participate alleging lack of time in the school schedule. Participants were selected from an eligible sample of 567 students, and the proportion among centers was maintained.

The questionnaire was sent to the parents for its completion at home, together with the informed consent and an explanatory note that included information about the study, its objectives, voluntary nature, and anonymity of answers. Parents whose adolescent children had chronic diseases or eating disorders and those who refused to participate were excluded.

All data were anonymous and results were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). The study was accepted by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

## RESULTS

### 1. Questionnaire development

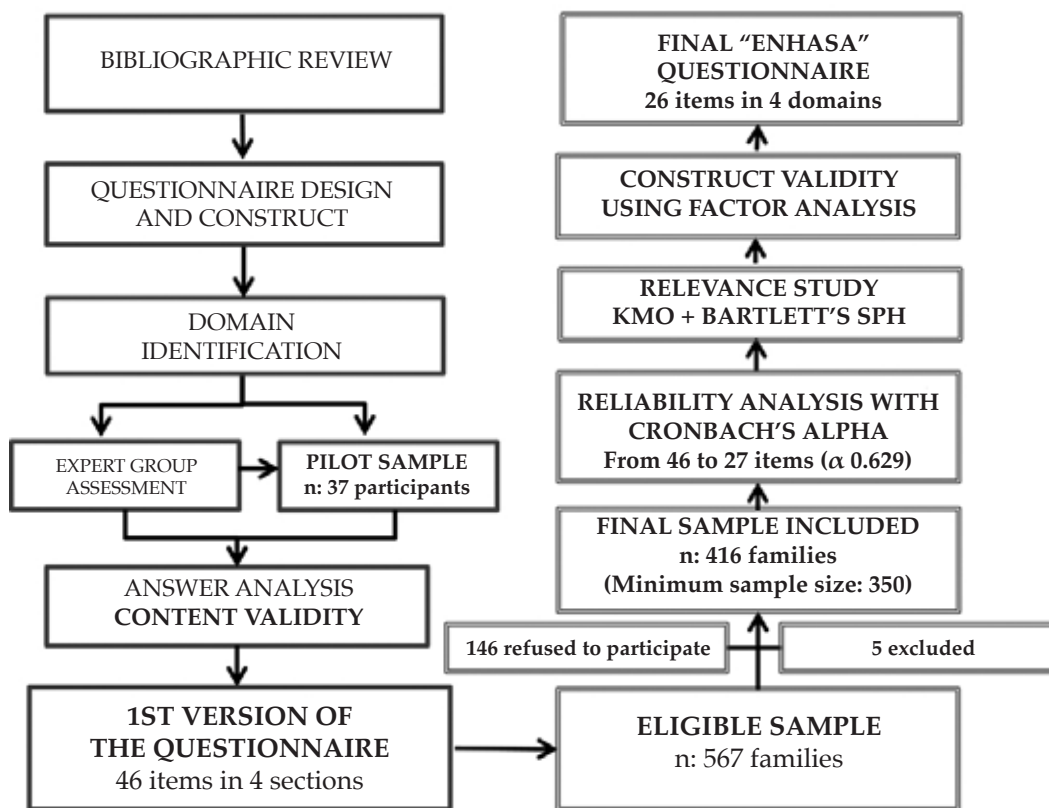
A total of 636 articles in Spanish and English

were identified; of these, 15 related to large national studies and validated surveys in the child population were selected. Based on the most prevalent and representative items, a 51-item questionnaire was obtained; this was assessed by experts, who removed 5 items due to a lack of construct or controversy. A pilot questionnaire of 46 items distributed into 4 sections was developed: *eating* included 14 items, *physical activity-leisure time*, 5; *new technologies*, 10; and *school-friends*, 17. Figure 1 shows the questionnaire development process. This pre-test was correctly completed by 95 % of the pilot sample, and an adequate feasibility was confirmed.

### 2. Psychometric analysis

In relation to the validity and reliability study, after a Cronbach's alpha analysis, the *eating* block was reduced to 8 items, and the questions about water, salt, or pastry were removed, among others. In relation to *physical activity-leisure time*, the 5 items were maintained. For *new technologies*, 3 questions about parental supervision, use of

FIGURE 1. Baseline characteristics and Cronbach's alpha progress



ENHASA: Survey on healthy habits among adolescents (*Encuesta de Hábitos Saludables en Adolescentes*); KMO: Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy.

parental controls, and electronic material use in the classroom were removed. Finally, the *school-friends* block was reduced to 7 questions with the elimination of those about academic performance, peer relations, and mood. *Table 1* shows how the alpha coefficient increased as low discrimination items were removed.

The final set showed an overall internal consistency of 0.629. The sample adequacy study showed a KMO value of 0.752, and Bartlett's test, a  $p$  value  $< 0.05$ . After the exploratory analysis, 8 components had an eigenvalue  $\geq 1$ . This solution accounted for a significant total variance percentage (58.8 %). After the retention

TABLE 1. Baseline characteristics and Cronbach's alpha progress

|                |              | Eating | Physical activity | New technologies | Environment | Overall |
|----------------|--------------|--------|-------------------|------------------|-------------|---------|
| Initial test   | No. of items | 14     | 5                 | 10               | 17          | 46      |
|                | Alpha value  | 0.456  | 0.500             | 0.590            | 0.468       | 0.585   |
| Resulting test | No. of items | 8      | 5                 | 7                | 7           | 27      |
|                | Alpha value  | 0.665  | 0.500             | 0.759            | 0.758       | 0.629   |

Reliability analysis results. After removing the less reliable items from the initial test, an abridged version with a higher internal consistency both per domain and overall was obtained.

TABLE 2. Rotation matrix for 4 components

|  | Component |       |       |        |
|--|-----------|-------|-------|--------|
|  | 1         | 2     | 3     | 4      |
| <b>Eating</b>  |           |       |       |        |
| 2. Brings lunch from home.   |           |       | 0.535 |        |
| 3. Has at least four meals a day.  |           |       | 0.4   |        |
| 4. Eats fruits every day.  |           |       | 0.747 |        |
| 5. Eats vegetables every day.  |           |       | 0.726 |        |
| 6. Eats fish several times a week.   |           |       | 0.687 |        |
| 7. Eats legumes several times a week.  |           |       | 0.706 |        |
| 8. Eats processed or fast food (pizza, hamburgers...) several times a week.                        | 0.39      |       |       |        |
| 13. Eats together with the family.   |           |       |       | 0.371  |
| <b>Physical activity</b>   |           |       |       |        |
| 15. Walks to school.   |           |       |       |        |
| 16. Does aerobic physical activity (running, riding a bike) every day, for at least 60 minutes.    |           |       |       | 0.754  |
| 17. Does a sport-related extracurricular activity, e.g., skating, basketball, dancing, etc.        |           |       |       | 0.693  |
| 18. Does physical activity with their family, e.g., walking, riding a bike, hiking, etc.           |           |       | 0.319 | 0.508  |
| 19. Has had enough time for leisure activities: playing, reading, etc.                             |           |       |       | 0.343  |
| <b>New technologies</b>  |           |       |       |        |
| 20. Watches TV.  |           | 0.439 |       |        |
| 21. Uses a computer, mobile phone or tablet to play video games.                                   |           | 0.62  |       |        |
| 22. Uses a computer, mobile phone or tablet to go online.  |           | 0.768 |       |        |
| 23. Uses a computer, mobile phone or tablet to chat with friends.                                  |           | 0.762 |       |        |
| 24. Has a total screen time of 2 or more hours a day (computer, tablet, mobile phone... combined). |           | 0.671 |       |        |
| 28. Your child gets angry if somebody bothers them while using their mobile phone.                 |           | 0.553 |       |        |
| 29. You have told someone that your child spends too much time using the phone or watching TV.     | 0.534     | 0.305 |       |        |
| <b>Environment</b>   |           |       |       |        |
| 36. Has been bullied or threatened by other children.  |           |       | 0.647 |        |
| 37. Is scared of other children.   |           |       | 0.596 |        |
| 38. Is ashamed of themselves or would like to change a part of their body.                         |           |       | 0.618 |        |
| 39. Has felt everything goes wrong.  |           |       | 0.749 |        |
| 40. Has felt lonely.   |           |       | 0.74  |        |
| 41. Has complained that their parents do not have enough time for them.                            |           |       | 0.451 | -0.326 |
| 42. Has complained that they are treated unfairly at home.   | 0.307     | 0.492 |       |        |

Factor analysis results to establish construct validity. The KMO value shows the extent of correlation among variables.

for convenience, a final, optimized version made up of 4 domains was obtained: *technologies, environment, eating, and physical activity-leisure time*. Item distribution and factor load are shown in Table 2.

TABLE 3. Demographic characteristics of participants

| No. of participants:                        |                                   | Studied: 421 | Included: 416                 | Excluded: 5 |
|---|-----------------------------------|--------------|-------------------------------|-------------|
| <b>Sex:</b>                                 |                                   |              |                               |             |
|   | Female: 216 (52%)                 |              | Male: 200 (48 %)              |             |
| <b>Age:</b>                                 |                                   |              |                               |             |
|   | 11-12 years old: 81 (19.5 %)      |              | 12-13 years old: 198 (47.6 %) |             |
|   | 13-14 years old: 122 (29.3 %)     |              | 14-15 years old: 15 (3.6 %)   |             |
| <b>School:</b>                              |                                   |              |                               |             |
|   | Public: 395 (95 %)                |              |                               |             |
| <b>Person filling in the questionnaire:</b> |                                   |              |                               |             |
|   | Mother: 341 (82 %)                |              |                               |             |
|   | Father: 62 (14.9 %)               |              |                               |             |
|   | Both: 4 (0.9 %)                   |              |                               |             |
| <b>Family structure:</b>                    |                                   |              |                               |             |
|   | Two-parent family: 380 (89.9 %)   |              |                               |             |
|   | Other models: 11 (2.6 %)          |              |                               |             |
| <b>Maternal education level:</b>            |                                   |              |                               |             |
|   | No education: 14 (3.3 %)          |              |                               |             |
|   | Primary education: 169 (40.6 %)   |              |                               |             |
|   | Secondary education: 137 (33 %)   |              |                               |             |
|   | University education: 95 (22.9 %) |              |                               |             |
|   | No data: 1 (0.2 %)                |              |                               |             |
| <b>Paternal education level:</b>            |                                   |              |                               |             |
|   | No education: 20 (4.8 %)          |              |                               |             |
|   | Primary education: 169 (40.6 %)   |              |                               |             |
|   | Secondary education: 145 (35 %)   |              |                               |             |
|   | University education: 66 (15.9 %) |              |                               |             |
|   | No data: 16 (3.8 %)               |              |                               |             |

The item related to fast food consumption showed a greater load in the *new technologies* factor, as well as the eating together as a family item in the *physical activity* domain, but both were moved to the *eating* domain because they had no conceptual relevance in the other domains. The *walks to school* item showed similar loads in the 4 factors, but they were all below 0.3, so it was not assigned to any of them. The final questionnaire, called Survey on healthy habits among adolescents (*Encuesta de Hábitos Saludables en Adolescentes*, ENHASA), maintained the same 4 domains and included 26 items.

### 3. Analysis of results

A total of 421 "parent-student" pairs were recruited (participation rate: 74.2 %). Students' mean age was  $12.8 \pm 0.6$  years and standard deviations (SDs); 52 % of participants were girls. Five participants were excluded because they had a chronic disease. Table 3 shows a breakdown of the sample's demographic characteristics.

Based on the score, 28.2 % of participants had poor habits; of them, 3.4 % were very unhealthy. Only 9.1 % of participants had very healthy habits. The analysis of variance did not find significant general differences by sex ( $p$  0.417).

The greatest deficit was observed in the technology use domain, followed by physical activity (40.8 % and 47.4 % of the maximum potential score). Eating habits were adequate in general, with mean scores of 74.9 % of the potential score. Table 4 shows a summary of regulatory data for scores in general and per

TABLE 4. Definite and descriptive questionnaire data by sex

| Domain            | No. of items |                    | Girls (n = 216) | Boys (n = 200) | p value |
|-------------------|--------------|--------------------|-----------------|----------------|---------|
| Eating            | 8            | Mean               | 57.93           | 58.01          | 0.944   |
|                   |              | Standard deviation | 11.819          | 11.315         |         |
|                   |              | Range              | 17-80           | 20-79          |         |
| Physical activity | 4            | Mean               | 17.62           | 20.41          | 0.000   |
|                   |              | Standard deviation | 8.674           | 7.368          |         |
|                   |              | Range              | 0-40            | 0-35           |         |
| New technologies  | 7            | Mean               | 29.35           | 22.75          | 0.265   |
|                   |              | Standard deviation | 15.168          | 13.906         |         |
|                   |              | Range              | 0-63            | 0-65           |         |
| Environment       | 7            | Mean               | 58.27           | 59.11          | 0.468   |
|                   |              | Standard deviation | 12.013          | 11.248         |         |
|                   |              | Range              | 17-70           | 15-70          |         |
| Total             | 26           | Mean               | 163.171         | 165.27         | 0.471   |
|                   |              | Standard deviation | 31.87           | 27.24          |         |
|                   |              | Range              | 66-229          | 73-237         |         |

Final score, by block and overall, based on sex. n: 416.

domain based on sex. Girls had poorer scores in physical activity ( $p < 0.001$ ), and boys, in new technologies, although it was not significant.

## DISCUSSION

The instrument obtained contains acceptable psychometric parameters and is simple and quick. The ENHASA showed an acceptable internal consistency, making it an accurate and stable tool to assess lifestyle habits among adolescents. It is an improvement from previous instruments because, in addition to including multiple areas affecting health, it uses a homogeneous answer scale and provides measurable data that are easily coded and interpreted.

Using a factor analysis, all aspects were grouped into 4 domains and items that provide related summary information were developed, which allows to establish customized and individualized improvement strategies based on the deficit area. It also validates the questionnaire structure, consistent with the existing bibliography.<sup>10,20-24</sup>

The ENHASA includes the habits most related to obesity, such as eating and physical activity, and it also introduces aspects like environment and new technologies, which are essential for an overall approach to child health.<sup>12</sup> The *eating* domain includes legume, fish, fruits, and vegetables consumption, which has been related to a higher body mass index and metabolic syndrome.<sup>21</sup> Consumption of these food groups should be encouraged, whereas precooked foods, sodas, and sweets should be reduced.<sup>25</sup>

In relation to *physical activity*, a higher factor load was observed in questions related to the recommendations by the World Health Organization (WHO)<sup>26</sup> and extracurricular sport-related activities. Physical exercise during childhood has an impact on growth and reduces morbidity and mortality in adult age.<sup>25-27</sup> Although walking to school has been promoted as a prevention strategy,<sup>10</sup> in our study, the load was not sufficient, probably because the study population comes from a rural setting, where most students walk to school.

In relation to the *technologies* domain, the digital revolution has led to an important increase in screen use, at the expense of physical and leisure activities. Both the Spanish Society of Pediatrics and the American Academy of Pediatrics recommend limiting screen time to less than 2 hours a day due to its association with obesity.<sup>8,28,29</sup> Given the dose-response relationship

between screen time and excess weight,<sup>14,21</sup> more attention should be given to new technologies as factors that affect health.

Finally, in the *environment* domain, the higher load was observed in items related to self-esteem and bullying. Sensitive or conflictive situations are often left out of child assessments, but it is necessary to consider that, during childhood and adolescence, changes that will have an effect on health and well-being in adult life take place.<sup>13,30</sup> This is in addition to the poorer self-esteem and quality of life observed among obese children.<sup>31</sup>

In our sample, 1 in 4 adolescents referred unhealthy habits, which showed an unbalanced diet, a sedentary lifestyle, and an excessive use of technology. The worst habits were observed in the technology use and physical activity domains. More sedentary behaviors were observed among girls, which is consistent with national studies.<sup>20</sup> Unlike the bibliography, eating habits were adequate, probably because rural area populations like the one in our study tend to follow the Mediterranean diet.<sup>32</sup> The greatest deficit area in both males and females was *new technologies*. Nowadays, many learning, communication, and entertainment hours take place in front of a screen, which is why the obtained results are consistent.

Instruments to measure attitudes and behaviors are required in pediatrics so as to prevent associated comorbidities. Using this type of instruments helps to obtain a better quality in terms of data collection, which is good to detect risks for child health and establish an early management. The design by domains allows to appropriately plan health care, including targeted prevention strategies based on the deficit area. As health programs now include other support tools to detect hypothyroidism or hearing loss in children, this type of validated instruments should be included in the assessment of risk habits.

The main limitations of this study were the lack of correlation with other scales, given that we did not find any other similar instrument that had been validated in the pediatric population, and that this was an observational study, so it was not possible to establish causality among studied factors.

To conclude, the ENHASA is a valid, reliable, and easily administered instrument to assess the main modifiable behaviors among adolescents. The inclusion of new technologies and environment as influential factors helps to

adapt the questionnaire to current social changes. The greatest deficit was observed in habits related to new technologies and physical activity; and girls were more sedentary. The ENHASA is an optimal instrument to detect children at risk and to establish customized prevention and treatment strategies. ■

## REFERENCES

1. Coronel Rodríguez C, González Zorzano E, Hernández Hernández A, Escolar Jurado M, et al. Encuesta epidemiológica sobre la percepción y hábitos de salud de las familias españolas sobre nutrición infantil. *Pediatr Integr*. 2017; 21(3):221.e1-12.
2. García-Continente X, Allué N, Pérez-Giménez A, Ariza C, et al. Hábitos alimentarios, conductas sedentarias y sobrepeso y obesidad en adolescentes de Barcelona. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(1):3-10.
3. World Health Organization. The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva; WHO; 2002. [Accessed on: November 12<sup>th</sup>, 2020]. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42510/WHR\\_2002.pdf;jsessionid=F96A47F5B1396712B3EBE732B2BACCB3?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42510/WHR_2002.pdf;jsessionid=F96A47F5B1396712B3EBE732B2BACCB3?sequence=1).
4. Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD, et al. Child and adolescent obesity: Part of a bigger picture. *Lancet*. 2015; 385(9986):2510-20.
5. Blanco M, Veiga OL, Sepúlveda AR, Izquierdo-Gómez R, et al. Ambiente familiar, actividad física y sedentarismo en preadolescentes con obesidad infantil: estudio ANOBAS de casos-control. *Aten Primaria*. 2020; 52(4):250-7.
6. Zurriaga O, Pérez-Panadés J, Quiles Izquierdo J, Gil Costa M, et al. Factors associated with childhood obesity in Spain. the OBICE study: A case-control study based on sentinel networks. *Public Health Nutr*. 2011; 14(6):1105-13.
7. Ninatanta-Ortiz JA, Núñez-Zambrano LA, García-Flores SA, Román Román F. Factores asociados a sobrepeso y obesidad en estudiantes de educación secundaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2017; 19(75):209-21.
8. Lajunen HR, Keski-Rahkonen A, Pulkkinen L, Rose RJ, et al. Are computer and cell phone use associated with body mass index and overweight? A population study among twin adolescents. *BMC Public Health*. 2007; 7:24.
9. World Health Organization. Global prevalence and secular trends in obesity. In: *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva: WHO; 2000. Pages 16-60. [Accessed on: November 15<sup>th</sup>, 2020]. Available at: [https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/).
10. Ortega Anta RM, López-Sobaler AM, Aparicio Vizuete A, González Rodríguez LG, et al. Estudio ALADINO 2015: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2015. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición; 2016. [Accessed on: November 15<sup>th</sup>, 2020]. Available at: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Estudio\\_ALADINO\\_2015.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Estudio_ALADINO_2015.pdf).
11. Garrido-Miguel M, Caverro-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Rodríguez-Artalejo F, et al. Prevalence and Trends of Overweight and Obesity in European Children from 1999 to 2016: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019; 173(10):e192430.
12. Lamarque M, Orden A. Prevención de la obesidad infantil: aportes desde las ciencias sociales para la intervención. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(2):169-74.
13. Lurbe E, Redon P. Nuevos elementos en la obesidad infantil. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019; 66(3):137-9.
14. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: A crisis in public health. *Obes Rev*. 2004; 5(Suppl 1):4-104.
15. Ortega Anta RM, López-Sobaler AM, Aparicio Vizuete A, González Rodríguez LG, et al. Estudio ENALIA 2012-2014: Encuesta Nacional de consumo de Alimentos en población Infantil y Adolescente. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición; 2017. [Accessed on: November 15<sup>th</sup>, 2020]. Available at: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad\\_alimentaria/gestion\\_riesgos/Informe\\_ENALIA2014\\_FINAL.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/gestion_riesgos/Informe_ENALIA2014_FINAL.pdf).
16. Zaragoza Casterad J, Generelo E, Aznar S, Abarca-Sos A, et al. Validation of a short physical activity recall questionnaire completed by Spanish adolescents. *Eur J Sport Sci*. 2012; 12(3):283-91.
17. Singh AS, Vik FN, Chinapaw MJM, Uijtdewilligen L, et al. Test-retest reliability and construct validity of the ENERGY-child questionnaire on energy balance-related behaviours and their potential determinants: The ENERGY-project. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011; 8:136.
18. Beranuy Fargues M, Chamarro Luser A, Graner Jordania C, Carbonell Sánchez X. Validación de dos escalas breves para evaluar la adicción a Internet y el abuso de móvil. *Psicothema*. 2009; 21(3):480-5.
19. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951; 16:297-334.
20. Astray J, Del Pino V. Hábitos de salud en la población juvenil de la Comunidad de Madrid 2017. Resultados del Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo asociados a Enfermedades No Transmisibles en población juvenil (SIVFRENT-J). Madrid: Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid; 2018. [Accessed on: November 15<sup>th</sup>, 2020]. Available at: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/factores-riesgo-enfermedad>.
21. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC, Daniels S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: Shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering. *Pediatrics*. 2017; 140(2):e20171603.
22. Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2017; 19:e1-25.
23. Recasens MA, Xicola-Coromina E, Manresa JM, Ullmo PA, et al. Impact of school-based nutrition and physical activity intervention on body mass index eight years after cessation of randomized controlled trial (AVall study). *Clin Nutr*. 2019; 38(6):2592-8.
24. Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, Shetty P. The Joint WHO/FAO Expert Consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutr*. 2004; 7(1A):245-50.
25. Díez-Gañán L, Galán Labaca I, León Domínguez CM, Zorrilla Torras B. Encuesta de Nutrición Infantil de la Comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid; 2008. [Accessed on: November 15<sup>th</sup>, 2020]. Available at: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DEncuestaNutriciónInfantilCM-0102.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1220618210755&ssbi>

- nary=true.
26. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. Ginebra: OMS; 2010. [Accessed on: November 15<sup>th</sup>, 2020]. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44441/9789243599977\\_spa.pdf?ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44441/9789243599977_spa.pdf?ua=1).
  27. Madrona Marcos F, Panisello Royo J, Carbayo Herencia J, Alins J, et al. Intervención motivacional de la obesidad en Atención Primaria mediante un programa de actividad física. *Nutr Hosp*. 2020; 37(2):275-84.
  28. Wijnhoven TMA, Van Raaij JMA, Spinelli A, Rito AI, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: Weight, height and body mass index in 6-9-year-old children. *Pediatr Obes*. 2013; 8(2):79-97.
  29. Cox R, Skouteris H, Dell'Aquila D, Hardy LL, et al. Television viewing behaviour among pre-schoolers: Implications for public health recommendations. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49(2):E108-11.
  30. Redinger RN. The prevalence and etiology of nongenetic obesity and associated disorders. *South Med J*. 2008; 101(4):395-9.
  31. Griffiths LJ, Parsons TJ, Hill AJ. Self-esteem and quality of life in obese children and adolescents: A systematic review. *Int J Pediatr Obes*. 2010; 5(4):282-304.
  32. Grao-Cruces A, Nuviala A, Fernández-Martínez A, Porcel-Gálvez AM, et al. Adherencia a la dieta mediterránea en adolescentes rurales y urbanos del sur de España, satisfacción con la vida, antropometría y actividades físicas y sedentarias. *Nutr Hosp*. 2013; 28(4):1129-35.

# Intervención con probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros extremos menores de 1500 gramos o de 32 semanas

*Probiotic intervention to prevent necrotizing enterocolitis in extremely preterm infants born before 32 weeks of gestation or with a birth weight of less than 1500 g*

Dr. César Gutiérrez Escárate<sup>a</sup>, Prof. Luis Bustos Medina<sup>b</sup>, Dra. Katherine Caniulao Ríos<sup>c</sup>, Dra. Carolina Taito Antivil<sup>c</sup>, Dra. Yessica Gallegos Casanova<sup>a</sup> y Dra. Camila Silva Beltrán<sup>d</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** Existe evidencia del beneficio de los probióticos en prevenir enterocolitis necrotizante en prematuros extremos. Desde 2015, se usa probiótico preventivo en el Servicio de Neonatología, Hospital Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile.

**Objetivo.** Evaluar el impacto de este probiótico en la incidencia, gravedad, necesidad de terapia quirúrgica y letalidad por enterocolitis necrotizante en prematuros extremos.

**Pacientes y método.** Estudio retrospectivo de cohortes. Datos analizados con Stata. Se aplicó la prueba exacta de Fisher para comparar porcentajes y, para los promedios, la prueba *t* para varianzas distintas. Los egresados entre 2015 y 2017 recibieron *Lactobacillus reuteri* Protectis (LRP), dosis única (1 x 10<sup>8</sup> unidades formadora de colonias) desde los primeros días de vida hasta cumplir las 36 semanas de edad gestacional corregida. Los controles egresados entre 2012 y 2014 no recibieron LRP.

**Resultados.** El 3,45 % de los casos tuvo algún grado de enterocolitis: grado I (el 64 %), II (el 18 %), III (el 18 %); requirió cirugía el 18 % y no hubo letalidad. El 3,75 % de los controles históricos presentaron enterocolitis: grado I (el 12 %), II (el 35 %), III (el 53 %); el 64,7 % requirió cirugía, y el 47 % falleció. El grupo intervenido presentó grado II o III en un 36 %; en el grupo control, la sumatoria de estos estadios fue del 88 %.

**Conclusión.** LRP administrado en dosis única diaria al prematuro extremo no modificó la incidencia de enterocolitis, pero disminuyó su gravedad, la letalidad y necesidad de tratamiento quirúrgico.

**Palabras clave:** recién nacido extremadamente prematuro, enterocolitis necrotizante, probióticos, *Lactobacillus reuteri* Protectis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.185>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.185>

- a. Servicio de Neonatología, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile.
- b. Departamento de Salud Pública, CIGES - Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud, Universidad de La Frontera.
- c. Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile.
- d. Servicio de Imagenología, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile.

## Correspondencia:

Dr. César Gutiérrez Escárate:  
cesgutesc@yahoo.com

## Financiamiento:

Ninguno.

## Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 21-7-2020

Aceptado: 17-12-2020

## INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (*necrotizing enterocolitis*; NEC, por sus siglas en inglés) es la urgencia gastrointestinal más frecuente y más grave que se presenta en el neonato, especialmente, en el prematuro extremo (PE). Su patogenia es compleja y multifactorial. La incidencia es variable en distintos países y centros neonatales, con reportes del 7,5 %, <sup>1</sup> variaciones y tendencia al aumento. <sup>2</sup>

En el PE en riesgo de NEC, se ha encontrado una colonización fecal anormal y retardo en el inicio de la colonización saprófita. <sup>3,4</sup> Hay una relación inversa entre el riesgo de desarrollar NEC y el peso de nacimiento y la edad gestacional: menos del 10 % de los niños que desarrollan NEC son de término. <sup>5</sup>

Los probióticos son organismos vivos que ayudan al buen estado de la flora intestinal; favorecen el desarrollo de la flora saprófita y obstaculizan el crecimiento de bacterias patógenas. Su uso preventivo de NEC en PE se menciona, frecuentemente, en la literatura médica, y la evidencia científica los cataloga como una herramienta importante en la reducción de la NEC grave en los prematuros. <sup>6,7</sup> La falta de consenso en su uso profiláctico rutinario se relaciona con el tipo de probiótico por usar, la dosis requerida, la modalidad de tratamiento y los efectos a largo plazo, lo que ha contribuido a sugerir la realización de mayores estudios. <sup>8,9</sup> Los mecanismos de acción

**Cómo citar:** Gutiérrez Escárate C, Bustos Medina L, Caniulao Ríos K, Taito Antivil C, et al. Intervención con probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros extremos menores de 1500 gramos o de 32 semanas. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):185-191.

de los probióticos son conocidos: alta afinidad para adherirse a la mucosa intestinal, mejoran la función de la barrera epitelial, exclusión competitiva de los patógenos, inhibición de la adhesión del patógeno, producción de sustancias antimicrobianas y modulación del sistema inmune del huésped.

A fines del año 2014, se solicitó la compra de *Lactobacillus reuteri* Protectis (LRP), cuya cepa es DSM 17938 (BioGaia®), al Comité de Farmacia del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (HHHA) de Temuco, Chile, para la utilización rutinaria en los PE. No existen publicaciones en Chile con el uso de LRP en NEC, por lo tanto, podría ser de utilidad como información a otros centros neonatales. El objetivo del presente estudio fue evaluar el impacto que tuvo este probiótico en la incidencia de NEC, su grado, la necesidad de tratamiento quirúrgico y la letalidad en un grupo de PE, comparado con otro grupo que no lo recibió.

## PACIENTES Y MÉTODOS

El diseño de la muestra fue una cohorte retrospectiva de PE, que incluyó a recién nacidos menores de 32 semanas de gestación o peso menor de 1500 gramos, que iniciaron la alimentación durante la primera semana de vida,

sin malformaciones, sin genopatías o patologías que impidieran su alimentación y que fueron atendidos en el Servicio de Neonatología del HHHA entre los años 2012 y 2017.

El HHHA de Temuco, en la Región de la Araucanía, Chile, es un hospital regional a donde se derivan los pacientes cuyo grado de complejidad no puede ser resuelto en otros centros hospitalarios de la región. A Neonatología ingresan pacientes nacidos en el mismo hospital o en otros de la región y, en algunos casos, provenientes de otras regiones, según la disponibilidad de hospitalización en la Red Nacional de Salud.

En nuestro Servicio, se estimula la alimentación con leche materna, comprobados sus efectos benéficos y preventivos en la NEC. Cuenta con elementos bioactivos, además de probióticos y prebióticos. Se administra calostro a la boca al PE desde el primer día de vida, suero glucosado endovenoso con aminoácidos, hasta la llegada de la nutrición parenteral total al día siguiente. El aumento de la alimentación enteral depende de la evolución clínica y la tolerancia, con el fin de lograr cuanto antes el retiro de la nutrición parenteral. Se utiliza leche materna de preferencia, fórmula de prematuro o ambas. La leche materna se fortifica al alcanzar un volumen

TABLA 1. Estadios de enterocolitis necrotizante de Bell modificados por Walsh-Kliegman

| Estadio          | Signos sistémicos  | Signos abdominales   | Signos radiológicos  | Tratamiento  |
|------------------|--|--|--|--|
| I A<br>Sospecha  | Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia.   | Aumento de residuo gástrico, distensión abdominal leve, sangre oculta en deposiciones.                 | Normal o íleo leve.  | Régimen cero. Antibióticos por 3 días.   |
| I B<br>Sospecha  | Los mismos.  | Sangre fresca por el recto.  | Normal o íleo leve.  | Igual a I A.   |
| II A<br>NEC leve | Los mismos que en el estadio I.  | Distensión abdominal marcada, ausencia de ruidos intestinales, sangre abundante en las heces.          | Íleo, dilatación de las asas intestinales, neumatosis focal. | Régimen cero, antibióticos por 7-10 días.  |
| II B<br>Moderada | Acidosis leve. Trombocitopenia.  | Edema de la pared abdominal. Masa palpable y sensible.   | Neumatosis extensa, gas en la vena porta. Ascitis temprana.  | Régimen cero, antibióticos por 14 días.  |
| III A<br>Grave   | Apnea, ventilación mecánica, acidosis metabólica o respiratoria, hipotensión, oliguria, CID. | Aumento del edema de la pared abdominal con eritema e induración.                                      | Ascitis prominente. Asa intestinal fija, sin aire libre.     | Régimen cero, antibióticos por 14 días, fluidos, inotrópicos, asistencia respiratoria, paracentesis. |
| III B<br>Grave   | III A más deterioro rápido y shock.  | Distensión abdominal grave, ausencia de ruidos intestinales. Edema de la pared, equimosis, induración. | Aire libre subdiafragmático. Neumoperitoneo.                 | Igual a III A más cirugía.   |

NEC: enterocolitis necrotizante; CID: coagulación intravascular diseminada.



de alrededor de 50 ml/kg/día. Esta práctica alimentaria se realiza desde hace más de 10 años.

Se separaron los pacientes en dos grupos según el año del alta: grupo control, de 2012 a 2014, y grupo intervenido, de 2015 a 2017. Fueron excluidos los neonatos que no hubieran recibido el probiótico en forma adecuada o no cumplieran con los criterios mencionados al inicio.

El procedimiento de administración del probiótico lo realizó personal de enfermería directamente en la boca del PE, en dosis de 5 gotas de LRP (que contenía 10<sup>8</sup> unidades formadora de colonias –UFC–) una vez al día, con inicio entre el tercero y el séptimo día de vida y hasta cumplir las 36 semanas de edad gestacional corregida.

Se definió NEC la inflamación aguda del intestino delgado o grueso con diferentes niveles de intensidad según los criterios de Bell modificados por Walsh y Kliegman (Tabla 1).

Probióticos: organismos vivos que ayudan al desarrollo de la flora intestinal normal. Prebióticos: fibras vegetales o de almidón que actúan aportando nutrientes. Microbiota intestinal: un conjunto de bacterias que viven en el intestino en relación armónica sin producir daño y aportan beneficios para el organismo.

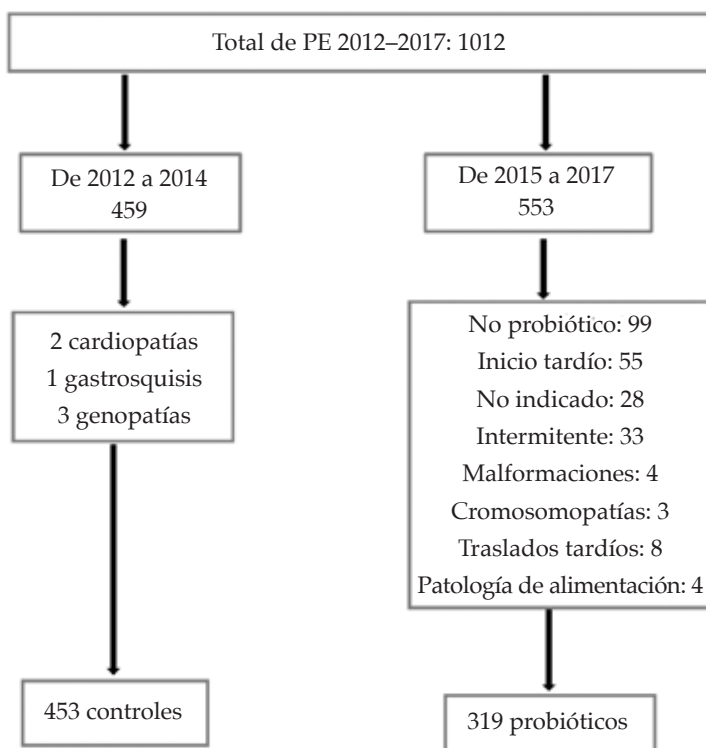
Microbioma: la composición genética de toda la microbiota presente en los distintos sistemas del organismo.

La recolección de la información demográfica y clínica de los pacientes se hizo en forma retrospectiva a partir del año 2019, una vez recibida la aprobación del Comité de Ética, mediante la revisión de fichas clínicas y epicrisis de ambos grupos. La autorización del Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Araucanía Sur fue recibida el 11 febrero de 2019.

Por tratarse de una terapia de rutina, no se solicitó consentimiento informado. El de ingreso estaba relacionado con la autorización para la hospitalización y las medidas terapéuticas que se requirieran. Tampoco fue posible solicitarlo al momento de reunir los datos porque ya no estaban los pacientes. Además, se conservó la privacidad de ellos en todo momento. Esta situación fue presentada al Comité de Ética del Hospital y al Comité de Ética Regional.

Los datos fueron analizados con Stata y se aplicó la prueba exacta de Fisher para comparar porcentajes y, para los promedios, la prueba t para varianzas distintas. El nivel de significación utilizado fue del 5 %.

FIGURA 1. Flujoograma de estudio



PE: prematuros extremos.

## RESULTADOS

La muestra de PE del estudio se encuentra en el flujograma (*Figura 1*). El peso promedio del grupo probiótico fue de 1318,28 gramos y, del control, 1213,93 gramos. La edad gestacional promedio del grupo probiótico fue 29,71 semanas y, en el control, 28,99 (desvío estándar –DE–: 2,49). Se encontraron asociaciones significativas con peso de nacimiento, edad gestacional, test de Apgar al minuto y a los 5 minutos, y con catéter venoso umbilical. En cambio, no hubo diferencias significativas en cuanto a sexo, rotura prematura de membranas, instalación de catéter arterial

umbilical y transfusión de glóbulos rojos (GR) (*Tabla 2*).

De los 319 pacientes que recibieron probióticos, 11 (el 3,45 %) presentaron algún grado de NEC: el grado I B se observó en 7 de los 11 pacientes; el grado II ocurrió en 2 pacientes, y el grado III también fue encontrado en 2 pacientes. En cuanto al tipo de tratamiento, requirieron terapia quirúrgica 2 de los 11 neonatos, lo que equivalió a un 18 % del total de pacientes de este grupo con NEC y no hubo mortalidad.

En el grupo control, 17 de los 453 presentaron NEC (el 3,75 %) y la distribución fue la siguiente:

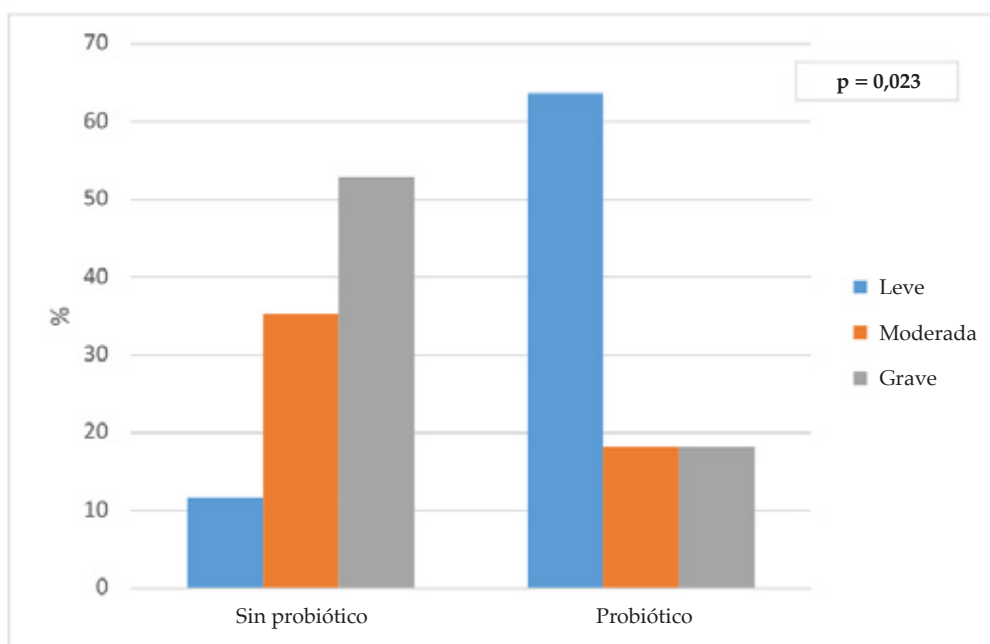
TABLA 2. Características de ambos grupos

| Grupo                              | Probiótico: n = 319<br>(año de 2015 a 2017) | Control: n = 453<br>(año de 2012 a 2014) | p         |
|------------------------------------|---|--|-----------|
| Peso promedio en g                 | 1318,28 (DE: 320,12)                        | 1213,93 (DE: 358,50)                     | < 0,0001* |
| Edad gestacional promedio al nacer | 29,71 semanas (DE: 2,15)                    | 28,99 semanas (DE: 2,49)                 | < 0,0001* |
| Test de Apgar 1 min. promedio      | 6,97 puntos (DE: 2,21)                      | 6,52 puntos (DE: 2,19)                   | 0,0122*   |
| Test de Apgar 5 min. promedio      | 8,64 puntos (DE: 1,28)                      | 8,21 puntos (DE: 1,70)                   | 0,0001*   |
| Catéter venoso                     | 273/319 (85,58 %)                           | 346/453 (76,38 %)                        | 0,002**   |
| Sexo                               | F/M 159/160 (49,84/50,16 %)                 | F/M 205/248 (45,25/54,75 %)              | 0,214**   |
| Rotura prematura de membranas      | 47/319 (14,73 %)                            | 92/453 (20,31 %)                         | 0,057**   |
| Catéter arterial                   | 92/319 (28,84 %)                            | 130/453 (28,70 %)                        | 1**       |
| Transfusión de glóbulos rojos      | 184/319 (57,68 %)                           | 271/453 (59,82 %)                        | 0,553**   |

\* Test para varianzas distintas; \*\* Prueba exacta de Fisher.

DE: desvío estándar.

FIGURA 2. Porcentajes de grados de enterocolitis: I (leve), II (moderada), III (grave)



¿color o blanco y negro?

el grado I B se presentó en 2 pacientes; el grado II, en 6 de ellos, y el grado III, en 9 de los 17. Requirieron cirugía 11 de los 17, y la muerte por enterocolitis o a consecuencia de esta se presentó en 8 de ellos, lo que correspondió al 47 % de los neonatos que presentaron NEC (Figura 2).

Al agrupar a los pacientes en los estadios más graves según los criterios de Bell modificados, se encontró que, en el grupo intervenido, la sumatoria de los grados II y III fue 4 de 11 pacientes (riesgo relativo -RR-: 0,41). En cambio, en el grupo control, la sumatoria de estos estadios se encontró en 15 de los 17 PE con NEC.

El esquema de tratamiento antibiótico de los PE que presentaron NEC fue similar en ambos grupos (ampicilina-amikacina en el grado I y se agregó metronidazol en el grado II y III). Además, se contó con protocolos de tratamiento con el fin de evitar su uso excesivo. La alimentación fue leche materna o mixta. Muy ocasionalmente, fórmula exclusiva.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, se observó una baja incidencia de NEC en ambos grupos, enterocolitis grave menos frecuente en el grupo probióticos, como también menor necesidad de cirugía y menos letalidad. Los pacientes con enfermedad grave fueron más frecuentes en el grupo control.

Nuestra terapia preventiva se apoya en su uso rutinario en algunos países europeos (además de Canadá y de Australia) para la prevención de NEC en PE.<sup>10-14</sup> Dinamarca cuenta con guías clínicas para el uso de probióticos en el recién nacido prematuro.<sup>15</sup> Una revisión sistemática de estudios observacionales ha confirmado los beneficios de los probióticos enterales en los neonatos prematuros.<sup>16</sup>

A partir de 2008, se estandarizó la administración de un probiótico (*Lactobacillus casei rhamnosus*, Lcr 35) a los PE del Hospital de la Universidad de Dijon, Francia. Un estudio retrospectivo de 3 años mostró la asociación entre la administración del probiótico y la disminución de NEC grave y mortalidad tardía, sin efectos adversos en la población tratada comparada con una cohorte histórica.<sup>17</sup>

La literatura médica científica continúa informando los resultados de sus estudios desde distintos aspectos estratégicos: la administración de cepas múltiples versus cepa única,<sup>18</sup> la administración de probióticos como elemento único, la administración de probióticos más fructooligosacáridos, o pentoxifilina, o arginina

y lactoferrina, como aditivos alimentarios. Estos estudios han sido realizados mediante un *network metaanálisis*.<sup>19</sup> Últimamente, se ha planteado como la nueva frontera el uso de paraprobióticos, que correspondería a probióticos inactivados o trozos de ellos que producirían una respuesta beneficiosa en el organismo del recién nacido.<sup>20</sup>

Con respecto al *Lactobacillus reuteri*, probiótico aislado por primera vez en el año 1991 de la leche humana en una mujer peruana, se ha comprobado su colonización del tracto gastrointestinal y sobrevivencia a su paso por el conducto digestivo. Es productor de reuterina, una sustancia antimicrobiana potente y de amplio espectro, que cuenta con estudios que demuestran efectos beneficiosos en el aparato digestivo del prematuro al disminuir infecciones gastrointestinales, sepsis y la estadía intrahospitalaria,<sup>21-23</sup> y, en la prevención de NEC, se menciona un nivel de evidencia 2 en un estudio realizado por Athalye-Jape en neonatos prematuros.<sup>24</sup> *Lactobacillus reuteri*, además, produce cambios regulatorios en las células T del intestino y de los nódulos linfáticos mesentéricos, y mantiene la homeostasis intestinal, ya que restablece el déficit de células T reguladoras que están disminuidas en la NEC. Permite controlar la inflamación del intestino y mejora la tolerancia alimentaria, según estudios experimentales de NEC inducida en ratas.<sup>25,26</sup>

La incidencia de enterocolitis encontrada en ambos grupos fue inferior a la mencionada en la literatura en algunos trabajos de investigación.<sup>1,2</sup> No hubo diferencias entre el grupo intervenido y el grupo control, lo que contrastó con algunos estudios en los que se encontró una disminución importante en la incidencia de NEC con el uso del probiótico.<sup>27</sup>

La baja incidencia de NEC en nuestro Servicio comparada con lo publicado podría explicarse, en parte, por el aporte precoz de calostro a la boca a todo neonato ingresado al Servicio, especialmente, en estos PE. También por el libre acceso de las madres para visitar a sus hijos las 24 horas del día y los 7 días de la semana, y la extracción de leche al lado de la incubadora, lo que logra disminuir la tensión emocional de la madre y del niño, y facilita la alimentación con leche materna.

En cuanto a la gravedad de la enterocolitis, se encontró que la sumatoria de los grados II y III era menor en el grupo tratado que en el grupo control. La tendencia de este grupo fue a disminuir hacia los grados mayores (4 de 11 vs. 15 de 17 sumando II y III de Bell), al revés de lo

ocurrido con los controles, que aumentaban hacia la gravedad. Fue concordante con lo descrito en la literatura para este mismo probiótico.<sup>27</sup>

La disminución en el requerimiento de cirugía tuvo relación directa con la menor gravedad presentada en el grupo tratado. La intervención quirúrgica fue el último nivel de la terapia y existió el riesgo de sufrir complicaciones asociadas a esta, ya fueran bridas, estenosis, suboclusiones, obstrucciones completas, fístulas o el temido “síndrome de intestino corto”. El aspecto quirúrgico, aunque es poco mencionado en la literatura, en nuestro estudio, coincidió con lo publicado.<sup>27</sup>

Al analizar la letalidad de ambos grupos, se observaron diferencias entre ellos, ya que, para esta revisión, no se registró letalidad asociada a enterocolitis o como consecuencia de ella en el grupo intervenido, que contrastó con el 47 % de letalidad por NEC que se presentó en el grupo control. Estos resultados difirieron de algunas publicaciones en que no hubo diferencias al usar el mismo probiótico.<sup>28,29</sup>

Fortalezas del presente estudio: ser el primero con este probiótico en Chile y haber obtenido resultados favorables para su utilización en neonatos.

Debilidades del estudio: ser retrospectivo de cohortes; no haber incluido datos sobre las patologías maternas o fetales causantes del parto prematuro; no haber analizado otras variables, como días de hospitalización, días de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), días de ventilación mecánica, de nutrición parenteral, complicaciones presentadas posquirúrgicas.

## CONCLUSIONES

Nuestros resultados apoyan que, con LRP administrado en una dosis única diaria a PE desde el tercer día de vida y hasta las 36 semanas de edad gestacional corregida, si bien no se redujo la incidencia de NEC, se observaron menos casos de NEC grave. También se vio una menor necesidad de tratamiento quirúrgico y no hubo letalidad, en comparación con un grupo control de los 3 años anteriores. ■

## REFERENCIAS

1. Robertson C, Savva GM, Clapuci R, Jones J, et al. Incidence of necrotizing enterocolitis before and after introducing routine prophylactic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* probiotics. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(4):380-6.
2. Horbar JH, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics.* 2012;129(6):1019-26.
3. Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, et al. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(3):F167-73.
4. Goldmann DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. *J Pediatrics.* 1978;93(2):288-93.
5. Nolan LS, Rimer JM, Good M. The role of human milk oligosaccharides and probiotics on the neonatal microbiome and risk of necrotizing enterocolitis: a narrative review. *Nutrients.* 2020;12(10):3052.
6. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD005496.
7. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, et al. Probiotics reduce mortality and morbidity in preterm, low-birth-weight infants: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterology.* 2020;159(2):467-80.
8. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(2):238-50.
9. Shelby RD, Raab R, Besner GE, McElroy SJ. Hope on the horizon: promising novel therapies for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2020;88(Suppl 1):30-4.
10. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics in neonatal intensive care—Back to the future. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(3):210-7.
11. Härtel C, Pagel J, Rupp J, Bendiks M, et al. Prophylactic use of *Lactobacillus acidophilus*/*Bifidobacterium infantis* probiotics and outcome in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2014;165(2):285-9.
12. Janvier A, Malo J, Barrington KJ. Cohort study of probiotics in a North American neonatal intensive care unit. *J Pediatr.* 2014;164(5):980-5.
13. Uberos J, Aguilera-Rodríguez E, Jerez-Calero A, Molina-Oya M, et al. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis and nosocomial infection in very low birth weight preterm infants. *Br J Nutr.* 2017;117(7):994-1000.
14. Patole SK, Rao SC, Keil AD, Nathan EA, et al. Benefits of *Bifidobacterium breve* M-16V supplementation in preterm neonates—A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150775.
15. Danish National Guideline. Probiotics for preterm GA 30 weeks [in Danish]. [Consulta: noviembre de 2011]. Disponible en: [http://www.rh-vejledning.dk/C1256FF60\\_028FE3A/0/FADF649DDFCFAFF2FC12576A00030868D?OpenDocument&Highlight\\_2](http://www.rh-vejledning.dk/C1256FF60_028FE3A/0/FADF649DDFCFAFF2FC12576A00030868D?OpenDocument&Highlight_2).
16. Olsen R, Greisen G, Schroder M, Brok J. Prophylactic probiotic for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neonatology.* 2016;109(2):105-12.
17. Bonsante F, Iacobelli S, Gouyon JB. Routine probiotic use in very preterm infants: Retrospective comparison of two cohorts. *Am J Perinatol.* 2013;30(1):41-6.
18. Chang HY, Chen JH, Chang JH, Lin HC, et al. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An update meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171579.
19. Yu W, Sui W, Mu L, Yi W, et al. Preventing necrotizing enterocolitis by food additives in neonates. A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(21):e6652.
20. Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for preterm neonates, the next frontier. *Nutrients.* 2018;10(7):871.
21. Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodriguez VA, et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial

- infection in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1113-20.
22. Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol*. 2011;31(1):63-9.
  23. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, et al. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr*. 2008;152:801-6.
  24. Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. Lactobacillus Reuteri DSM 17938 as a probiotic for Preterm Neonates: A Strain-Specific Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(6):783-94.
  25. Liu Y, Fatheree N, Mangalat N, Rhoads JM. Lactobacillus reuteri strains reduce incidence and severity of experimental necrotizing enterocolitis via modulation of TLR4 and NF- $\kappa$ B signaling in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(6):G608-17.
  26. He B, Hoang TK, Wang T, Ferris M, et al. Resetting microbiota by *Lactobacillus reuteri* inhibits Treg deficiency-induced autoimmunity via adenosine A<sub>2A</sub> receptors. *J Exp Med*. 2017;214(1):107-23.
  27. Hunter C, Dimaguila MA, Gal P, Wimmer J Jr, et al. Effect of routine probiotic, Lactobacillus reuteri DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight < 1000 grams: a sequential analysis. *BMC Pediatr*. 2012;12:142.
  28. Hernández-Henríquez N, Rosas-Sumano AB, Monzoy-Ventre MA, Galicia-Flores L. Lactobacillus reuteri DSM 17938 en la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros. Estudio piloto de eficacia y seguridad. *Rev Mex Pediatr*. 2015;81(2):37-43.
  29. Oncel MY, Sari FN, Arayici S, Guzoglu N, et al. Lactobacillus Reuteri for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2):F110-5.

# Probiotic intervention to prevent necrotizing enterocolitis in extremely preterm infants born before 32 weeks of gestation or with a birth weight of less than 1500 g

César Gutiérrez Escárate, M.D.<sup>a</sup>, Luis Bustos Medina, Prof.<sup>b</sup>,  
Katherine Caniulao Ríos, M.D.<sup>c</sup>, Carolina Taito Antivil, M.D.<sup>c</sup>,  
Yessica Gallegos Casanova, M.D.<sup>a</sup> and Camila Silva Beltrán, M.D.<sup>d</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** There is evidence of the beneficial effects of probiotics to prevent necrotizing enterocolitis in extremely preterm infants. Probiotic prevention has been used since 2015 in the Division of Neonatology of Hospital Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile.

**Objective.** To assess the impact of this probiotic on the incidence, severity, surgical treatment requirement, and fatality rate of necrotizing enterocolitis in extremely preterm infants.

**Patients and methods.** Retrospective, cohort study. Data were analyzed using Stata. Fisher's exact test was used to compare percentages, and the unequal variances t-test, for averages. Infants discharged between 2015 and 2017 received *Lactobacillus reuteri* Protectis (LRP), in a single dose (1 x 10<sup>8</sup> colony forming units), since the first days of life until 36 weeks of corrected gestational age. Controls discharged between 2012 and 2014 did not receive LRP.

**Results.** Some degree of enterocolitis was observed in 3.45 % of cases: stage I (64 %), stage II (18 %), stage III (18 %); 18 % required surgery, and there were no deaths. Among historical controls, 3.75 % had enterocolitis: stage I (12 %), stage II (35 %), stage III (53 %); 64.7 % required surgery, and 47 % died. In the intervention group, stage II or III accounted for 36 % of cases, whereas in the control group, for 88 %.

**Conclusion.** Administering a single daily dose of LRP to extremely preterm infants did not affect the incidence of enterocolitis, but reduced its severity, fatality rate, and surgical treatment requirement.

**Key words:** extremely preterm newborn infant, necrotizing enterocolitis, probiotics, *Lactobacillus reuteri* Protectis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.185>

**To cite:** Gutiérrez Escárate C, Bustos Medina L, Caniulao Ríos K, Taito Antivil C, et al. Probiotic intervention to prevent necrotizing enterocolitis in extremely preterm infants born before 32 weeks of gestation or with a birth weight of less than 1500 g. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):185-191.

- Division of Neonatology, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile.
- Department of Public Health, Health Training, Research, and Management (Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud, CIGES), Universidad de La Frontera.
- Division of Pediatrics, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile.
- Division of Imaging Studies, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile.

## E-mail address:

César Gutiérrez Escárate, M.D.:  
cesgutesc@yahoo.com

## Funding:

None.

## Conflict of interest:

None.

Received: 7-21-2020

Accepted: 12-17-2020

## INTRODUCTION

Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most common and severe gastrointestinal emergency in newborn infants, particularly in extremely preterm (EP) infants. Its pathogenesis is complex and multifactorial. Its incidence varies across countries and neonatal centers, reporting 7.5 % rates,<sup>1</sup> variations, and an upward trend.<sup>2</sup>

Among EP infants at risk for NEC, an abnormal stool colonization and a delayed saprophytic colonization was observed.<sup>3,4</sup> There is an inverse relationship between the risk for NEC and birth weight and gestational age: less than 10 % of infants that develop NEC are born at term gestation.<sup>5</sup>

Probiotics are live microorganisms that contribute to an adequate gut flora, favor the development of the saprophytic flora, and hurdle the proliferation of pathogenic bacteria. Their use for preventing NEC in EP infants is often mentioned in medical literature, and according to scientific evidence, they are an important tool to reduce severe NEC in preterm infants.<sup>6,7</sup> The lack of consensus on their routine prophylactic use is related to the type of probiotic used, the required dose, treatment modality, and long-term effects, which has contributed to suggest that further studies should be conducted.<sup>8,9</sup> The mechanisms of action of probiotics are well known: high affinity to adhere to the intestinal mucosa, improved epithelial barrier function, competitive exclusion of pathogens, inhibition of pathogen adhesion, production of

antimicrobial substances, and modulation of the host's immune system.

At the end of 2014, a purchase request of *Lactobacillus reuteri* Protectis (LRP), DSM 17938 strain (BioGaia®), was sent to the Pharmacy Committee of Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (HHHA), Temuco, Chile, for its routine use in EP infants. There are no publications in Chile regarding the use of LRP in NEC; this information could therefore be useful for other neonatal centers. The objective of this study was to assess the impact of this probiotic on NEC incidence, severity, surgical treatment requirement, and fatality rate in a group of EP infants, compared to a group who did not receive it.

## PATIENTS AND METHODS

For the sample design, a retrospective cohort of EP infants was used. It included neonates born before 32 weeks of gestation or with a birth weight of less than 1500 g who started feeding in their first week of life, did not have any malformations, genetic disorders or pathologies preventing their feeding, and were seen at the Division of Neonatology of the HHHA between 2012 and 2017.

The HHHA of Temuco, in the Araucanía Region, Chile, is a regional hospital where patients with complex conditions that cannot be managed in other hospitals of the region are referred to. The Division of Neonatology admits patients born at the hospital or in other centers from the region and, in some cases, from other regions, according to hospitalization availability within the National Health Network.

Our Division promotes feeding breast milk, given its proven beneficial and preventive effects for NEC. Breast milk has bioactive compounds, in addition to probiotics and prebiotics. Colostrum is administered orally to EP infants since the first day of life, intravenous dextrose solution with amino acids, until achieving total parenteral nutrition the following day. The increase of enteral nutrition depends on clinical course and tolerance, so as to achieve the withdrawal of parenteral nutrition as soon as possible. Breast milk is preferably used, as well as preterm formula or a combination of both. Breast milk is fortified when a volume of around 50 ml/kg/day is reached. This feeding practice has been in use for more than 10 years.

Patients were divided into two groups according to the year of discharge: the control

TABLE 1. Bell's staging criteria for necrotizing enterocolitis modified by Walsh-Kliegman

| Stage           | Systemic signs   | Abdominal signs  | Radiologic signs  | Treatment   |
|-----------------|--|--|---|---|
| IA<br>Suspected | Temperature instability, apnea, bradycardia.   | Elevated gastric residuals, mild abdominal distension, occult blood in stool.                          | Normal or mild ileus.   | NPO<br>antibiotics x 3 days.  |
| IB<br>Suspected | Same as above.   | Bright red blood from rectum.  | Normal or mild ileus.   | Same as IA.   |
| IIA<br>Mild NEC | Same as stage I  | Marked abdominal distension, absent bowel sounds, abundant blood in stool.                             | Ileus, dilation of intestinal loops, pneumatosis intestinalis.    | NPO, antibiotics<br>x 7-10 days.  |
| IIB<br>Moderate | Mild acidosis.<br>Thrombocytopenia.  | Abdominal wall edema.<br>Palpable and tender mass.   | Extensive pneumatosis,<br>portal vein gas.<br>Early ascites.      | NPO, antibiotics<br>x 14 days.  |
| IIIA<br>Severe  | Apnea,<br>mechanical ventilation,<br>metabolic or respiratory acidosis,<br>hypotension, oliguria, DIC. | Increased abdominal wall edema<br>with erythema<br>and induration.                                     | Prominent ascites.<br>Fixed intestinal loop,<br>without free air. | NPO, antibiotics x 14 days,<br>fluids, inotropic agents,<br>ventilation therapy,<br>paracentesis. |
| IIIB<br>Severe  | IIIA plus rapid<br>deterioration and shock.  | Severe abdominal distension,<br>absent bowel sounds.<br>Abdominal wall edema,<br>bruising, induration. | Subdiaphragmatic<br>free air.<br>Pneumoperitoneum.                | Same as IIIA plus surgery.  |

NPO: nothing by mouth; NEC: necrotizing enterocolitis; DIC: disseminated intravascular coagulation.

group from 2012 to 2014 and the intervention group from 2015 to 2017. Newborn infants who had not received the probiotic adequately or did not fulfill the above-mentioned criteria were excluded.

The nursing staff directly administered probiotics orally to EP infants, with a daily dose of 5 drops of LRP (containing 108 colony forming units [CFUs]), starting between the 3<sup>rd</sup> and 7<sup>th</sup> day of life until reaching 36 weeks of corrected gestational age.

NEC was defined as the inflammation of the small or large intestine with different degrees of severity according to Bell’s criteria modified by Walsh and Kliegman (Table 1). Probiotics: live microorganisms contributing to the development of the normal gut flora. Prebiotics: plant or starch fibers that provide nutrients. Gut microbiota: group of bacteria living harmoniously in the gut without causing any damage which provide benefits for the body. Microbiome: the genetic composition of all the microbiota present in the different systems of the body.

After obtaining the approval of the Ethics Committee, patients’ demographic and clinical information was collected retrospectively

since 2019 by reviewing the medical records and discharge notes from both groups. The authorization of the Scientific Ethics Committee of the South Araucanía Health Service was received on February 11<sup>th</sup>, 2019.

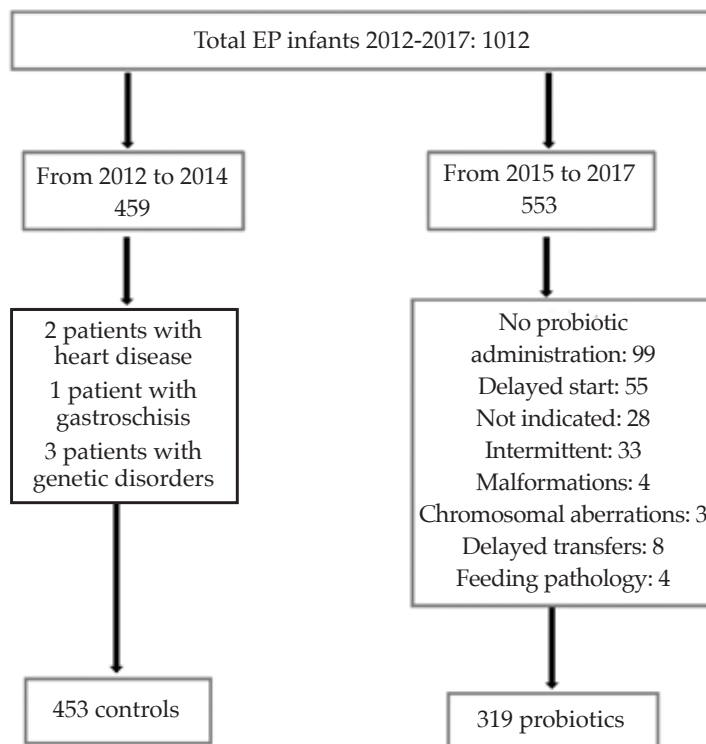
No informed consent was requested given that this was a routine treatment. The admission informed consent was related to the hospitalization authorization and necessary treatment measures. It was not possible to request it either at the time of data collection because patients were no longer present. In addition, patients’ privacy was maintained at all times. This situation was outlined to the hospital’s Ethics Committee and the Regional Ethics Committee.

Data were analyzed using the Stata software; Fisher’s exact test was used to compare percentages, and the unequal variances t-test, for averages. The level of significance was set at 5 %.

**RESULTS**

The study sample of EP infants is presented in the flow chart (Figure 1). The average weight of the probiotic group was 1318.28 g and that of the control group, 1213.93 g. The average gestational age of the probiotic group was 29.71 weeks and

FIGURE 1. Flowchart of the study



EP: extremely preterm.



that of the control group, 28.99 weeks (standard deviation [SD]: 2.49). Significant associations were observed with birth weight, gestational age, Apgar score at 1 and 5 minutes, and umbilical venous catheter insertion. However, no significant differences were found in relation to sex, premature rupture of membranes, umbilical arterial catheter insertion, and red blood cell (RBC) transfusion (Table 2).

Out of the 319 patients receiving probiotics, 11 (3.45 %) had some degree of NEC: stage IB was observed in 7 out of the 11 patients; stage II, in 2 patients; and stage III, also in 2 patients.

Regarding the type of treatment, 2 of the 11 neonates required surgical treatment, which accounted for 18 % of all NEC patients in this group, and there were no deaths.

In the control group, 17 of the 453 patients had NEC (3.75 %), with the following distribution: stage IB was observed in 2 patients; stage II, in 6; and stage III, in 9. Surgery was required in 11 of the 17 patients, and 8 of them died of enterocolitis or due to a related consequence, which accounted for 47 % of neonates with NEC (Figure 2).

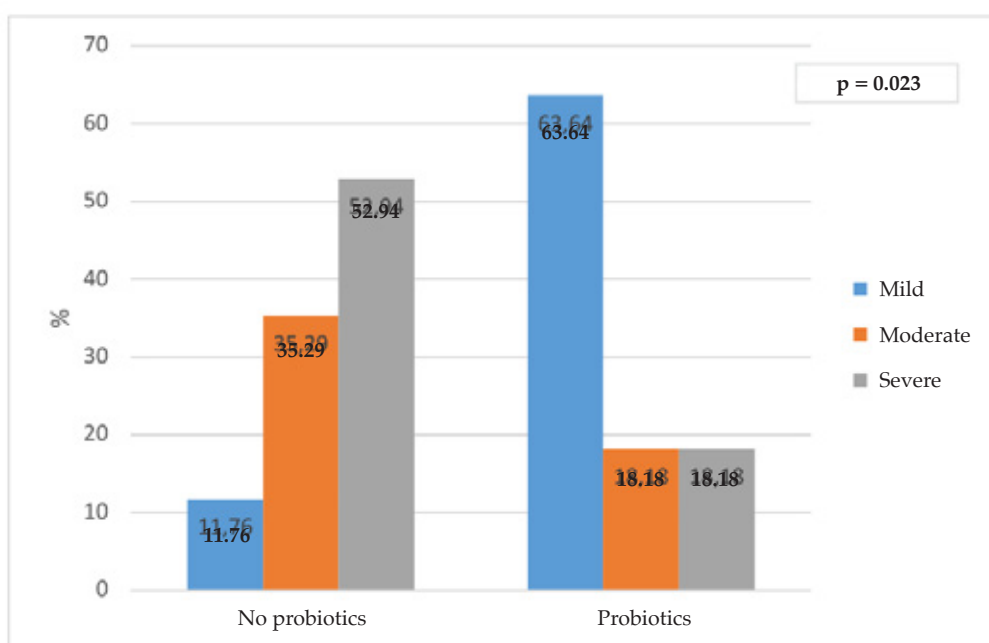
When grouping the patients with the most severe stages, according to the modified Bell's

TABLE 2. Characteristics of both groups

| Group                            | Probiotic: n = 319<br>(2015-2017 period) | Control: n = 453<br>(2012-2014 period) | p         |
|----------------------------------|--|--|-----------|
| Average weight in grams          | 1318.28 (SD: 320.12)                     | 1213.93 (SD: 358.50)                   | < 0.0001* |
| Average gestational age at birth | 29.71 weeks (SD: 2.15)                   | 28.99 weeks (SD: 2.49)                 | < 0.0001* |
| Average Apgar score at 1 min     | 6.97 points (SD: 2.21)                   | 6.52 points (SD: 2.19)                 | 0.0122*   |
| Average Apgar score at 5 min     | 8.64 points (SD: 1.28)                   | 8.21 points (SD: 1.70)                 | 0.0001*   |
| Venous catheter                  | 273/319 (85.58 %)                        | 346/453 (76.38 %)                      | 0.002**   |
| Sex                              | F/M 159/160 (49.84/50.16 %)              | F/M 205/248 (45.25/54.75 %)            | 0.214**   |
| Premature rupture of membranes   | 47/319 (14.73 %)                         | 92/453 (20.31 %)                       | 0.057**   |
| Arterial catheter                | 92/319 (28.84 %)                         | 130/453 (28.70 %)                      | 1**       |
| Red blood cell transfusion       | 184/319 (57.68 %)                        | 271/453 (59.82 %)                      | 0.553**   |

\* Unequal variances test; \*\* Fisher's exact test.  
SD: standard deviation.

FIGURE 2. Percentage of enterocolitis stages: I (mild), II (moderate), III (severe)



criteria, in the intervention group, stages II and III combined accounted for 4 out of 11 patients (relative risk [RR]: 0.41). In contrast, in the control group, these stages accounted for 15 of the 17 EP infants with NEC.

The antibiotic treatment scheme of EP infants with NEC was similar in both groups (ampicillin-amikacin for stage I, and metronidazole was also added for stages II and III). In addition, treatment protocols were implemented to avoid excessive use. Feeding was done with breast milk or with formula and breast milk combined, and very occasionally, exclusively with formula.

## DISCUSSION

In this study, the incidence of NEC was low in both groups, severe enterocolitis was less common in the probiotic group, which also had a lower requirement for surgery and a lower fatality rate. Patients with severe NEC were more common in the control group.

Our preventive treatment is supported by its routine use in some European countries (in addition to Canada and Australia) to prevent NEC in EP infants.<sup>10-14</sup> Denmark has clinical guidelines for the use of probiotics in preterm newborn infants.<sup>15</sup> A systematic review of observational studies has confirmed the benefits of the enteral administration of probiotics in preterm neonates.<sup>16</sup>

In 2008, the administration of a probiotic (*Lactobacillus casei rhamnosus*, Lcr35) was introduced as a standard of care for all EP infants at Dijon University Hospital, in France. A 3-year retrospective study showed the association between probiotic administration and a reduced risk of severe NEC and late mortality, without adverse effects in the treated population when compared to a historical cohort.<sup>17</sup>

The scientific medical literature continues to report the results of its studies from different strategic perspectives: the administration of multiple strains versus a single strain,<sup>18</sup> the administration of probiotics on their own, the administration of probiotics together with fructooligosaccharides, or pentoxifylline, or arginine and lactoferrin, as food additives. These studies have been conducted through a network meta-analysis.<sup>19</sup> Recently, the use of para-probiotics has been proposed as the next frontier, which are inactivated probiotics or their components that would produce a beneficial response in the newborn's body.<sup>20</sup>

Regarding *Lactobacillus reuteri*, a probiotic first

isolated from a Peruvian woman's breast milk in 1991, its colonization of the gastrointestinal tract and survival in the digestive tract have been demonstrated. It produces reuterin, a potent, broad-spectrum antimicrobial compound, with studies proving its beneficial effects on the preterm infant's digestive tract by reducing gastrointestinal infections, sepsis, and hospital stay;<sup>21-23</sup> and in the prevention of NEC, a study conducted by Athalye-Jape in preterm neonates indicates a level-II evidence.<sup>24</sup> In addition, *Lactobacillus reuteri* produces regulatory changes in the T cells of the intestine and mesenteric lymph nodes, and maintains intestinal homeostasis, by reestablishing regulatory T-cell deficiency in patients with NEC. It allows to control intestinal inflammation and improves food tolerance, according to experimental studies of NEC induced in rats.<sup>25,26</sup>

The incidence of enterocolitis observed in both groups was lower than that mentioned in some research studies from the bibliography.<sup>1,2</sup>

There were no differences between the intervention group and the control group, in contrast to some studies where an important reduction of NEC incidence was observed with the use of probiotics.<sup>27</sup>

The low incidence of NEC in our division, when compared to other publications, may be partly explained by the early oral administration of colostrum to all admitted neonates, and particularly to EP infants. It may also be explained by the fact that mothers can freely access their babies 24/7, and by the pumping of milk next to the incubator, which reduces the emotional stress of the mother and the baby, and facilitates feeding with breast milk.

In relation to the severity of enterocolitis, stages II and III combined were found to be lower in the treated group than in the control group. The trend observed in this group was a reduction of higher stages (4 of 11 versus 15 of 17 when combining Bell's stages II and III), as opposed to what happened with controls, which increased with severity. This was consistent with what has been described in the bibliography for the same probiotic.<sup>27</sup>

The reduction of surgery requirement was directly related to the lower severity observed in the treated group. Surgical intervention was the last level of treatment and entailed the risk of associated complications, i.e., adhesions, stenosis, partial obstructions, complete obstructions, fistulas or the dreaded short bowel syndrome.

In spite of being rarely mentioned in the bibliography, in our study, the surgical aspect was consistent with previous publications.<sup>27</sup>

When analyzing the fatality rate in both groups, differences were observed between them, given that, in this review, no deaths associated with or resulting from enterocolitis were recorded in the intervention group, in contrast to the 47 % fatality rate of NEC found in the control group. These results differed from some publications where no differences were observed when using the same probiotic.<sup>28,29</sup>

The strengths of this study are that it is the first using this probiotic in Chile and it has shown favorable results for its use in neonates.

The weaknesses of this study include its retrospective cohort nature; not having included data on maternal or fetal pathologies causing preterm birth; and not having analyzed other outcome measures, such as days of hospitalization, days at the intensive care unit (ICU), days of mechanical ventilation, days of parenteral nutrition, and post-surgery complications.

## CONCLUSIONS

Our results support that, although the incidence of NEC was not reduced by administering a single daily dose of LRP to EP infants since the 3<sup>rd</sup> day of life until 36 weeks of corrected gestational age, there were less cases of severe NEC. There was also a lower requirement for surgical treatment and there were no deaths, compared to a control group from the previous 3 years. ■

## REFERENCES

- Robertson C, Savva GM, Clapuci R, Jones J, et al. Incidence of necrotizing enterocolitis before and after introducing routine prophylactic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* probiotics. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020; 105(4):380-6.
- Horbar JH, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics.* 2012; 129(6):1019-26.
- Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, Harrison TS, et al. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999; 80(3):F167-73.
- Goldmann DA, Leclair J, Macone A. Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. *J Pediatrics.* 1978; 93(2):288-93.
- Nolan LS, Rimer JM, Good M. The role of human milk oligosaccharides and probiotics on the neonatal microbiome and risk of necrotizing enterocolitis: a narrative review. *Nutrients.* 2020; 12(10):3052.
- Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (3):CD005496.
- Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, et al. Probiotics reduce mortality and morbidity in preterm, low-birth-weight infants: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterology.* 2020; 159(2):467-80.
- Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(2):238-50.
- Shelby RD, Raab R, Besner GE, McElroy SJ. Hope on the horizon: promising novel therapies for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2020; 88(Suppl 1):30-4.
- Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics in neonatal intensive care—Back to the future. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015; 55(3):210-7.
- Härtel C, Pagel J, Rupp J, Bendiks M, et al. Prophylactic use of *Lactobacillus acidophilus*/*Bifidobacterium infantis* probiotics and outcome in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2014; 165(2):285-9.
- Janvier A, Malo J, Barrington KJ. Cohort study of probiotics in a North American neonatal intensive care unit. *J Pediatr.* 2014; 164(5):980-5.
- Uberos J, Aguilera-Rodríguez E, Jerez-Calero A, Molina-Oya M, et al. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis and nosocomial infection in very low birth weight preterm infants. *Br J Nutr.* 2017; 117(7):994-1000.
- Patole SK, Rao SC, Keil AD, Nathan EA, et al. Benefits of *Bifidobacterium breve* M-16V supplementation in preterm neonates—A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2016; 11(3):e0150775.
- Danish National Guideline. Probiotics for preterm GA 30 weeks [in Danish]. [Accessed on: November 2011]. Available at: [http://www.rh-vejledning.dk/C1256FF60028FE3A/0/FADF649DDFCAFF2FC12576A00030868D?OpenDocument&Highlight\\_2](http://www.rh-vejledning.dk/C1256FF60028FE3A/0/FADF649DDFCAFF2FC12576A00030868D?OpenDocument&Highlight_2).
- Olsen R, Greisen G, Schroder M, Brok J. Prophylactic probiotic for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neonatology.* 2016; 109(2):105-12.
- Bonsante F, Iacobelli S, Gouyon JB. Routine probiotic use in very preterm infants: Retrospective comparison of two cohorts. *Am J Perinatol.* 2013; 30(1):41-6.
- Chang HY, Chen JH, Chang JH, Lin HC, et al. Multiple strains probiotics appear to be the most effective probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis and mortality: An update meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12(2):e0171579.
- Yu W, Sui W, Mu L, Yi W, et al. Preventing necrotizing enterocolitis by food additives in neonates. A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(21):e6652.
- Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for preterm neonates, the next frontier. *Nutrients.* 2018; 10(7):871.
- Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Rodriguez VA, et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics.* 2012; 130(5):e1113-20.
- Romeo MG, Romeo DM, Trovato L, Oliveri S, et al. Role of probiotics in the prevention of the enteric colonization by *Candida* in preterm newborns: incidence of late-onset sepsis and neurological outcome. *J Perinatol.* 2011; 31(1):63-9.
- Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, et al. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr.* 2008; 152:801-6.
- Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. *Lactobacillus Reuteri*

- DSM 17938 as a probiotic for Preterm Neonates: A Strain-Specific Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40(6):783-94.
25. Liu Y, Fatheree N, Mangalat N, Rhoads JM. Lactobacillus reuteri strains reduce incidence and severity of experimental necrotizing enterocolitis via modulation of TLR4 and NF- $\kappa$ B signaling in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012; 302(6):G608-17.
  26. He B, Hoang TK, Wang T, Ferris M, et al. Resetting microbiota by *Lactobacillus reuteri* inhibits T reg deficiency-induced autoimmunity via adenosine A2A receptors. *J Exp Med.* 2017; 214(1):107-23.
  27. Hunter C, Dimaguila MA, Gal P, Wimmer JJr, et al. Effect of routine probiotic, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight < 1000 grams: a sequential analysis. *BMC Pediatr.* 2012; 12:142.
  28. Hernández-Henríquez N, Rosas-Sumano AB, Monzoy-Ventre MA, Galicia-Flores L. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en la prevención de enterocolitis necrosante en recién nacidos prematuros. Estudio piloto de eficacia y seguridad. *Rev Mex Pediatr.* 2015; 81(2):37-43.
  29. Oncel MY, Sari FN, Arayici S, Guzoglu N, et al. *Lactobacillus Reuteri* for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99(2):F110-5.

# Utilización y farmacovigilancia de inmunoglobulina G endovenosa en un hospital pediátrico de alta complejidad

## *Intravenous immunoglobulin G use and pharmacovigilance in a tertiary care children's hospital*

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

Méd. Silvana Yori<sup>a</sup>, Farm. Florencia Belleri<sup>a</sup>, Farm. Juliana Testard<sup>a</sup>,  
Méd. Ángeles Fierro Vidal<sup>a</sup> y Mg. Marcela Rousseau<sup>a</sup>

Colaboradora: Roxana Rivero

Correspondencia:  
Méd. Silvana Yori:  
silvanayori@gmail.com

Financiamiento:  
Silvana Yori recibió una  
beca del Laboratorio de  
Hemoderivados de la  
Universidad Nacional  
de Córdoba.

Conflicto de intereses:  
• Silvana Yori  
fue becada por el  
Laboratorio de  
Hemoderivados de la  
Universidad Nacional  
de Córdoba para  
esta investigación,  
para lo cual se firmó  
un convenio entre el  
Hospital de Pediatría  
"Juan P. Garrahan" y  
dicha entidad una vez  
aprobado el protocolo  
de la investigación  
por parte de la  
Dirección de Docencia  
e Investigación del  
Hospital Garrahan y  
el Comité de Ética y  
Revisor de Protocolos  
de Investigación  
(protocolo número  
1045).  
• Roxana Rivero trabaja  
en el Laboratorio  
de Hemoderivados  
de la Universidad  
Nacional de Córdoba,  
Departamento de  
Farmacoepidemiología  
e Información  
Científica.  
• La Mg. Marcela  
Rousseau fue la  
tutora de la beca de  
investigación que  
ejecutó Silvana Yori,  
por la que no recibió  
ninguna erogación.

Recibido: 2-6-2020  
Aceptado: 1-12-2020

### RESUMEN

**Introducción.** La inmunoglobulina G endovenosa (IGE) es un medicamento hemoderivado de inmunoglobulina G polivalente y policlonal. Posee un amplio espectro de indicaciones como inmunomodulador o como terapia de reemplazo. Asimismo, si bien se considera un tratamiento seguro, la incidencia de reacciones adversas reportadas en la literatura varía del 1 % al 81 %. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar la utilización de IGE y describir los acontecimientos adversos por la medicación en un hospital pediátrico de alta complejidad.

**Población y métodos.** Se realizó un estudio de farmacoepidemiología, observacional y prospectivo. Se evaluaron pacientes que recibieron IGE durante 7 meses, en 6 áreas de un hospital pediátrico de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. La unidad de análisis fue cada infusión de IGE, y la principal variable de estudio fue la presencia de reacciones adversas.

**Resultados.** Se analizaron 305 infusiones en 111 pacientes. El 81,6 % de las indicaciones fueron de tipo supletorio. La dosis máxima utilizada fue 1 g/kg. En el 99,6 % de las infusiones, se indicó algún tipo de premedicación; la difenhidramina fue la droga más utilizada, aunque con diferentes posologías. Se registraron 12 reacciones adversas (el 3,9 % de las infusiones), tres de las cuales se consideraron graves: dos meningitis asépticas y una crisis comicial. Todas se resolvieron *ad integrum*.

**Conclusiones.** La tasa de reacciones adversas de la IGE en nuestro medio fue baja, con mayoría de reacciones leves e inmediatas y evolución favorable en todos los pacientes.

**Palabras clave:** *inmunoglobulina intravenosa, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, usos terapéuticos, pediatría.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.192>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.192>

**Cómo citar:** Yori S, Belleri F, Testard J, Fierro Vidal A, Rousseau M. Utilización y farmacovigilancia de inmunoglobulina G endovenosa en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):192-197.

### INTRODUCCIÓN

La inmunoglobulina G endovenosa (IGE) es un medicamento hemoderivado purificado, estéril, de inmunoglobulina G (IgG) polivalente y policlonal. Posee múltiples indicaciones, como terapia de sustitución en inmunodeficiencias primarias o secundarias con afectación de la inmunidad humoral<sup>1-3</sup> y como inmunomodulador en una gran variedad de enfermedades autoinmunes, inflamatorias generalizadas<sup>4,5</sup> e infecciosas agudas.<sup>1,6</sup>

Es un producto de uso frecuente en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", con más de 2000 infusiones anuales, que mantiene el primer lugar del gasto en medicamentos desde hace 8 años.<sup>7</sup> La IGE del Hospital se adquiere, fundamentalmente, mediante un convenio con el Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba, al que se le envía plasma de donantes del Hospital y se adquiere con precio diferencial. Esta marca comercial de IGE presenta una distribución de subclases de IgG semejantes a la IgG sérica normal, con un contenido de inmunoglobulina A (IgA) que puede variar entre 0 y 30 mg/dl, y se utilizan sorbitol y glicina como estabilizantes.<sup>8</sup>

Aunque la IGE es considerada un tratamiento seguro, la incidencia de reacciones adversas varía en la literatura del 1 % al 81 % de las infusiones. Se presentan, en su mayoría, reacciones leves, inmediatas

y reversibles.<sup>9-13</sup> Las reacciones inmediatas incluyen fiebre, escalofríos, cefalea, *rash*, mialgia, dolor de espalda, disnea, opresión torácica, náuseas, vómitos, diarrea, hipo- o hipertensión, taquicardia y reacciones anafilácticas, especialmente, en pacientes con deficiencia de IgA. Las reacciones adversas tardías son infrecuentes e incluyen insuficiencia renal aguda, eventos tromboembólicos, meningitis aséptica, anemia hemolítica, neutropenia, pseudohiponatremia, artritis y reacciones cutáneas.<sup>9,10,13</sup>

Una baja velocidad de goteo de la IGEV, fundamentalmente, en las primeras infusiones, y la premedicación con paracetamol, antihistamínicos o corticoides estarían relacionadas con una disminución de las reacciones adversas inmediatas.<sup>9</sup> Este trabajo tuvo como objetivo evaluar la utilización de IGEV y describir los acontecimientos adversos por la medicación en un hospital pediátrico de alta complejidad.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de farmacoepidemiología, observacional y prospectivo,<sup>14,15</sup> de agosto de 2018 a febrero de 2019, en el Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, en pacientes que recibieron IGEV. Fue aprobado por el Comité Revisor de Ética e Investigación del Hospital y se obtuvo el consentimiento informado de forma verbal de los pacientes o sus responsables para la obtención de los datos de las infusiones de IGEV.

Los criterios de inclusión fueron pacientes que recibieron IGEV en las áreas de Hospital de Día Polivalente, Hospital de Día Oncológico, Trasplante de Médula Ósea y tres salas de Internación. Los tres primeros eran sectores que infundían IGEV de forma diaria; en cambio, las salas de Internación administraban IGEV con menor frecuencia y con diferente perfil de indicaciones.

Se confeccionó una ficha de registro para cada infusión. La recolección de los datos estuvo a cargo del Servicio de Enfermería, que realizó la administración de la IGEV. Se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido IGEV y cuya infusión no se encontraba documentada de forma completa.

La unidad de análisis fue cada infusión de IGEV, que podían ser varias por paciente. Todos los datos se cargaron en la base REDCAP y fueron analizados con el *software* IBM SPSS 18.

## VARIABLES DE ESTUDIO Y MEDICIÓN DE RESULTADOS

### Variables de inmunoglobulina G endovenosa

En relación con la IGEV, se obtuvieron los siguientes datos: producto (lote, fecha de vencimiento), marca comercial utilizada y esquema de administración (número de infusión, dosis, velocidad de infusión). También se registró la dosis indicada, premedicación y modo de indicación de su administración, las cuales eran establecidas por los médicos tratantes de cada sector.

### Variables relacionadas con las características de los pacientes y la terapéutica

En cuanto a las características de los pacientes y de su tratamiento, se recabaron edad, sexo, procedencia geográfica, diagnóstico de base, indicación de IGEV, comorbilidades que se consideraban de riesgo para presentar reacciones adversas con el uso de IGEV (anemia, desnutrición, insuficiencia renal, insuficiencia hepática o reacción alérgica a medicamentos previa).<sup>9,13</sup> Asimismo, con respecto a otras medicaciones que recibieron los pacientes durante la internación, se registraron los fármacos que se les administraron de forma exclusiva durante su estadía hospitalaria, sin considerar la medicación de base.

### Variables relacionadas con la seguridad

Se tomó la definición de *acontecimiento adverso por medicamentos* (AAM),<sup>16</sup> que eran aquellos que producían alguna alteración o daño al paciente y comprendían los siguientes:

- *Reacción adversa asociada a la medicación* (RAM): una respuesta a un fármaco que era nociva e involuntaria y que ocurría con las dosis usadas normalmente.
- *Errores de medicación* (EM): incidente prevenible que pudiera causar daño al paciente o diera lugar a una utilización inapropiada de medicamentos cuando estos estaban bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente. Estos incidentes podían estar relacionados con fallas en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización.<sup>17</sup>

En cuanto al tiempo de monitoreo de los AAM, se realizó durante la administración y los 5 días posteriores de estadía hospitalaria. En aquellos pacientes externados antes, se les

brindaron las pautas de alarma y se incluyeron aquellos que reconsultaron por potenciales AAM dentro de los 5 días posinfusión.

Se registraron todos los AAM en la ficha de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).<sup>18</sup> En lo que respecta a los EM, en la Institución, existía un Comité de Seguridad del Paciente y Comité de Drogas, Medicamentos y Farmacovigilancia que intentaban prevenir su aparición a través de diferentes estrategias, como el Formulario farmacoterapéutico del Hospital Garrahan,<sup>19</sup> las Tablas de medicación para situaciones críticas,<sup>20</sup> programas de reportes periódicos, entre otros.

Se asignó imputabilidad de las reacciones adversas de acuerdo con el algoritmo de Naranjo, cuyas categorías eran definitiva, probable, posible o dudosa.<sup>21</sup> Se estableció la gravedad de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS): leve, moderada, grave o letal.<sup>22</sup>

## RESULTADOS

Se examinaron 305 infusiones de 111 pacientes, que representaban un 28 % (1090) del total de infusiones en las áreas incluidas en la investigación durante el período estudiado. Las infusiones excluidas del estudio se debieron a una mala documentación por parte del personal encargado. El 70 % de los pacientes recibieron más de una infusión. Se trató, en su mayoría, de pacientes que recibían infusiones mensuales de IGEV supletoria (Tabla 1).

De los 111 pacientes, 67 (el 60,3 %) fueron hombres. El promedio de edad fue de 8,27 años con un desvío estándar de 5,16 y rango de edad de 3 meses a 19 años. En cuanto a la procedencia, 65 pacientes (el 58,55 %) provenían de la provincia de Buenos Aires; 27 (el 24,32 %), de otras provincias del país; 18 (el 16,21 %), de la Ciudad de Buenos Aires, y 1 paciente era extranjero.

TABLA 1. Número de infusiones por paciente

| N.º de infusiones | N.º de pacientes |
|-------------------|------------------|
| 1                 | 34               |
| 2                 | 34               |
| 3                 | 13               |
| 4                 | 11               |
| 5                 | 6                |
| 6                 | 10               |
| 7                 | 3                |

## Indicación de inmunoglobulina G endovenosa

Del total de las infusiones, 249 (el 81,6 %) fueron de tipo supletorio. Esto se debe a que el 67,2 % del total de las infusiones correspondían a inmunodeficiencia primaria. Le siguió en frecuencia el trasplante de médula ósea (Tabla 2).

## Marcas de inmunoglobulina G endovenosa

El 94,54 % de las infusiones se realizaron con la IGEV del Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba. Siguió en frecuencia la IGEV de CSL Behring (Privigen®), con un 4,6 %. Se registró una única infusión de IGEV (el 0,3 %) con las siguientes marcas: CSL Behring (Sandoglobulina®), Baxter (Kiovig®) y Tuteur (Cieldom®).

## Dosificación

La dosis máxima indicada fue de 1 g/kg y correspondía, fundamentalmente, a los diagnósticos de citopenias (púrpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica) y a patologías neurológicas (síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller-Fisher, encefalitis autoinmune, síndrome opsoclono-mioclono, encefalitis de Rasmussen, entre otras). La dosis

TABLA 2. Diagnósticos de indicación

| Diagnóstico                         | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|-------------------------------------|------------|----------------|
| Inmunodeficiencia primaria          | 205        | 67,3           |
| TMO con EICH crónica                | 17         | 5,5            |
| TMO con hipogammaglobulinemia       | 16         | 5,2            |
| Encefalitis autoinmune              | 11         | 3,6            |
| Parvovirus en TMO                   | 11         | 3,6            |
| Citopenias                          | 9          | 3              |
| Neoplasias                          | 6          | 2              |
| Opsoclono-mioclono                  | 6          | 2              |
| Hipogammaglobulinemia por rituximab | 5          | 1,6            |
| Desensibilización en trasplante     | 4          | 1,3            |
| CIDP                                | 4          | 1,3            |
| Guillain-Barré/Miller-Fisher        | 3          | 1              |
| Síndrome de Rasmussen               | 2          | 0,65           |
| Citomegalovirus en TMO              | 2          | 0,65           |
| Virus BK en TMO                     | 2          | 0,65           |
| Otras*                              | 2          | 0,65           |
| <b>Total</b>                        | <b>305</b> | <b>100</b>     |

TMO: trasplante de médula ósea; EICH: enfermedad de injerto contra huésped; CIDP: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.

\* Otras: mielitis longitudinal, radiculitis en dermatomiositis juvenil.

supletoria de 0,5 g/kg fue indicada con mayor frecuencia en los pacientes con neoplasias y trasplante de médula ósea, mientras que en las inmunodeficiencias primarias las dosis de sustitución de IGEV iban de 0,6 a 0,8 g/kg.

### Premedicación

De las 305 infusiones, solo en una infusión no se realizó premedicación alguna. La difenhidramina fue la droga más utilizada; se administró en 297 (el 90,5 %) de las infusiones por vía oral o endovenosa, en monoterapia o en combinación. Respecto a la combinación de difenhidramina e hidrocortisona endovenosa, se observó solo en 38 (el 12,4 %) casos. Otras drogas utilizadas en menor medida (menos del 3 %) fueron el paracetamol, dipirona y metoclopramida.

### Velocidad de infusión

Se observó que todas las infusiones se iniciaban a una velocidad baja (0,01-0,02 ml/kg/min) y aumentaban progresivamente, sin superar los 0,06 ml/kg/min. De las 305 infusiones, en 43 (el 14 %), correspondientes al área de Trasplante de Médula Ósea, no se encontraba indicada la velocidad del goteo.

### Seguridad

La IGEV tuvo una excelente tolerancia en el 96,1 % de los casos, que correspondió a 293 infusiones sin reacciones adversas. Se registraron 12 AAM en 10 pacientes (dos pacientes presentaron AAM dos veces), lo que representó un 3,9 % del total de infusiones. Se detallan en la *Tabla 3*. De los 12 AAM, 11 fueron RAM y uno se trató de un EM en la prescripción, con un inicio de goteo alto (0,05 ml/kg/min).

Los diagnósticos de los pacientes que presentaron AAM se detallan en la *Tabla 4*. No se registraron AAM en el área de Trasplante de

Médula Ósea, donde la velocidad del goteo no se encontraba indicada.

De los AAM reportados, 8 de 10 pacientes ya habían recibido infusiones de IGEV previas y solo 2 presentaron AAM en su primera infusión. En contraposición, solo 2 pacientes que presentaron AAM volvieron a repetirlos en siguientes infusiones. En relación con la dosis de IGEV administrada, de las infusiones que presentaron AAM, 6/12 recibieron dosis máximas de 1 g/kg de IGEV; 4/12, 0,8 g/kg, y las restantes (2/12), 0,5 g/kg.

De los 10 pacientes que presentaron AAM, 3 tenían comorbilidades asociadas a mayor riesgo de reacciones adversas con el uso de IGEV: anemia e insuficiencia renal, reacción alérgica a difenilhidantoína y desnutrición. En relación con la gravedad de los AAM, 7 se consideraron leves; 2, moderados, y 3, graves. En todos los AAM leves registrados, se suspendió la infusión, se administró ibuprofeno (10 mg/kg) en caso de fiebre/cefalea o hidrocortisona (1 mg/kg) en caso de *rash* y se retomó luego la infusión a menor velocidad, que se pudo finalizar sin complicaciones. En el caso que presentó taquicardia e hipertensión, se asumió una conducta expectante, sin repetir registros.

Los AAM graves fueron dos meningitis asépticas y una crisis comicial. En cuanto al tiempo que medió entre la infusión de IGEV y la aparición de los primeros síntomas, la convulsión se presentó durante la infusión (a la hora de iniciada), y los dos pacientes con meningitis aséptica presentaron los primeros síntomas (cefalea, fotofobia y vómitos) a las 24 h y a los 4 días, respectivamente. Todos se resolvieron *ad integrum* y sin secuelas; sin embargo, requirieron la realización de exámenes complementarios y se

TABLA 3. Reacciones adversas

| Síntoma                    | Frecuencia |
|----------------------------|------------|
| Rash                       | 3          |
| Fiebre                     | 2          |
| Cefalea                    | 2          |
| Meningitis aséptica        | 2          |
| Fiebre y escalofríos       | 1          |
| Taquicardia e hipertensión | 1          |
| Convulsión                 | 1          |

TABLA 4. Diagnósticos de los pacientes con reacciones adversas

| Diagnóstico                      | Frecuencia |
|----------------------------------|------------|
| Inmunodeficiencia primaria       | 3          |
| Encefalitis autoinmune           | 2*         |
| Guillain-Barré                   | 1          |
| Miller-Fisher                    | 1          |
| Neuromielitis óptica             | 2*         |
| Rechazo al trasplante renal      | 1          |
| Mielitis longitudinal en estudio | 1          |
| Plaquetopenia en estudio         | 1          |

\* Se trata del mismo paciente que sufrió reacciones adversas con dos infusiones de IGEV distintas.



prolongó la internación en 11 días considerando los tres pacientes en conjunto.

En lo que respecta a la imputabilidad de la IGEV en los AAM reportados, en 9/12, fue probable; en 2, posible, y en 1, definitiva. Este último correspondió al EM.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, se registró mayoría de indicaciones de IGEV de tipo supletorio y un bajo porcentaje de reacciones adversas, con evolución favorable en todos los pacientes. A diferencia de lo reportado en la bibliografía, la mayoría de los pacientes de nuestra investigación que presentaron AAM ya habían recibido infusiones de IGEV previas.<sup>13</sup> Esta discrepancia podría deberse a que un porcentaje significativo de nuestra muestra recibió IGEV con indicación supletoria, por lo que recibían IGEV en forma crónica. Esto resalta la importancia del monitoreo continuo durante la infusión de IGEV en todos los pacientes, tanto en aquellos vírgenes de tratamiento como en los que ya la han recibido previamente.

En lo relacionado con la dosis/kg, se detectó que, en su mayoría, los AAM se presentaron en dosis elevadas de IGEV (0,8-1 g/kg), tal como se describe en la literatura, lo cual se considera asociado al rápido incremento del nivel sérico de IgG.<sup>9</sup> Asimismo, en concordancia con la literatura, la mayoría de los AAM fueron leves e inmediatos.<sup>9-13</sup> Estos síntomas, generalmente, ocurren en los primeros 30 minutos de administración y se postula que se trata de reacciones de hipersensibilidad debidas a un agregado de moléculas de inmunoglobulina que causan activación del complemento o reacciones antígeno-anticuerpo.<sup>9,10,13</sup> Este tipo de reacciones adversas suelen ser manejadas al disminuir la velocidad de infusión y administrar medicamentos, como antihistamínicos, paracetamol y corticosteroides, que fue el manejo realizado en nuestros pacientes, con buena respuesta.<sup>9</sup>

En lo que respecta a las reacciones graves, se diagnosticaron dos casos de meningitis aséptica. Ambos pacientes recibieron una dosis alta de IGEV (1 g/kg en dos días consecutivos), teniendo como diagnósticos síndrome de Guillain-Barré y síndrome de Miller-Fisher. Dichos hallazgos coinciden con lo reportado en la bibliografía, dado que la meningitis aséptica es una complicación asociada a la infusión de altas dosis de IGEV en pacientes que presentan enfermedades autoinmunes del sistema nervioso.<sup>10,13,23,24</sup> Se cree

que el mecanismo fisiopatológico de la irritación meníngea sería causado por la IgG en sí o, más probablemente, por complejos inmunes formados entre IgG terapéutica y endógena en el líquido cefalorraquídeo. El retraso en el inicio de los síntomas podría deberse al tiempo necesario para que la IgG cruzara la barrera hematoencefálica.<sup>13</sup>

## Limitaciones y perspectivas futuras

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, hubo una gran cantidad de infusiones de IGEV que no pudieron incluirse en la investigación dado que no se encontraban correctamente documentadas en las fichas de registro de la investigación. Esto se debe, sobre todo, a la gran demanda que posee el Hospital, que, en muchas ocasiones, hace que los actores se vean imposibilitados para cumplir con las actividades no asistenciales de forma adecuada. Por este mismo motivo, nos parece primordial desarrollar este tipo de investigaciones para que esta problemática sea visibilizada y que se elaboren estrategias para mejorar la seguridad de los pacientes.

Además, la gran proporción de pacientes que recibieron IGEV de forma supletoria constituyeron un sesgo de selección, ya que la mayoría de las infusiones estudiadas correspondieron a pacientes que no recibieron IGEV por primera vez. Esto podría haber provocado una menor incidencia de AMM dado el hecho reportado por la bibliografía de que la primera infusión o el cambio de marca de IGEV constituían un factor de riesgo para la aparición de AAM.<sup>13</sup> Futuras investigaciones deberían incorporar una mayor proporción de pacientes que reciben IGEV por primera vez.

La aparición en los últimos años de la IgG subcutánea, fundamentalmente, para la terapia sustitutiva, abre nuevas líneas de investigación de su uso y seguridad. Dicha vía de administración ya se utiliza en numerosas partes del mundo<sup>25</sup> y se está comenzando a implementar en nuestro Hospital. Se observa la disminución de los costos y una mejora en la calidad de vida, ya que se asocia a menor incidencia de efectos adversos sistémicos, niveles séricos de IgG más altos y estables, y la posibilidad de prescindir de un acceso venoso periférico con un tratamiento ambulatorio que puede realizarse en el domicilio.

## CONCLUSIÓN

La tasa de reacciones adversas de la IGEV en nuestro medio fue baja, con mayoría de reacciones

leves e inmediatas y evolución favorable en todos los pacientes. ■

## REFERENCIAS

1. IVIG Guideline Development Group of the IVIG Expert Group. Clinical guidelines for immunoglobulin use: update to second edition. London: Department of Health; 2011.
2. Comité Nacional de Infectología, Grupo de Trabajo de Inmunología. Consenso sobre actualización en inmunizaciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(Supl 2):S20-33.
3. Ballow M. Optimizing immunoglobulin treatment for patients with primary immunodeficiency disease to prevent pneumonia and infection incidence: review of the current data. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111(6 Suppl):S2-5.
4. Ballow M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(2):315-23.
5. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(3S):S1-46.
6. Rezaei N, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Ochs HD. Indications and safety of intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7(3):301-16.
7. Sberna N. Informes Comité de Farmacia y Terapéutica. Buenos Aires: Hospital Garrahan, 2012-2019.
8. Prospecto de Inmunoglobulina G Endovenosa UNC, Inmunoglobulina Humana Normal. Laboratorio de Hemoderivados "Presidente Illia". Universidad Nacional de Córdoba. Última revisión: Marzo de 2007. [Acceso: 1 de abril de 2020]. <https://unc-hemoderivados.com.ar/prodHemoderivados.php>.
9. Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev*. 2016; 15(1):71-81.
10. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol*. 2018; 9:1299.
11. Bichuetti-Silva DC, Furlan FP, Nobre FA, Pereira CT, et al. Immediate infusion-related adverse reactions to intravenous immunoglobulin in a prospective cohort of 1765 infusions. *Int Immunopharmacol*. 2014; 23(2):442-6.
12. Frenzel W, Wietek S, Svae TE, Debes A, et al. Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016; 54(11):847-55.
13. Berger M. Adverse Effects of IgG Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1(6):558-66.
14. Capellà D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G (eds.). *Principios de epidemiología del medicamento*. 2.ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. Págs. 67-93.
15. Figueras A, Vallano A, Narváez E. Estudios de utilización de medicamentos. Manual práctico. Managua: Ministerio de Salud, Dirección de recursos de salud; 2003.
16. Ortega MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp*. 2000; 24(4):258-66.
17. NCC MERP Taxonomy of Medication Errors. National Coordinating Council on Medication Error Reporting and Prevention. 2001. [Acceso: 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf>.
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Sistema Nacional de Farmacovigilancia comunicación de efectos adversos. [Acceso: 1 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificaciones/FichaFVG.pdf>.
19. Rousseau M, Sberna N, Calle G, Rodríguez M. Formulario Farmacoterapéutico del Hospital de Pediatría Garrahan. 3.ª ed. Buenos Aires: Fundación Garrahan; 2016.
20. Lorenzini L, Boto A, Rino P. Comité de Medicamentos de Alto Riesgo. Tablas de medicación para situaciones críticas. Hospital de Pediatría Garrahan. Enero de 2018. [Acceso: 1 de abril de 2020]. Disponible en: [http://garrahan.gob.ar/images/Tablas\\_de\\_medificacion\\_para\\_situaciones\\_criticas.pdf](http://garrahan.gob.ar/images/Tablas_de_medificacion_para_situaciones_criticas.pdf).
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30(2):239-45.
22. WHO Meeting on the Role of the Hospital in International Drug Monitoring (□1968: Geneva, Switzerland) □ & World Health Organization. (□1969) □. International drug monitoring: the role of the hospital, report of a WHO meeting [□held in Geneva from 18 to 23 November 1968] □. [Acceso: 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40747>.
23. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med*. 1994; 121(4):259-62.
24. Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, et al. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. *Transfusion*. 2015; 55(11):2597-605.
25. Paris K, Haddad E, Borte M, Brodzski N, et al. Tolerability of subcutaneous immunoglobulin 20%, Ig20Gly, in pediatric patients with primary immunodeficiencies. *Immunotherapy*. 2019; 11(5):397-406.

# Intravenous immunoglobulin G use and pharmacovigilance in a tertiary care children's hospital

Silvana Yori, M.D.<sup>a</sup>, Florencia Belleri, Pharmacist<sup>a</sup>, Juliana Testard, Pharmacist<sup>a</sup>,  
Ángeles Fierro Vidal, M.D.<sup>a</sup> and Marcela Rousseau, Magister<sup>a</sup>

Collaborator: Roxana Rivero

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

E-mail address:  
Silvana Yori, M.D.:  
silvanayori@gmail.com

Funding:  
Silvana Yori received  
a scholarship from  
the Blood Products  
Laboratory of  
Universidad Nacional  
de Córdoba.

Conflict of interest:  
• Silvana Yori  
received a scholarship  
from the Blood  
Products Laboratory of  
Universidad Nacional  
de Córdoba for this  
research, which was  
executed through an  
agreement between  
Hospital de Pediatría  
"Juan P. Garrahan"  
and said institute  
once the Research  
and Teaching Board  
of Hospital Garrahan  
and the Research  
Protocol Ethics Review  
Committee had  
reviewed the research  
protocol (protocol  
no. 1045).

• Roxana Rivero  
works for the Blood  
Products Laboratory  
of Universidad  
Nacional de Córdoba,  
Department of  
Pharmacoepidemiology  
and Scientific  
Information.  
• Magister Marcela  
Rousseau was Silvana  
Yori's research  
scholarship supervisor,  
but received no  
compensation for such  
role.

Received: 6-2-2020  
Accepted: 12-1-2020

## ABSTRACT

**Introduction.** Intravenous immunoglobulin G (IVIG) is a blood product from polyvalent and polyclonal immunoglobulin G. It covers a broad range of indications as immunomodulator or replacement therapy. In addition, although it is considered a safe therapy, the incidence of adverse reactions reported in the bibliography ranges from 1% to 81%. The objective of this study was to assess IVIG use and describe related adverse events in a tertiary care children's hospital.

**Population and methods.** This was a pharmacoepidemiological, observational, and prospective study. Patients receiving IVIG for 7 months in 6 areas of a tertiary care children's hospital in the Autonomous City of Buenos Aires were assessed. The analysis unit was each IVIG infusion, and the main variable was the presence of adverse reactions.

**Results.** A total of 305 infusions in 111 patients were analyzed. In 81.6% of cases, the indication was for replacement. The maximum dose was 1 g/kg. In 99.6% of infusions, some type of premedication was indicated; diphenhydramine was the most common drug, with varying dosages. A total of 12 adverse reactions (3.9% of infusions) were recorded; 3 were severe: aseptic meningitis (2 cases) and seizures (1 case). All resolved to normal.

**Conclusions.** The rate of IVIG adverse reactions in our setting was low; most reactions were mild and immediate and resolved favorably in all patients.

**Key words:** intravenous immunoglobulin, drug-related side effects and adverse reactions, therapeutic use, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.192>

**To cite:** Yori S, Belleri F, Testard J, Fierro Vidal A, Rousseau M. Intravenous immunoglobulin G use and pharmacovigilance in a tertiary care children's hospital. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):192-197

## INTRODUCTION

Intravenous immunoglobulin G (IVIG) is a purified, sterile blood product from polyvalent and polyclonal immunoglobulin G (IgG). It can be used for multiple indications, including replacement therapy in primary or secondary immunodeficiency diseases with humoral immunity involvement<sup>1-3</sup> and as an immunomodulator in a large variety of generalized, inflammatory autoimmune diseases<sup>4,5</sup> and acute infections.<sup>1,6</sup>

IVIG is commonly used in Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan," with over 2000 annual infusions, and has accounted for the leading drug expenditure for the past 8 years.<sup>7</sup> At the hospital, IVIG is mainly acquired at a differential price through an agreement with the Blood Products Laboratory of Universidad Nacional de Córdoba, which receives the plasma from the hospital's donors. This trademark of IVIG is distributed into IgG subclasses similar to normal serum IgG, with an immunoglobulin A (IgA) content that may range from 0 to 30 mg/dL, and sorbitol and glycine are used as stabilizers.<sup>8</sup>

Although IVIG is considered a safe therapy, the incidence of adverse reactions reported in the bibliography ranges from 1% to 81% of infusions. Most reactions are mild, immediate, and reversible.<sup>9-13</sup> Immediate reactions include fever, chills, headache, rash, myalgia, back pain, dyspnea, chest tightness, nausea, vomiting, diarrhea, hypo- or hypertension, tachycardia, and anaphylactic reactions, especially among patients with IgA deficiency. Delayed adverse

reactions are uncommon and include acute renal failure, thromboembolic events, aseptic meningitis, hemolytic anemia, neutropenia, pseudohyponatremia, arthritis, and skin reactions.<sup>9,10,13</sup>

A slow IVIG drip rate, especially in the first infusions, and premedication with acetaminophen, antihistamines or corticosteroids may be related to a reduction in immediate adverse reactions.<sup>9</sup> The objective of this study was to assess IVIG use and describe adverse drug events in a tertiary care children's hospital.

## POPULATION AND METHODS

This was a pharmacoepidemiological, observational, and prospective study<sup>14,15</sup> conducted between August 2018 and February 2019 at Hospital de Pediatría "J. P. Garrahan" in patients receiving IVIG. It was approved by the hospital's Research Ethics Review Committee; and a verbal informed consent was obtained from the patients or their caregivers for IVIG infusion data collection.

Inclusion criteria were patients receiving IVIG in the following hospital areas: Multipurpose Day Hospital, Cancer Day Hospital, Bone Marrow Transplant Unit, and three hospitalization wards. The former three areas administered IVIG infusions on a daily basis; however, the hospitalization wards administered IVIG less frequently and with varying indication profiles.

A registration card was developed for each infusion. Data were collected by the Department of Nursing, responsible for administering IVIG. Patients who had received IVIG and whose infusion was not fully documented were excluded.

The analysis unit was each IVIG infusion, which may be multiple in 1 patient. All data were loaded into the REDCAP base and analyzed using the IBM SPSS 18 software.

## STUDY VARIABLES AND OUTCOME MEASUREMENT

### Variables related to intravenous immunoglobulin G

In relation to IVIG, the following data were recorded: product (lot, expiry date), trademark used, and dosage (infusion number, dose, infusion rate). Prescribed dose, premedication, and administration mode, which were decided by each area's treating physician, were also recorded.

### Variables related to patient's characteristics and therapy

In relation to patient's characteristics and treatment, the following data were collected: age, sex, geographic origin, underlying diagnosis, IVIG indication, comorbidities considered a risk for IVIG adverse reactions (anemia, malnutrition, renal failure, liver failure or prior drug allergic reaction).<sup>9,13</sup> In addition, in relation to other medications administered to patients during hospitalization, drugs exclusively administered during their stay were recorded, without considering their standard medication.

### Variables related to safety

Adverse drug events (ADEs)<sup>16</sup> were defined as those causing an alteration or harm in the patient, and encompassed the following:

- *Adverse drug reaction (ADR)*: a harmful and involuntary drug response that occurred with normally used doses.
- *Medication errors (MEs)*: a preventable incident that may harm the patient or result in an inadequate drug use while being used under the supervision of a health care provider or by the patient. These incidents may be related to failures in prescription, communication, labeling, packaging, naming, preparation, dispensing, distribution, administration, education, follow-up, and use.<sup>17</sup>

In relation to ADE monitoring duration, it was performed during administration and for the 5 following days of hospital stay. If patients were discharged before that time, they were given warning signs, and those who made a new consultation for potential ADEs within 5 days after infusion were included.

All ADEs were recorded in the pharmacovigilance card of the National Drug, Food and Technology Administration of Argentina (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT*).<sup>18</sup> For MEs, the hospital's Patient Safety Committee and Drug, Medication, and Pharmacovigilance Committee made an effort to prevent them using different strategies, such as Hospital Garrahan's Pharmacotherapeutic Form,<sup>19</sup> Medication tables for critical situations,<sup>20</sup> periodic reports, etc.

Adverse reactions were imputed based on Naranjo's algorithm categories: definite, probable, possible, and doubtful.<sup>21</sup> Severity was established based on the classification by the World Health Organization (WHO): mild, moderate, severe or lethal.<sup>22</sup>

## RESULTS

A total of 305 infusions in 111 patients were reviewed; they accounted for 28 % (1090) of all infusions administered in the areas included in the research during the study period. The infusions excluded from the study were due to poor documentation by the responsible staff. More than 1 infusion was done to 70 % of patients. Most cases corresponded to patients receiving monthly IVIG infusions as replacement therapy (Table 1).

Out of the 111 patients, 67 (60.3 %) were males. Patients' average age was 8.27 years, with a standard deviation of 5.16 and an age range of 3 months to 19 years. In relation to patient's origin, 65 patients (58.55 %) were from the Province of Buenos Aires; 27 (24.32 %), from other provinces; 18 (16.21 %), from the Autonomous City of Buenos Aires; and 1 from abroad.

### Indication for intravenous immunoglobulin G

Out of all infusions, 249 (81.6 %) were done as replacement therapy. This is because 67.2 % of all infusions corresponded to primary immunodeficiency disease. The second leading indication was bone marrow transplant (Table 2).

### Trademarks of intravenous immunoglobulin G

Out of all IVIG infusions, 94.54 % were done with the drug provided by the Blood Products Laboratory of Universidad Nacional de Córdoba. This was followed by the IVIG from CSL Behring (Privigen®), with 4.6 %. A single IVIG infusion (0.3 %) with each of the following trademarks was recorded: CSL Behring (Sandoglobulina®), Baxter (Kiovig®), and Tuteur (Cieldom®).

### Dosage

The maximum dose indicated was 1 g/kg and corresponded mainly to cytopenias (immune thrombocytopenic purpura, hemolytic anemia) and neurological disorders (Guillain-Barré

syndrome, Miller-Fisher syndrome, autoimmune encephalitis, opsoclonus-myoclonus syndrome, Rasmussen's encephalitis, etc.). The 0.5 g/kg replacement dose was indicated more frequently to patients with neoplasms and bone marrow transplant, whereas the IVIG dose for replacement therapy in primary immunodeficiency disease was 0.6-0.8 g/kg.

### Premedication

Out of 305 infusions, premedication was not performed in only 1 case. Diphenhydramine was the most common drug; it was given in 297 (90.5 %) of infusions, either orally or intravenously, alone or in combination. The intravenous diphenhydramine-hydrocortisone combination was recorded only in 38 (12.4 %) cases. Other less common drugs (less than 3 %) included acetaminophen, dipyron, and metoclopramide.

### Infusion rate

All infusions were started at a slow rate (0.01-0.02 mL/kg/min) and increased progressively, to a maximum of 0.06 mL/kg/min. Out of 305 infusions, the drip rate was not recorded in 43 (14 %) given at the Bone Marrow Transplant Unit.

TABLE 1. Number of infusions per patient

| No. of infusions | No. of patients |
|------------------|-----------------|
| 1                | 34              |
| 2                | 34              |
| 3                | 13              |
| 4                | 11              |
| 5                | 6               |
| 6                | 10              |
| 7                | 3               |

TABLE 2. Diagnosis for indication

| Diagnosis                              | Frequency  | Percentage (%) |
|--|------------|----------------|
| Primary immunodeficiency disease       | 205        | 67.3           |
| BMT with chronic GVHD                  | 17         | 5.5            |
| BMT with hypogammaglobulinemia         | 16         | 5.2            |
| Autoimmune encephalitis                | 11         | 3.6            |
| Parvovirus in BMT                      | 11         | 3.6            |
| Cytopenia                              | 9          | 3              |
| Neoplasms                              | 6          | 2              |
| Opsoclonus-myoclonus syndrome          | 6          | 2              |
| Hypogammaglobulinemia due to rituximab | 5          | 1.6            |
| Transplant desensitization             | 4          | 1.3            |
| CIDP                                   | 4          | 1.3            |
| Guillain-Barré/Miller-Fisher syndrome  | 3          | 1              |
| Rasmussen syndrome                     | 2          | 0.65           |
| Cytomegalovirus in BMT                 | 2          | 0.65           |
| BK virus in BMT                        | 2          | 0.65           |
| Other*                                 | 2          | 0.65           |
| <b>Total</b>                           | <b>305</b> | <b>100</b>     |

BMT: bone marrow transplant; GVHD: graft versus host disease; CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.

\* Other: longitudinal myelitis, radiculitis in juvenile dermatomyositis.

**Safety**

IVIG demonstrated an excellent tolerance in 96.1 % of cases, which corresponded to 293 infusions without adverse reactions. Twelve ADEs were recorded in 10 patients (2 developed an ADE twice), which accounted for 3.9 % of all infusions. These are detailed in *Table 3*. Eleven of the 12 ADEs were ADRs, and 1 was a prescription ME due to a fast initial infusion rate (0.05 mL/kg/min).

The diagnoses of patients with ADEs are shown in *Table 4*. No ADEs were observed in the Bone Marrow Transplant Unit, where the infusion rate was not recorded.

Among reported ADEs, 8 of 10 patients had received prior IVIG infusions and only 2 developed an ADE during their first infusion. On the contrary, only 2 patients who experienced an ADE developed it again with the following infusions. In relation to the IVIG dose, among infusions related to an ADE, 6/12 corresponded to the maximum dose of 1 g/kg of IVIG; 4/12, 0.8 g/kg; and the rest (2/12), 0.5 g/kg.

Out of the 10 patients who developed an ADE, 3 had comorbidities associated with a higher risk for IVIG adverse reactions: anemia and renal failure, allergic reaction to diphenylhydantoin, and malnutrition. In relation to ADE severity, 7 were considered mild; 2, moderate; and 3, severe. The infusion was interrupted for all mild ADEs recorded; ibuprofen (10 mg/kg) was administered in the case of fever/headache or hydrocortisone (1 mg/kg) in the case of rash; the infusion was restarted at a slower rate and completed without complications. An expectant management was adopted in the patient with tachycardia and hypertension, and no other events were recorded.

The severe ADEs corresponded to 2 cases of aseptic meningitis and 1 case of seizures. In relation to the time between the IVIG infusion

and early symptom onset, seizures occurred during the infusion (1 hour after initiation) and, in the 2 cases of aseptic meningitis, early symptoms (headache, photophobia, and vomiting) developed at 24 hours and 4 days, respectively. All events resolved to normal and without sequelae; however, ancillary studies were required and hospitalization was prolonged 11 days, considering the 3 patients together.

In relation to the attribution of reported ADEs to IVIG, causality was probable in 9/12; possible in 2/12; and definite in 1/12. The latter corresponded to the ME.

**DISCUSSION**

In our study, most IVIG indications were for replacement therapy and adverse reactions were reported in a small percentage, with a favorable course in all patients. Unlike what has been reported in the bibliography, most patients in our study who experienced an ADE had received prior IVIG infusions.<sup>13</sup> Such discrepancy may be because a significant percentage of our sample received IVIG as replacement therapy, so it corresponded to chronic IVIG administration. This underscores the importance of ongoing monitoring during IVIG infusion in all patients, both treatment-naïve and previously treated.

In relation to dose/kg, most ADEs occurred with high IVIG doses (0.8-1 g/kg), as described in the bibliography, and this is considered to be associated with the rapid increase in serum IgG levels.<sup>9</sup> In addition, in agreement with the bibliography, most ADEs were mild and immediate.<sup>9-13</sup> These symptoms generally occur in the first 30 minutes of administration, and it has been proposed that they are hypersensitivity reactions due to immunoglobulin molecule

TABLE 3. Adverse reactions

| Symptom                      | Frequency |
|------------------------------|-----------|
| Rash                         | 3         |
| Fever                        | 2         |
| Headache                     | 2         |
| Aseptic meningitis           | 2         |
| Fever and chills             | 1         |
| Tachycardia and hypertension | 1         |
| Seizures                     | 1         |

TABLE 4. Diagnoses of patients who developed adverse reactions

| Diagnosis                         | Frequency |
|-----------------------------------|-----------|
| Primary immunodeficiency disease  | 3         |
| Autoimmune encephalitis           | 2*        |
| Guillain-Barré syndrome           | 1         |
| Miller-Fisher syndrome            | 1         |
| Neuromyelitis optica              | 2*        |
| Kidney transplant rejection       | 1         |
| Longitudinal myelitis under study | 1         |
| Thrombocytopenia under study      | 1         |

\* The same patient developed adverse reactions with 2 different IVIG infusions.

aggregation causing complement activation or antigen-antibody reactions.<sup>9,10,13</sup> This type of adverse reactions are usually managed by reducing the infusion rate and administering medications, such as antihistamines, acetaminophen, and corticosteroids, which corresponded to the management of our patients, who showed a good response.<sup>9</sup>

In relation to severe adverse reactions, two cases of aseptic meningitis were reported. Both patients had received a high IVIG dose (1 g/kg for 2 days in a row) and had a diagnosis of Guillain-Barré syndrome and Miller-Fisher syndrome. These findings are consistent with bibliography reports that indicate that aseptic meningitis is a complication associated with high-dose IVIG infusions in patients with nervous system autoimmune conditions.<sup>10,13,23,24</sup> It is believed that the pathophysiological mechanism of meningeal irritation may be caused by IgG itself or, more likely, by the immune complexes formed between therapeutic and endogenous IgG in cerebrospinal fluid. A delayed symptom onset may be due to the time necessary for IgG to cross the blood-brain barrier.<sup>13</sup>

### Limitations and future perspectives

One of the limitations of our study was that a large number of IVIG infusions were excluded from the research because they were not correctly documented in the study registration cards. This is especially due to the high demand on the hospital, which, many times, results in providers being unable to adequately comply with activities not related to health care. For this reason, it is critical to carry out similar investigations so that this problem is addressed and strategies aimed at improving patient safety are developed.

In addition, the large number of patients receiving IVIG as replacement therapy resulted in a selection bias because most studied infusions were done in patients who had received prior IVIG infusions. This may have resulted in a smaller incidence of ADEs due to a fact reported in the bibliography that a first infusion or a change in IVIG trademark were considered risk factors for ADEs.<sup>13</sup> Future studies should include a larger number of patients receiving IVIG for the first time.

The emergence of subcutaneous IgG in recent years, especially for replacement therapy, opens up new lines of research about its use and safety. This route of administration is already in use in many locations worldwide<sup>25</sup> and our hospital is starting

its implementation. Costs are reduced and quality of life improves because it is associated with a lower incidence of systemic adverse effects, higher and stable serum IgG levels, and the possibility of not using a peripheral venous access and, instead, performing an outpatient treatment that may be carried out at home.

### CONCLUSION

The rate of IVIG adverse reactions in our setting was low; most reactions were mild and immediate and resolved favorably in all patients.

### REFERENCES

1. IVIG Guideline Development Group of the IVIG Expert Group. Clinical guidelines for immunoglobulin use: update to second edition. London: Department of Health; 2011.
2. Comité Nacional de Infectología, Grupo de Trabajo de Inmunología. Consenso sobre actualización en inmunizaciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(Supl 2):S20-33.
3. Ballow M. Optimizing immunoglobulin treatment for patients with primary immunodeficiency disease to prevent pneumonia and infection incidence: review of the current data. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111(6 Suppl):S2-5.
4. Ballow M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(2):315-23.
5. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(3S):S1-46.
6. Rezaei N, Abolhassani H, Aghamohammadi A, Ochs HD. Indications and safety of intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7(3):301-16.
7. Sberna N. Informes Comité de Farmacia y Terapéutica. Buenos Aires: Hospital Garrahan, 2012-2019.
8. Prospecto de Inmunoglobulina G Endovenosa UNC, Inmunoglobulina Humana Normal. Laboratorio de Hemoderivados □Presidente Illia□. Universidad Nacional de Córdoba. Most recent review: Marzo de 2007. [Accessed on: April 1<sup>st</sup>, 2020]. <https://unc-hemoderivados.com.ar/prodHemoderivados.php>.
9. Cherin P, Marie I, Michallet M, Pelus E, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev*. 2016; 15(1):71-81.
10. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol*. 2018; 9:1299.
11. Bichueti-Silva DC, Furlan FP, Nobre FA, Pereira CT, et al. Immediate infusion-related adverse reactions to intravenous immunoglobulin in a prospective cohort of 1765 infusions. *Int Immunopharmacol*. 2014; 23(2):442-6.
12. Frenzel W, Wietek S, Svae TE, Debes A, et al. Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016; 54(11):847-55.
13. Berger M. Adverse Effects of IgG Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1(6):558-66.
14. Capellà D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G (eds.). *Principios de epidemiología del medicamento*. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. Pages.67-93.

15. Figueras A, Vallano A, Narváez E. Estudios de utilización de medicamentos. Manual práctico. Managua: Ministerio de Salud, Dirección de recursos de salud; 2003.
16. Ortega MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp.* 2000; 24(4):258-66.
17. NCC MERP Taxonomy of Medication Errors. National Coordinating Council on Medication Error Reporting and Prevention. 2001. [Accessed on: April 1<sup>st</sup>, 2020]. Available at: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf>.
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Sistema Nacional de Farmacovigilancia comunicación de efectos adversos. [Accessed on: April 1<sup>st</sup>, 2020]. Available at: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificaciones/FichaFVG.pdf>.
19. Rousseau M, Sberna N, Calle G, Rodríguez M. Formulario Farmacoterapéutico del Hospital de Pediatría Garrahan. 3.<sup>a</sup> ed. Buenos Aires: Fundación Garrahan; 2016.
20. Lorenzini L, Boto A, Rino P. Comité de Medicamentos de Alto Riesgo. Tablas de medicación para situaciones críticas. Hospital de Pediatría Garrahan. Enero de 2018. [Accessed on: April 1<sup>st</sup>, 2020]. Available at: [http://garrahan.gob.ar/images/Tablas\\_de\\_medificacion\\_para\\_situaciones\\_criticas.pdf](http://garrahan.gob.ar/images/Tablas_de_medificacion_para_situaciones_criticas.pdf).
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(2):239-45.
22. WHO Meeting on the Role of the Hospital in International Drug Monitoring (1968: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (1969). International drug monitoring: the role of the hospital, report of a WHO meeting [held in Geneva from 18 to 23 November 1968]. [Accessed on: April 1<sup>st</sup>, 2020]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40747>.
23. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med.* 1994; 121(4):259-62.
24. Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, et al. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. *Transfusion.* 2015; 55(11):2597-605.
25. Paris K, Haddad E, Borte M, Brodzki N, et al. Tolerability of subcutaneous immunoglobulin 20%, Ig20Gly, in pediatric patients with primary immunodeficiencies. *Immunotherapy.* 2019; 11(5):397-406.



# Impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en la administración de vacunas del Calendario Nacional de Inmunizaciones en menores de 2 años

*Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the administration of vaccines as per the national immunization schedule in children younger than 2 years*

Dr. Fernando Torres<sup>a</sup>, Dra. Paula Domínguez<sup>a</sup>, Dra. M. Eugenia Aruanno<sup>a</sup>, Dra. M. Julia Macherett<sup>a</sup>, Dra. Eliana S. Nocent<sup>a</sup>, Dra. Lucía Risoli<sup>a</sup>, Dra. Magdalena Sasso<sup>a</sup>, Dra. Carmen Cabello<sup>b</sup> y Dra. María N. Seoane<sup>b</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** El menor número de consultas a los centros de atención desde el comienzo de la pandemia por SARS-CoV-2 podría afectar la vacunación obligatoria.

**Objetivo.** Evaluar el impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en la administración de vacunas pentavalente y triple viral a niños menores de 2 años en el vacunatorio de un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires.

**Método.** Estudio transversal, que utilizó registros informatizados del vacunatorio, de enero a mayo de 2019 y 2020.

**Resultados.** Desde la segunda quincena de marzo de 2020, se observó un 64,2 % de disminución en la aplicación de vacunas. Al examinar la primera dosis de pentavalente y triple viral, la reducción fue del 74,9 % y del 55,1 %, respectivamente.

**Conclusión.** A partir de la segunda quincena de marzo de 2020, se observó una disminución del 64,2 % en las vacunas aplicadas respecto del mismo período en el año anterior.

**Palabras clave:** vacunas, pandemias, infecciones por coronavirus, prevención primaria, epidemiología.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.198>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.198>

**Cómo citar:** Torres F, Domínguez P, Aruanno ME, Macherett MJ, et al. Impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en la administración de vacunas del Calendario Nacional de Inmunizaciones en menores de 2 años. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):198-201.

## INTRODUCCIÓN

En respuesta a la pandemia por coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), la Argentina instauró el “aislamiento social preventivo y obligatorio” desde el 20 de marzo de 2020.<sup>1</sup> Sus características impactaron en la sociedad de diversas maneras a lo largo del mundo. La asistencia a los centros de salud se vio afectada, con disminución de las consultas en el Departamento de Urgencias.<sup>2</sup> Incluso una serie reportada por Snapiri y col. muestra el retraso en el diagnóstico de apendicitis.<sup>3</sup> Es probable que lo mismo haya ocurrido con otros aspectos de la salud infantil.

Recientemente, se ha comunicado que la vacunación de los niños ha sido afectada por la pandemia. McDonald, en Inglaterra, encontró un descenso en la aplicación de vacunas hexavalente y triple viral (*measles, mumps, and rubella*; MMR, por sus siglas en inglés) del 6,7 % y del 19,8 %, respectivamente, al comparar el período de aislamiento preventivo con el mismo período de 2019.<sup>4</sup> En Estados Unidos, Santoli y col., encontraron resultados similares al examinar dos fuentes del *Centers for Disease Control and Prevention*.<sup>5</sup>

Aunque es razonable pensar que, en la Argentina, pudo haber ocurrido un fenómeno similar, hasta el momento, no se encontró información al respecto. Contar con datos sobre la falta de adherencia al plan nacional de inmunizaciones es de vital importancia para la toma de conductas al respecto, pues limita el riesgo de brotes de enfermedades que pueden ser prevenidas por vacunas.

## OBJETIVO

Evaluar el impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en la administración de la vacuna pentavalente y triple viral a niños menores de

a. Comité de Docencia e Investigación.

b. División Promoción y Protección de la Salud. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dr. Fernando Torres: fernandoadriantorres@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 21-7-2020

Aceptado: 27-10-2020

2 años en el vacunatorio de un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires.

## MÉTODO

Estudio transversal, que utilizó los registros informatizados del vacunatorio del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. La muestra se conformó con los registros de las vacunas administradas correspondientes al Calendario Nacional de Vacunación, en menores de dos años, en dos períodos similares: de enero a mayo de 2019 y de 2020.

Se registró el total de vacunas aplicadas, la primera dosis de la vacuna pentavalente y la primera dosis de la vacuna triple viral (que no correspondiera a campaña), por quincena, en ambos períodos, y se calculó la diferencia entre ambos períodos, que se expresó en porcentaje. Se eligieron las vacunas, pentavalente y triple viral por ser consideradas indicadoras de acceso al sistema y, además, por existir antecedentes sobre su evaluación en la misma situación.<sup>4</sup> También se registró si los vacunados residían o no en la jurisdicción del Hospital (Ciudad de Buenos Aires).

El análisis se efectuó con SPSS 20.0 para Windows. Se solicitó y obtuvo la autorización del Comité de Ética en Investigación del Hospital. Toda información se trató de manera disociada de cualquier dato filiatorio.

## RESULTADOS

En el período enero-mayo, en los menores de 2 años de edad, se aplicaron 7263 vacunas en

2019 y 5407 en 2020. Al comparar ambos años por quincena, se observó que el total de vacunas aplicadas fue similar hasta la segunda quincena del mes de marzo (aislamiento en la Argentina a partir del 20/3/2020), momento a partir del cual se observó una disminución del 64,2 % (intervalo de confianza –IC– del 95 %: 63,2-66,1) (Figura 1).

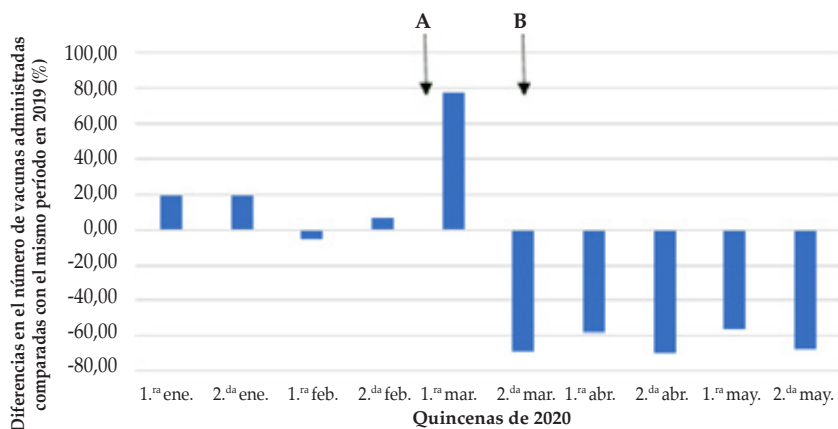
Algo similar ocurrió con la administración de la primera dosis de pentavalente (difteria-tétanos-tos ferina –DPT–, *Haemophilus influenzae* tipo b –Hib–, hepatitis B –HB–) y de vacuna MMR, en las que la reducción fue del 74,9 % (IC 95 %: 72,3-76,5) y del 55,1 % (IC 95 %: 48,2-61,4), respectivamente (Figuras 2 y 3).

Al evaluar el lugar de residencia de la población vacunada, se observó que, desde la segunda quincena de marzo, la cantidad de sujetos no residentes en la Ciudad de Buenos Aires vacunados disminuyó el 81,1 % (IC 95 %: 79,7-82,5) entre 2019 y 2020, mientras que, para los residentes, fue solo del 24,7 % (IC 95 %: 22,4-27,1).

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, se observó una disminución en la aplicación de las vacunas del plan nacional de inmunizaciones a partir del momento del inicio del aislamiento social preventivo y obligatorio decretado por la pandemia por coronavirus 2019 (*coronavirus disease 2019*; *COVID-19*, por sus siglas en inglés). Estos datos coincidieron con los reportados por Santoli y col., quienes observaron una disminución de, al menos, el 50 % en la aplicación de vacunas en las semanas siguientes a la

FIGURA 1. Variación quincenal del total de vacunas administradas 2019-2020



A. 3/3/20: primer caso de COVID-19.

B. 20-3-20: comienzo del aislamiento social.

declaración de la emergencia nacional en Estados Unidos.<sup>5</sup> Bramer y col., también encontraron que la cobertura en vacunación fue menor en el año 2020, al compararlo con el mismo período de 2016-2019, excepto para las vacunas del recién nacido que, habitualmente, se aplican en las maternidades.<sup>6</sup>

Al analizar el comportamiento de la administración de la primera dosis de vacuna pentavalente, en nuestra población, se notó

un descenso más marcado y sostenido que el reportado por McDonald en Inglaterra.<sup>4</sup> Esto podría estar relacionado con las características de la población que suele concurrir a nuestro Hospital, mayoritariamente, no residentes en la Ciudad de Buenos Aires, con la consecuente imposibilidad de utilizar el transporte público debido a las restricciones existentes.<sup>7</sup> Esta presunción se ve reforzada por el hecho de que la asistencia al Departamento de Urgencias de

FIGURA 2. Variación quincenal de vacuna pentavalente administrada. Período 2019-2020

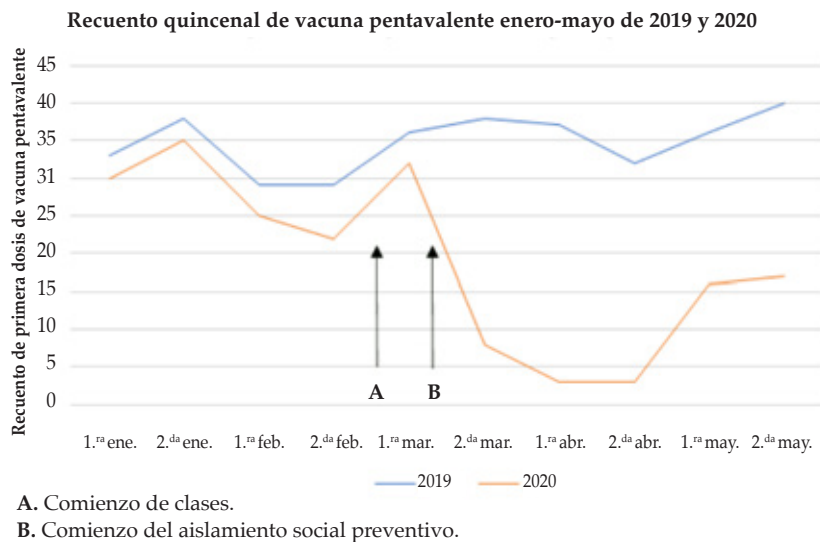
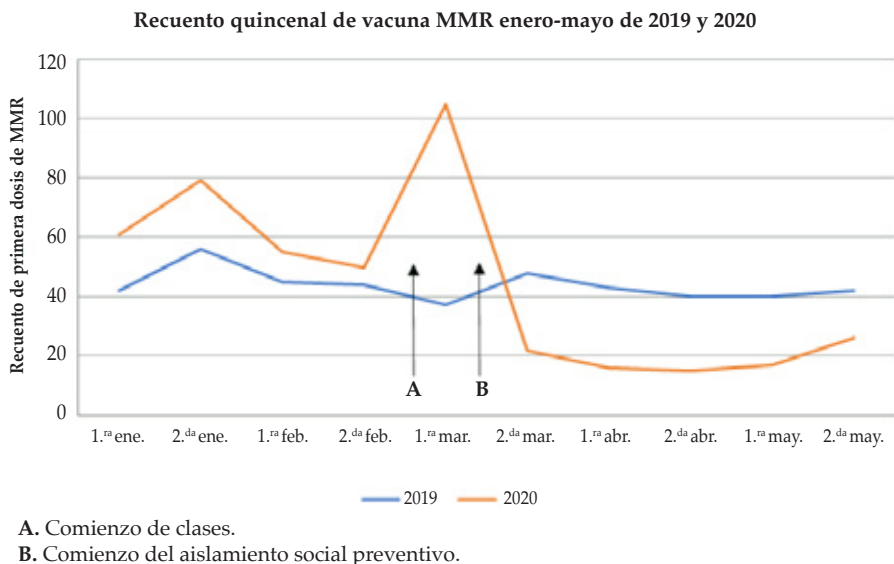


FIGURA 3. Variación quincenal de vacuna triple viral MMR administrada. Período 2019-2020



MMR: triple viral.

nuestro Hospital también disminuyó en el mismo período.<sup>8</sup>

Además, debe considerarse que la enfermedad pandémica generó temor en la población a concurrir a centros asistenciales. En una encuesta realizada por la Organización Mundial de la Salud-Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (OMS-UNICEF) en junio de este año sobre las causas de la falta de vacunación, la renuencia de los padres a asistir a los centros de vacunación por temor a la exposición al COVID-19 fue la más referida, mientras que un tercio de los encuestados indicó otros problemas, como el transporte público limitado y las políticas de distanciamiento físico.<sup>9</sup> También debe considerarse que el aislamiento en nuestro país fue considerablemente más prolongado e intenso que en otros.<sup>10</sup>

Frente a estas barreras, hay que destacar que nuestro país declaró la vacunación como una actividad esencial durante el aislamiento social preventivo y obligatorio.<sup>1</sup> En este sentido, en nuestro Hospital, si bien se realizaron modificaciones referidas al ingreso de los pacientes ("triage" y Unidad Febril de Urgencias), el vacunatorio no presentó ninguna modificación en su funcionamiento (días, horario, acceso).

Como potencial limitación se debe considerar que estos datos reflejan la situación particular de una institución. Sin embargo, nuestro Hospital es un centro pediátrico de referencia que, habitualmente, recibe 500 000 consultas y aplica más de 50 000 vacunas al año.

Aún no se determinó completamente el impacto que la pandemia y el aislamiento social y preventivo pueden tener en los niños. Sin embargo, los datos registrados en cuanto a la aplicación de vacunas son preocupantes. Contar con esta información es de vital importancia para la toma de conductas al respecto, con el objetivo de evitar el riesgo de brotes por enfermedades que son prevenibles mediante vacunas.

## CONCLUSIÓN

Desde la instauración del aislamiento social preventivo y obligatorio, se observó una disminución del 64,2 % en las vacunas aplicadas respecto del mismo período en el año anterior. ■

## REFERENCIAS

- Decreto 297/2020. Aislamiento social preventivo y obligatorio. Boletín Oficial de la República Argentina. Ciudad de Buenos Aires, 19 de marzo de 2020. [Acceso: 28 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>.
- Isba R, Edge R, Jenner R, Broughton E, et al. Where have all the children gone? Decreases in paediatric emergency department attendances at the start of the COVID-19 pandemic of 2020. *Arch Dis Child*. 2020; 105(7):704.
- Snapiri O, Rosenberg Danziger C, Krause I, Kravarusic D, et al. Delayed diagnosis of paediatric appendicitis during the COVID-19 pandemic. *Acta Paediatr*. 2020; 109(8):1672-6.
- McDonald H, Tessier E, White J, Woodruff M, et al. Early impact of the coronavirus disease (COVID-19) pandemic and physical distancing measures on routine childhood vaccinations in England, January to April 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25(19):2000848.
- Santoli JM, Lindley MC, DeSilva MB, Kharbanda EO, et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Routine Pediatric Vaccine Ordering and Administration - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(19):591-3.
- Bramer CA, Kimmins LM, Swanson R, Kuo J, et al. Decline in Child Vaccination Coverage During the COVID-19 Pandemic - Michigan Care Improvement Registry, May 2016-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(20):630-1.
- Godoy K. Por qué eligen Casa Cuna los padres de los niños que no residen en su área de influencia. *Rev Pediatr Elizalde*. 2014; 5(2):57-132.
- Ferrero F, Ossorio MF, Torres FA, Debaisi G. Impact of the COVID-19 pandemic in the paediatric emergency department attendances in Argentina. *Arch Dis Child*. 2020. [En prensa]
- World Health Organization; UNICEF. IMMUNIZATION COVERAGE: ARE WE LOSING GROUND? Julio de 2020. [Acceso: 28 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2020/07/WUENIC-Immunization-coverage-are-we-losing-ground-brochure-2020.pdf>.
- Pieper O. Coronavirus: Argentina's never-ending quarantine. Deutsche Welle. (Bonn, DEU). 2020 Aug 27. [Acceso: 28 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.dw.com/en/coronavirus-argentinass-never-ending-quarantine/a-54721129>.

# Supervivencia de pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias en un hospital público del occidente de México

## *Survival of pediatric patients with primary immunodeficiencies in a public hospital in western Mexico*

Dra. María E. Núñez-Núñez<sup>a</sup>, Dr. Juan C. Lona-Reyes<sup>b,c</sup>, Dra. Sandra I. Cortés-González<sup>d,e</sup>,  
Dra. Regina Mallinalli Navarro-Martín del Campo<sup>f</sup>, Dra. Ana L. Orozco-Alvarado<sup>f</sup>,  
Dr. Oscar González-Ramella<sup>f</sup> y Dr. Luis Gustavo Orozco-Alatorre<sup>d,f</sup>

### RESUMEN

Se presenta una serie de casos de inmunodeficiencias primarias y se describen las variables asociadas a supervivencia en pacientes  $\leq 16$  años. Los diagnósticos fueron acordes a los criterios de la Unión Internacional de las Sociedades de Inmunología. Se realizó un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier.

Entre los años 2004 y 2019, se diagnosticaron 40 pacientes con inmunodeficiencias primarias. Las más frecuentes fueron inmunodeficiencias que afectaban la inmunidad celular y humoral, el 32,5 %, y deficiencias predominantemente de anticuerpos, el 32,5 %. La mediana de edad al inicio de los síntomas y al momento del diagnóstico fue de 3,01 y 10,4 meses, respectivamente. Fallecieron el 35 % y el riesgo fue mayor en pacientes con inmunodeficiencias que afectaban la inmunidad celular y humoral y en quienes presentaron manifestaciones clínicas y tuvieron el diagnóstico en los primeros seis meses de vida.

**Palabras clave:** enfermedades de inmunodeficiencia primaria, inmunodeficiencia combinada grave, deficiencia de anticuerpos primaria, sistema inmunológico, enfermedades del sistema inmune.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.202>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.202>

**Cómo citar:** Núñez-Núñez ME, Lona-Reyes JC, Cortés-González SI, Mallinalli Navarro-Martín del Campo R, et al. Supervivencia de pacientes pediátricos con inmunodeficiencias primarias en un hospital público del occidente de México. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):202-207.

### INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son defectos inherentes de la inmunidad innata o adaptativa que se manifiestan con infecciones frecuentes y/o graves, síntomas de autoinmunidad, linfoproliferación, alergia y eventos oncológicos.<sup>1-4</sup> Se desconoce la prevalencia mundial de las IDP. En América Latina, se ha estimado una prevalencia de un evento/516 000 habitantes, pero es probable que exista un subdiagnóstico.<sup>5</sup> En México, en las últimas décadas, se ha triplicado el número de casos reportados.<sup>6</sup>

A pesar de la información disponible sobre IDP, es frecuente un diagnóstico tardío. El objetivo de este estudio fue describir una serie de casos de IDP en pacientes pediátricos y las variables asociadas a la supervivencia.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, en el Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCGJIM) de la ciudad de Guadalajara, Jalisco, México. La institución brinda servicios de salud a población abierta de escasos recursos económicos.

Se incluyeron en el estudio los pacientes  $\leq 16$  años a quienes se les hubiera diagnosticado IDP en la Institución del 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2019. No se incluyeron los pacientes con inmunodeficiencias secundarias.

Los diagnósticos y clasificación de las IDP fueron acordes a los criterios de la Unión Internacional de las Sociedades de Inmunología.<sup>7,8</sup> La información sobre las variables se obtuvo de los expedientes clínicos (edad de inicio de

- Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", División de Pediatría, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Guadalajara, Jalisco, México.
- Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", División de Pediatría, Servicio de Infectología, Guadalajara, Jalisco, México.
- Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Tonalá, Tonalá, Jalisco, México.
- Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", División de Pediatría, Guadalajara, Jalisco, México.
- Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, México.
- Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", División de Pediatría, Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Guadalajara, Jalisco, México.

### Correspondencia:

Dr. Juan C. Lona Reyes: carloslona5@hotmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 18-9-2020

Aceptado: 29-10-2020

los síntomas y al momento del diagnóstico, antecedentes familiares y de hospitalizaciones, manifestaciones clínicas, género, tipo de IDP, tratamiento y defunciones).

Se definió como “tiempo de retraso en el diagnóstico” el transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, y “tiempo de supervivencia” el transcurrido desde el diagnóstico de IDP hasta la muerte o hasta el momento de registro de información para este estudio en los pacientes vivos. Las muertes tempranas fueron aquellas que se presentaron en el primer año de vida. Se consideraron los padres como consanguíneos si presentaron parentesco biológico de primos segundos o más próximos.

### Análisis estadístico

De las variables cualitativas, se estimaron frecuencias y porcentajes, y de las variables cuantitativas, mediana, mínimo y máximo. Para el contraste de hipótesis, se usó la prueba  $\chi^2$  para comparar proporciones y U de Mann-Whitney para comparar medianas. Se efectuó el análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier con prueba *log rank* para el contraste de hipótesis. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics Versión 20. El proyecto fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del HCGJIM, con registro 0372/20 HCGJIM2020.

TABLA 1. Inmunodeficiencias primarias diagnosticadas durante el período de estudio

|  | n, %             | Método diagnóstico  |
|--|------------------|---|
| <b>Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral</b> | <b>13 (32,5)</b> |   |
| Inmunodeficiencia combinada grave                                    | 10               | Linfopenia grave, (T-, B+/- y NK+/-). Inmunoglobulinas bajas, asociadas con infecciones oportunistas. Defecto genético corroborado en tres ( <i>RAG1</i> , <i>RAG2</i> , e <i>IL2RG</i> )   |
| Síndrome de hiper-IgM  | 2                | Linfocitos T+, B+, IgM elevada, IgG, IgA, IgE menores que los valores normales para la edad. Infecciones por patógenos oportunistas (tuberculosis miliar y colangitis). Uno con deficiencia de CD40L y otro con deficiencia de CD40.                        |
| Deficiencia de CD4   | 1                | Linfocitos T (CD3) menores que los valores normales, a expensas de linfocitos T CD4 (bajos). Linfocitos B y NK normales. Inmunoglobulinas séricas normales. Infecciones oportunistas (adenitis supurativa crónica por vacuna BCG y candidiasis recurrente). |
| <b>Deficiencias predominantemente de anticuerpos</b>                 | <b>13 (32,5)</b> |   |
| Agammaglobulinemia ligada al X                                       | 11               | Linfocitos B muy bajos o ausentes. Inmunoglobulinas séricas bajas. Infecciones bacterianas recurrentes (neumonía, otitis, sinusitis, artritis séptica).   |
| Inmunodeficiencia común variable                                     | 2                | Hipogammaglobulinemia, infecciones recurrentes y autoinmunidad (1/2).   |
| <b>Inmunodeficiencias combinadas con características sindrómicas</b> | <b>8 (20)</b>    |   |
| Síndrome de Wiskott-Aldrich  | 7                | Trombocitopenia, eccema, peso bajo, diarrea crónica. No expresión WASp (3/7); el resto por asociación de familiar afectado.   |
| Ataxia-telangiectasia  | 1                | Ataxia, telangiectasias oculares, neumonía con abscesos pulmonares.   |
| <b>Defectos congénitos del número o función de fagocitos</b>         | <b>5 (12,5)</b>  |   |
| Neutropenia congénita grave  | 3                | Abscesos cutáneos, infecciones graves recurrentes. Neutropenia profunda (CAN < 100). Mutación de <i>ELANE</i> (1/3).  |
| Glucogenosis   | 2                | Neutropenia, hipoglucemia, hepatomegalia, hiperlipidemia.   |
| <b>Defectos en la inmunidad intrínseca e innata</b>                  | <b>1 (2,5)</b>   |   |
| Susceptibilidad mendeliana para infecciones por micobacterias        | 1                | Adenitis supurativa crónica progresiva por <i>Mycobacterium bovis</i> y <i>Mycobacterium abscessus</i> . Mutación <i>IL-12Rβ1</i> .   |
| <b>Total</b>   | <b>40</b>        |   |

RAG: gen activador de la recombinación; IL2RG: receptor gamma de interleucina 2' CD40L: ligando CD40; BCG: *bacillus* de Calmette y Guérin; WASp: proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich; CAN: conteo absoluto de neutrófilos; *ELANE*: *Elastase neutrophil expressed*; *IL-12Rβ1*: receptor de interleucina 12, sub unidad beta 1.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio, se diagnosticaron IDP en 40 pacientes con mediana de edad al momento del diagnóstico de 10,4 meses (máximo de 194,6, mínimo de 1). El 75 % (n: 30) fueron de género masculino. Las IDP identificadas se muestran en la *Tabla 1*.

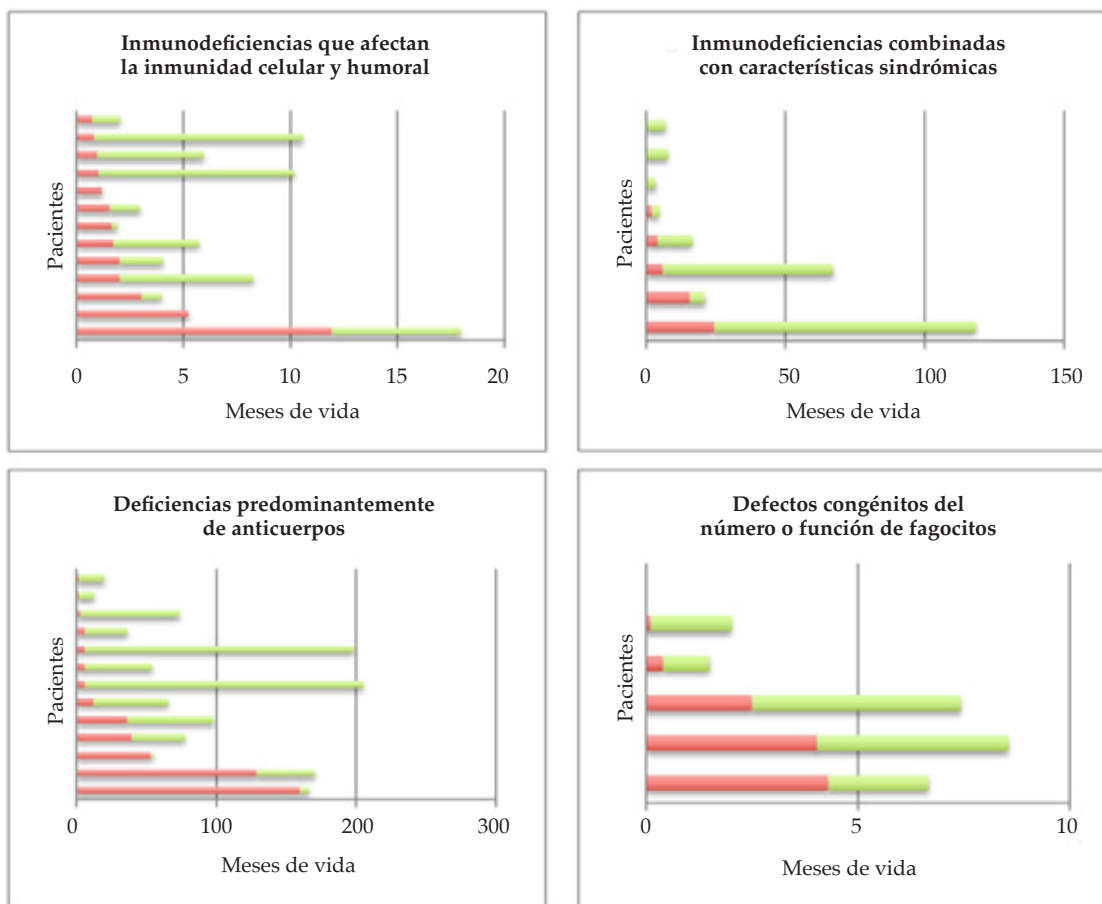
Presentaron antecedente familiar de IDP 20/40; muertes tempranas en familiares de primer grado, 21/40, y padres consanguíneos en 3 casos. Al momento del diagnóstico, mostraron desnutrición el 70 % (n: 28), enfermedades atópicas el 32,5 % (n: 13), y tres presentaron datos clínicos de autoinmunidad (anemia hemolítica autoinmune en 2 y trombocitopenia autoinmune en 1). Durante el seguimiento, dos tuvieron

neoplasias hematológicas (leucemia mieloide aguda y linfoma primario del sistema nervioso central).

Antes del diagnóstico de IDP, el 95 % (n: 38) presentaron infecciones; el 87,5 % (n: 35) fueron infecciones recurrentes, y el 63 % (n: 22) de estas afectaron el tracto respiratorio superior y/o inferior. Siete pacientes tuvieron efecto adverso a la vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (tres infecciones sistémicas y cuatro locales).

La mediana de edad al inicio de los síntomas fue a los 3,01 meses (mínimo de 00, máximo de 159,83). Al comparar la edad de presentación de síntomas en función del fenotipo de IDP, se observó que las inmunodeficiencias que afectaban la inmunidad celular y humoral (IDCH) fueron

FIGURA 1. Tiempo de retraso en el diagnóstico según el fenotipo de inmunodeficiencia primaria en pacientes pediátricos del Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca"



■ Tiempo de retraso en el diagnóstico de las IDP.  
 ■ Tiempo de supervivencia posterior al diagnóstico de las IDP.

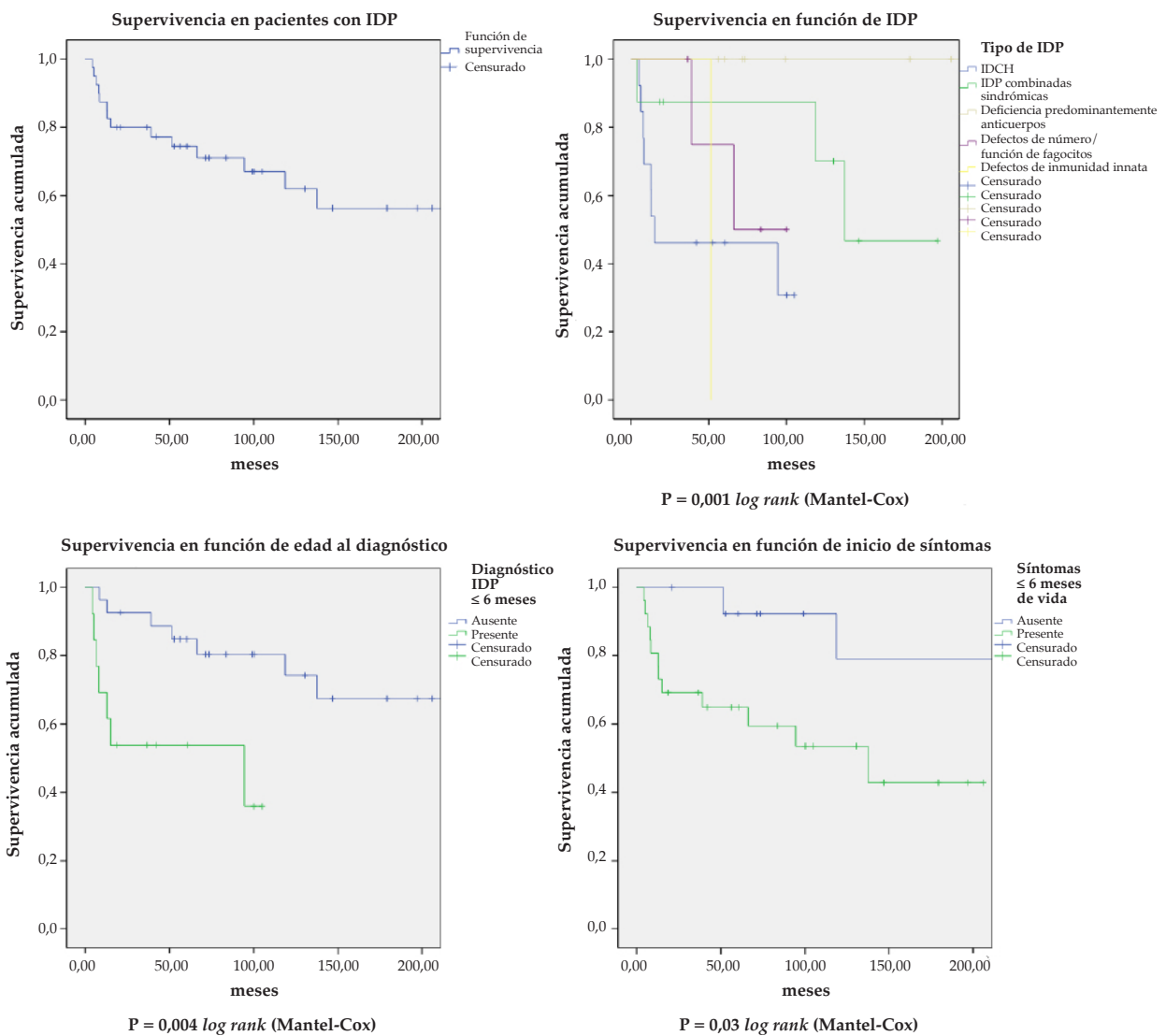
de inicio más temprano (mediana de 1,67 meses, mínimo de 0,73, máximo de 11,9), en comparación con las deficiencias predominantes de anticuerpos (mediana de 6,1 meses, mínimo de 1,57, máximo de 159,83;  $p < 0,001$ ).

La mediana del tiempo de retraso en el diagnóstico fue de 6,3 meses (mínimo de 00, máximo de 199,4). En dos pacientes, se realizó el diagnóstico al momento del inicio de los síntomas por tener familiares de primer grado con IDP. Al comparar el retraso en el diagnóstico según el tipo de IDP, se observó que las deficiencias

predominantes de anticuerpos presentaban mayor retraso (mediana de 41,6 meses, mínimo de 2,03, máximo de 199,4) en comparación con las IDCH (mediana de 2,0 meses, mínimo de 0,00, máximo de 9,7;  $p: 0,008$ ) (Figura 1).

Hasta la fecha del estudio, fallecieron el 35 % (n: 14). Las causas fueron infección sistémica por BCG (3), neumonía (3), sepsis (2), hemorragia cerebral (1), absceso pulmonar (1), absceso abdominal (1), meningocelalitis (1), infección por adenovirus (1) y enfermedad de injerto contra huésped posterior al trasplante de médula

FIGURA 2. Curvas de supervivencia para pacientes con inmunodeficiencias primarias



IDP: inmunodeficiencia primaria; IDCH: inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral.  
Censurado: pacientes en seguimiento que no fallecieron hasta el momento de realizar este estudio.



ósea (1). El resto permanecían en tratamiento específico para el fenotipo de la IDP: aplicación de inmunoglobulina intravenosa o subcutánea (13), factor estimulante de colonias de granulocitos (1), antibióticos profilácticos (3), en protocolo para trasplante de médula ósea (1) y en vigilancia posterior a este (8).

En pacientes con IDCH, diez fueron inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). De estos, ocho se sometieron a trasplante de médula ósea; cuatro sobrevivieron; un paciente inició el protocolo para terapia génica, pero falleció por una infección por adenovirus. En los niños con síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA), cinco recibieron trasplante de médula ósea, de los cuales sobrevivían cuatro.

Al analizar la mortalidad de los pacientes en función del tipo de inmunodeficiencia, se observó mayor mortalidad en los pacientes con IDCH (el 61,5 % vs. el 22,2 %, p: 0,038), mientras que, en los pacientes con deficiencia predominante de anticuerpos, no se registró ninguna defunción (el 0 % vs. el 52 %, p: 0,001). En la *Figura 2*, se muestran las curvas de supervivencia.

## DISCUSIÓN

Los pacientes con IDCH y quienes presentaron manifestaciones clínicas o diagnóstico de IDP en los primeros seis meses de vida mostraron menor tasa de supervivencia. Las infecciones fueron la principal causa de muerte.

Similar a nuestros resultados, J. Wu y col.,<sup>9</sup> describieron, en 112 pacientes con IDP, una mortalidad del 38,4 %. La edad promedio al inicio de los síntomas y al momento del diagnóstico fue de 13 y 24 meses, respectivamente. Las IDP prevalentes fueron las IDCH (el 28,6 %) y, en pacientes con SWA e IDCG, las manifestaciones ocurrieron a menor edad, 1 y 4 meses, respectivamente.

Mellouli y col.,<sup>2</sup> observaron, en los pacientes con IDP (n: 710), que la edad promedio de inicio de los síntomas fue a los 6 meses y fue menor en las IDCH (1,6 meses) que en las deficiencias predominantemente de anticuerpos (90 meses). Las IDP prevalentes fueron las IDCH (el 28,6 %), y la mortalidad global fue del 34,5 %, que fue mayor en las IDCG (el 79 %).

En los pacientes del HCGJIM con IDP, el tiempo de retraso del diagnóstico fue 6,3 meses y fue mayor en las deficiencias predominantes de anticuerpos. D. Gupta y col.,<sup>10</sup> reportaron, en 120 niños con IDP, un promedio de retraso en el diagnóstico de cinco años. Sin

embargo, al comparar este indicador según el tipo de IDP, observaron que, en deficiencias predominantemente de anticuerpos, el retardo fue de 5 años y, en IDCG, fue de 3 meses. Las manifestaciones clínicas tardías en los pacientes con deficiencias de anticuerpos pueden deberse a la transferencia de anticuerpos maternos transplacentarios y a la menor gravedad de las infecciones comparada con la de las IDCH.

Similar a lo descrito en diferentes publicaciones,<sup>9-12</sup> en los pacientes presentados en esta serie, antes del diagnóstico de IDP, el 87,5 % tuvieron infecciones recurrentes, principalmente, del tracto respiratorio. Otras manifestaciones clínicas de las IDP son los signos y síntomas debidos a autoinmunidad, alergia o malignidad.<sup>11,13</sup> En el presente estudio, se identificaron tres pacientes con autoinmunidad y dos desarrollaron neoplasias hematológicas. Lugo Reyes y col.,<sup>11</sup> describieron, en niños con IDP, manifestaciones no infecciosas en el 36 % (alergias en el 17 %, autoinmunidad en el 19 %, neoplasias en el 2,4 %).

La historia clínica es una herramienta importante para identificar a pacientes de mayor riesgo de IDP. Los antecedentes familiares justifican, en algunos casos, la búsqueda del diagnóstico antes del inicio de síntomas, y la consanguinidad entre padres incrementa la probabilidad de expresar trastornos autosómicos recesivos.<sup>2,10,14</sup> El diagnóstico temprano de las IDP es pertinente. Se ha descrito que el tratamiento oportuno se asocia a mejores resultados en supervivencia y efectos adversos por infecciones.<sup>15</sup>

Las limitaciones de este estudio fueron el acotado número de pacientes y el registro de información retrospectiva. Sin embargo, la información observada permite conocer el comportamiento clínico y la evolución de algunas IDP. ■

## REFERENCIAS

- Devonshire AL, Makhija M. Approach to primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2019;v40(6):465-9.
- Mellouli F, Mustapha IB, Khaled MB, Besbes H, et al. Report of the Tunisian Registry of Primary Immunodeficiencies: 25-Years of Experience (1988-2012). *J Clin Immunol.* 2015; 35(8):745-53.
- Benjasupattananan P, Simasathein T, Vichyanond P, Leungwedchakarn V, et al. Clinical characteristics and outcomes of primary immunodeficiencies in Thai children: an 18-year experience from a tertiary care center. *J Clin Immunol.* 2009; 29(3):357-64.
- Mahlaoui N, Jais JP, Brosselin P, Mignot C, et al. Prevalence of primary immunodeficiencies in France is underestimated. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(6):1731-3.
- Mendoza-Quispe D, García-Gomero D, Córdova-Calderón

- W. Diagnóstico situacional de las inmunodeficiencias primarias: Aproximación preliminar. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2017; 34(2):346-7.
6. Coria Ramírez E, Espinosa Padilla S, Espinosa Rosales F, Vargas Camaño ME, et al. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. *Rev Alerg Mex*. 2010; 57(5):159-63.
  7. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1):24-64.
  8. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018; 38(1):129-43.
  9. Wu J, Zhong W, Yin Y, Zhang H. Primary immunodeficiency disease: a retrospective study of 112 Chinese children in a single tertiary care center. *BMC Pediatr*. 2019; 19(1):410.
  10. Gupta D, Thakral D, Kumar P, Kabra S, et al. Primary Immunodeficiency Disorders Among North Indian Children. *Indian J Pediatr*. 2019; 86(10):885-91.
  11. Lugo Reyes SO, Ramírez-Vázquez G, Cruz Hernández A, Medina-Torres E, et al. Clinical Features, Non-Infectious Manifestations and Survival Analysis of 161 Children with Primary Immunodeficiency in Mexico: A Single Center Experience Over two Decades. *J Clin Immunol*. 2016; 36(1):56-65.
  12. Pedraza Á, Vargas-Rumilla MI, Ramírez-Roa JL. Registro de inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de cuarto nivel. Bogotá, 2010-2016. *Rev Alerg Mex*. 2018; 65(4):341-8.
  13. Jonkman-Berk BM, Van den Berg JM, Ten Berge IJ, Bredius R, et al. Primary immunodeficiencies in The Netherlands: national patient data demonstrate the increased risk of malignancy. *Clin Immunol*. 2015; 156(2):154-62.
  14. Barbouche MR, Mekki N, Ben-Ali M, Ben-Mustapha I. Lessons from Genetic Studies of Primary Immunodeficiencies in a Highly Consanguineous Population. *Front Immunol*. 2017; 8:737.
  15. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(4):1134-41.

# Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the administration of vaccines as per the national immunization schedule in children younger than 2 years

Fernando Torres, M.D.<sup>a</sup>, Paula Domínguez, M.D.<sup>a</sup>, M. Eugenia Aruanno, M.D.<sup>a</sup>, M. Julia Macherett, M.D.<sup>a</sup>, Eliana S. Nocent M.D.<sup>a</sup>, Lucía Risoli, M.D.<sup>a</sup>, Magdalena Sasso M.D.<sup>a</sup>, Carmen Cabello, M.D.<sup>b</sup> and María N. Seoane, M.D.<sup>b</sup>

## ABSTRACT

**Introduction.** The reduction in the number of visits to health care centers since the onset of the SARS-CoV-2 pandemic may affect mandatory vaccination.

**Objective.** To assess the impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the administration of the pentavalent and the measles, mumps, and rubella (MMR) vaccines to children younger than 2 years at the vaccination center of a children's hospital in the Autonomous City of Buenos Aires.

**Method.** Cross-sectional study using the vaccination center's digital records from January to May 2019 and 2020.

**Results.** In the second fortnight of March 2020, vaccinations dropped by 64.2 %. When examining the first dose of the pentavalent and MMR vaccines, such reduction was 74.9 % and 55.1 %, respectively.

**Conclusion.** As of the second fortnight of March 2020, vaccinations dropped by 64.2 % compared to the same period of the previous year.

**Key words:** vaccines, pandemics, coronavirus infections, primary prevention, epidemiology.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.198>

**To cite:** Torres F, Domínguez P, Aruanno ME, Macherett MJ, et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the administration of vaccines as per the national immunization schedule in children younger than 2 years. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):198-201.

## INTRODUCTION

In response to the pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), Argentina established a preventive and mandatory social isolation policy as of March 20<sup>th</sup>, 2020.<sup>1</sup> Its characteristics impacted society in different ways worldwide. Attendance to health care centers was affected and there were even fewer visits to the Emergency Department.<sup>2</sup> A series reported by Snapiri et al., showed that the diagnosis of appendicitis was delayed.<sup>3</sup> Most likely, the same has occurred in relation to other aspects of child health.

Recently, it has been reported that the vaccination of children has also been affected by the pandemic. In England, McDonald found that the administration of the hexavalent and the measles, mumps, and rubella (MMR) vaccines dropped by 6.7 % and 19.8 %, respectively, when comparing the preventive isolation period to the same period of 2019.<sup>4</sup> In the United States of America, Santoli et al., found similar results when reviewing two sources from the Centers for Disease Control and Prevention.<sup>5</sup>

Although it is reasonable to believe that a similar situation may have occurred in Argentina, no information has been compiled so far. Having data about failure to comply with the national immunization schedule is critical to take measures in that regard to prevent vaccine-preventable disease outbreaks.

## OBJECTIVE

To assess the impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the administration of the pentavalent and the MMR vaccines to children younger than 2 years at the vaccination center of a children's hospital in the Autonomous City of Buenos Aires.

## METHOD

This was a cross-sectional study that used the digital records of the vaccination center at Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

a. Committee of Teaching and Research.

b. Department of Health Protection and Promotion. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

Fernando Torres, M.D.: fernandoadriantorres@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-21-2020

Accepted: 10-27-2020

The sample included the records of vaccines administered to children younger than 2 years as per the national immunization schedule across two similar periods: January to May 2019 and 2020.

The total number of administered vaccines, the first dose of the pentavalent vaccine, and the first dose of the MMR vaccine (not corresponding to the schedule), per fortnight, in both periods were recorded, and the difference between the two was estimated and described as percentage. The pentavalent and MMR vaccines were chosen because they were considered to be indicators of access to the health system and, in addition, because there are historical data about their assessment in the same situation.<sup>4</sup> The place of residence of vaccine recipients was also recorded to established if they lived in the hospital's jurisdiction (Autonomous City of Buenos Aires).

The analysis was done with the SPSS 20.0 software for Windows. The approval of the hospital's Research Ethics Committee was requested and obtained. All data were treated separately from any personal information.

## RESULTS

In the January-May period, a total of 7263 vaccines were administered to children younger than 2 years in 2019, and 5407 in 2020. Comparing both years by fortnight, it was observed that the total number of vaccines administered was similar up to the second fortnight of March (isolation was established in Argentina as of March 20<sup>th</sup>, 2020); after this date, it dropped by

64.2 % (95 % confidence interval [CI]: 63.2-66.1) (Figure 1).

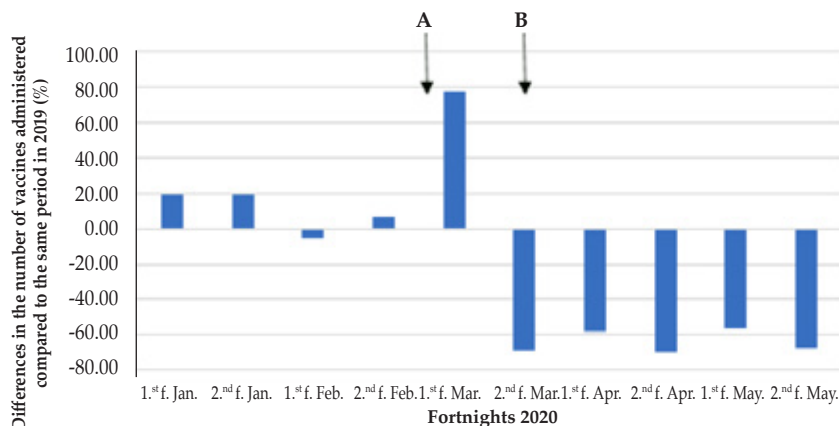
Something similar occurred with the administration of the first dose of the pentavalent vaccine (diphtheria, tetanus, pertussis [DTP], *Haemophilus influenzae* [Hib], and hepatitis B virus [HBV]) and of the MMR vaccine, which dropped by 74.9 % (95 % CI: 72.3-76.5) and 55.1 % (95 % CI: 48.2-61.4), respectively (Figures 2 and 3).

When assessing the place of residence of the vaccinated population, it was observed that, as of the second fortnight of March, the number of subjects who received a vaccine and were not living in the Autonomous City of Buenos Aires reduced by 81.1 % (95 % CI: 79.7-82.5) between 2019 and 2020, whereas the reduction among those living in the Autonomous City of Buenos Aires was only by 24.7 % (95 % CI: 22.4-27.1).

## DISCUSSION

In our study, the number of vaccines administered as per the national immunization schedule dropped as of the initiation of the preventive and mandatory social isolation policy established due to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. These data were consistent with those reported by Santoli et al., who observed a reduction of at least 50 % in vaccine administration in the weeks following the declaration of a state of emergency because of COVID-19 in the United States.<sup>5</sup> Bramer et al., also found that immunization coverage was smaller in 2020 compared to the same period in 2016-2019, except for neonatal vaccines, which are usually

FIGURE 1. Variation in the total number of vaccines administered by fortnight in the 2019-2020 period



A. 03/03/2020: first COVID-19 case.

B. 03/20/2020: initiation of social isolation.

f.: fortnight.

administered at the maternity center.<sup>6</sup>

The analysis of behavior of the first dose of the pentavalent vaccine in our population showed a more marked and sustained decrease than that reported by McDonald in England.<sup>4</sup> This may be related to the characteristics of the population that usually attends our hospital, mostly non-residents of the Autonomous City of Buenos Aires and who were not able to use public transportation due to the existing restrictions.<sup>7</sup>

Such assumption is reinforced by the fact that attendance to the Emergency Department of our hospital also decreased during in the same period.<sup>8</sup>

In addition, it should be noted that the pandemic made people afraid of attending health care facilities. In a survey conducted by the World Health Organization-United Nations International Children’s Emergency Fund (WHO-UNICEF) in June of 2020 about the causes for missing a vaccine, parents’ unwillingness

FIGURE 2. Variation in the pentavalent vaccine administered by fortnight. 2019-2020 period

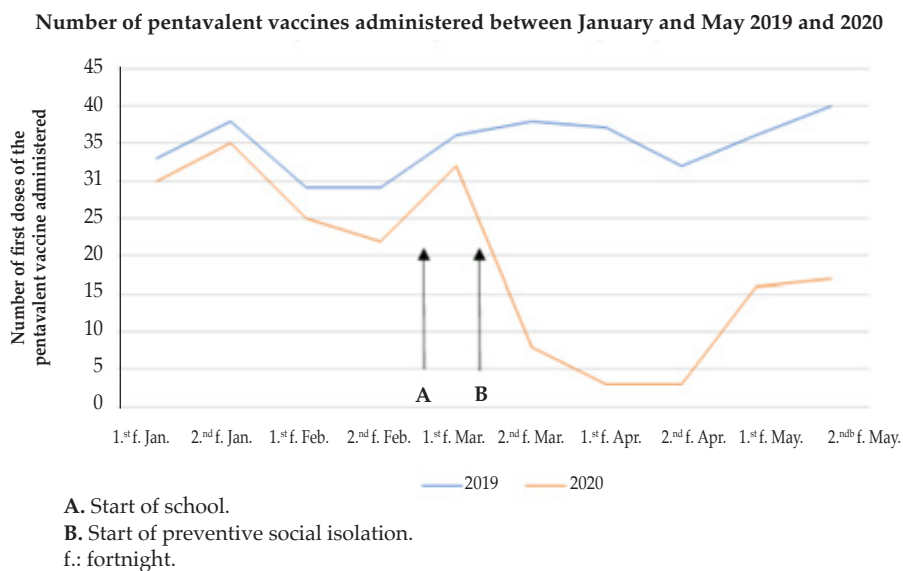
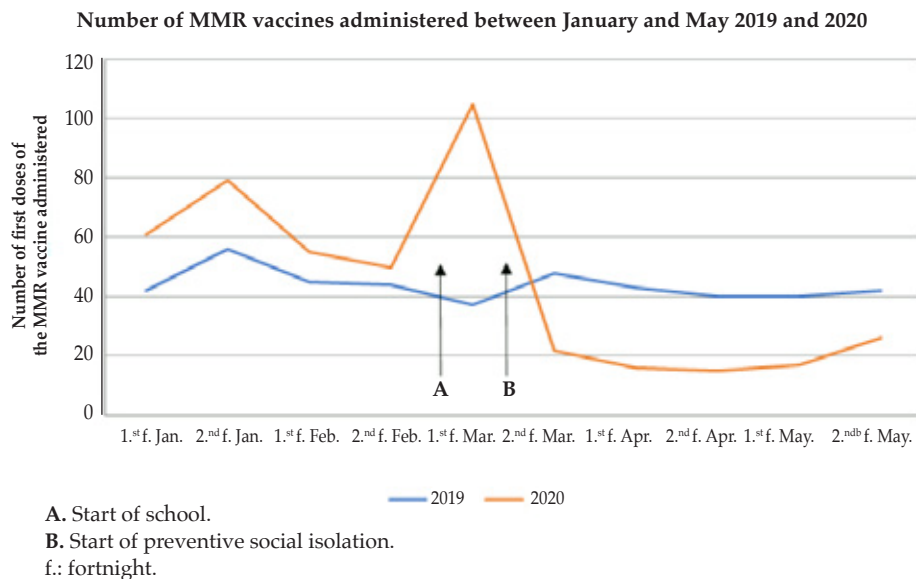


FIGURE 3. Variation in the MMR vaccine administered by fortnight. 2019-2020 period



MMR: MMR: measles, rubella and mumps vaccine.

to attend vaccination centers due to fear of exposure to COVID-19 was the most common reason, whereas one-third of survey respondents mentioned other problems, such as limited public transportation and physical distancing policies.<sup>9</sup> It should also be noted that isolation in Argentina lasted considerably longer and was stricter than in other countries.<sup>10</sup>

Faced with such barriers, it is worth mentioning that Argentina declared vaccination an essential activity during the preventive and mandatory social isolation.<sup>1</sup> In this regard, in our hospital, although changes were made in relation to patient admission (triage and emergency fever unit), the vaccination center operation was not affected at all (days, hours, access).

A potential limitation to be taken into account is that these data reflect the specific situation of a single facility. However, our hospital is a referral children's hospital with 500 000 consultations and more than 50 000 vaccines administered every year.

The potential impact of the pandemic and the preventive and mandatory social isolation on children has not been fully elucidated yet. However, the data about vaccine administration are worrying. Having this information is critical to take the corresponding measures so as to prevent the risk of vaccine-preventable disease outbreaks.

## CONCLUSION

Since the establishment of the preventive and mandatory social isolation policy, vaccinations dropped by 64.2 % compared to the same period of the previous year. ■

## REFERENCES

- Decreto 297/2020. Aislamiento social preventivo y obligatorio. Boletín Oficial de la República Argentina. Ciudad de Buenos Aires, 19 de marzo de 2020. [Accessed on: October 28<sup>th</sup>, 2020]. Available at: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>.
- Isba R, Edge R, Jenner R, Broughton E, et al. Where have all the children gone? Decreases in paediatric emergency department attendances at the start of the COVID-19 pandemic of 2020. *Arch Dis Child*. 2020; 105(7):704.
- Snapiro O, Rosenberg Danziger C, Krause I, Kravarusic D, et al. Delayed diagnosis of paediatric appendicitis during the COVID-19 pandemic. *Acta Paediatr*. 2020; 109(8):1672-6.
- McDonald H, Tessier E, White J, Woodruff M, et al. Early impact of the coronavirus disease (COVID-19) pandemic and physical distancing measures on routine childhood vaccinations in England, January to April 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25(19):2000848.
- Santoli JM, Lindley MC, DeSilva MB, Kharbanda EO, et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Routine Pediatric Vaccine Ordering and Administration - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(19):591-3.
- Bramer CA, Kimmins LM, Swanson R, Kuo J, et al. Decline in Child Vaccination Coverage During the COVID-19 Pandemic - Michigan Care Improvement Registry, May 2016-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(20):630-1.
- Godoy K. Por qué eligen Casa Cuna los padres de los niños que no residen en su área de influencia. *Rev Pediatr Elizalde*. 2014; 5(2):57-132.
- Ferrero F, Ossorio MF, Torres FA, Debaisi G. Impact of the COVID-19 pandemic in the paediatric emergency department attendances in Argentina. *Arch Dis Child*. 2020. [In press]
- World Health Organization; UNICEF. IMMUNIZATION COVERAGE: ARE WE LOSING GROUND? July 2020. [Accessed on: October 28<sup>th</sup>, 2020]. Available at: <https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2020/07/WUENIC-Immunization-coverage-are-we-losing-ground-brochure-2020.pdf>.
- Pieper O. Coronavirus: Argentina's never-ending quarantine. Deutsche Welle. (Bonn, DEU). 2020 Aug 27. [Accessed on: October 28<sup>th</sup>, 2020]. Available at: <https://www.dw.com/en/coronavirus-argentinas-never-ending-quarantine/a-54721129>.

# Survival of pediatric patients with primary immunodeficiencies in a public hospital in Western Mexico

María E. Núñez-Núñez, M.D.<sup>a</sup>, Juan C. Lona-Reyes, M.D.<sup>b,c</sup>, Sandra I. Cortés-González, M.D.<sup>d,e</sup>, Regina Mallinalli Navarro-Martín del Campo, M.D.<sup>f</sup>, Ana L. Orozco-Alvarado, M.D.<sup>f</sup>, Oscar González-Ramella, M.D.<sup>f</sup> and Luis Gustavo Orozco-Alatorre, M.D.<sup>d,f</sup>

## ABSTRACT

A case series of primary immunodeficiencies is presented and outcome measures associated with survival among patients  $\leq 16$  years old are described. Diagnoses were made based on the criteria by the International Union of Immunological Societies. Survival was analyzed using Kaplan-Meier curves. Between 2004 and 2019, 40 patients were diagnosed with primary immunodeficiencies. The most common were immunodeficiencies affecting humoral and cell-mediated immunity (32.5 %) and predominantly antibody deficiencies (32.5 %). The median age at the onset of symptoms and at the time of diagnosis was 3.01 and 10.4 months, respectively. Thirty-five percent of patients died, and the risk was higher among those with immunodeficiencies affecting humoral and cell-mediated immunity and those who developed clinical manifestations and were diagnosed in the first 6 months of life.

**Key words:** primary immunodeficiency diseases, severe combined immunodeficiency, primary antibody deficiency, immune system, immune system diseases.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.202>

**To cite:** Núñez-Núñez ME, Lona-Reyes JC, Cortés-González SI, Mallinalli Navarro-Martín del Campo R, et al. Survival of pediatric patients with primary immunodeficiencies in a public hospital in Western Mexico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):202-207.

- a. Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Allergy and Immunology. Guadalajara, Jalisco, México.
- b. Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Guadalajara, Jalisco, México.
- c. Universidad de Guadalajara, University Center of Tonalá, Tonalá, Jalisco, México.
- d. Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Department of Pediatrics, Guadalajara, Jalisco, Mexico.
- e. Universidad de Guadalajara, Health Science University Center, Guadalajara, Jalisco, Mexico.
- f. Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Department of Pediatrics, Bone Marrow Transplant Unit, Guadalajara, Jalisco, Mexico.

*E-mail address:*

Juan C. Lona Reyes, M.D.: [carloslona5@hotmail.com](mailto:carloslona5@hotmail.com)

*Funding:* None.

*Conflict of interest:* None.

Received: 9-18-2020

Accepted: 10-29-2020

## INTRODUCTION

Primary immunodeficiency diseases (PIDs) are inherent defects in innate and adaptive immunity expressed as frequent and/or severe infections, autoimmune symptoms, lymphoproliferation, allergy, and cancer.<sup>1-4</sup> There is no information about the worldwide prevalence of PIDs. In Latin America, it has been estimated that the prevalence is 1 event/516 000 inhabitants, but, most likely, it is under-diagnosed.<sup>5</sup> In Mexico, in recent decades, the number of reported cases has trebled.<sup>6</sup>

In spite of the information available about PIDs, late diagnosis is common. The objective of this study was to describe a case series of PIDs among pediatric patients and the outcome measures associated with survival.

## MATERIAL AND METHODS

This was an observational, retrospective study conducted at Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” (HCGJIM) in the city of Guadalajara, Jalisco, Mexico. HCGJIM provides health services to an open, low-resource population.

The study included patients  $\leq 16$  years old who were diagnosed with PID at HCGJIM between January 1<sup>st</sup>, 2004 and December 31<sup>st</sup>, 2019. Patients with secondary immunodeficiencies were not included.

Diagnoses and PID classification were made based on the criteria proposed by the International Union of Immunological Societies.<sup>7,8</sup> The information about outcome measures was obtained from medical records (age at the onset of symptoms and at the time of diagnosis, family and hospitalization history, clinical manifestations, sex, type of PID, treatment, and deaths).

The “delay in diagnosis” was defined as the time elapsed between the onset of symptoms and diagnosis, and the “length of survival” was defined as the time elapsed between the diagnosis of PID and death or until the time of recording information for this study among live patients. Early deaths were those occurring in the first year of life. Parents were considered consanguineous

if they were biologically related as second cousins or closer.

### Statistical analysis

For qualitative outcome measures, frequencies and percentages were estimated; whereas for quantitative outcome measures, median, minimum, and maximum were estimated. To test the hypothesis, the  $\chi^2$  test was done to compare proportions and the Mann-Whitney U test, to compare median values. Survival was analyzed using Kaplan-Meier curves with a log rank test

to test the hypothesis. The IBM SPSS Statistics software, version 20, was used. The project was approved by the Ethics and Research Committees of HCGJIM under registry no. 0372/20 HCGJIM2020.

### RESULTS

During the study period, 40 patients were diagnosed with PID; their median age was 10.4 months (maximum: 194.6, minimum: 1). Also, 75 % (n: 30) were males. Identified PIDs are shown in *Table 1*.

TABLE 1. Primary immunodeficiencies diagnosed during the study period

|  | n, %             | Diagnostic method   |
|--|------------------|---|
| <b>Immunodeficiencies affecting humoral and cell-mediated immunity</b> | <b>13 (32.5)</b> |   |
| Severe combined immunodeficiency                                       | 10               | Severe lymphopenia, (T-, B+/-, and NK+/-). Low levels of immunoglobulins, associated with opportunistic infections. Genetic defect confirmed in 3 (RAG1, RAG2, and IL2RG)   |
| Hyper-IgM syndrome   | 2                | T+ cells, B+ cells, high IgM levels, IgG, IgA, and IgE levels below normal for age. Opportunistic infections (miliary tuberculosis and cholangitis); 1 with CD40L deficiency and 1 with CD40 deficiency.                |
| CD4 deficiency   | 1                | T cell (CD3) levels below normal, at the expense of CD4 T cells (low). Normal B and NK cells. Normal serum immunoglobulins. Opportunistic infections (chronic suppurative BCG lymphadenitis and recurrent candidiasis). |
| <b>Predominantly antibody deficiencies</b>                             | <b>13 (32.5)</b> |   |
| X-linked agammaglobulinemia  | 11               | Very low or absent B cells. Low serum immunoglobulins. Recurrent bacterial infections (pneumonia, otitis, sinusitis, septic arthritis).   |
| Common variable immunodeficiency                                       | 2                | Hypogammaglobulinemia, recurrent infections, and autoimmunity (1/2).  |
| <b>Immunodeficiencies combined with syndromic characteristics</b>      | <b>8 (20)</b>    |   |
| Wiskott-Aldrich syndrome   | 7                | Thrombocytopenia, eczema, low weight, chronic diarrhea. No WASp expression (3/7); the rest was diagnosed by association with an affected relative.  |
| Ataxia-telangiectasia  | 1                | Ataxia, ocular telangiectasia, pneumonia with lung abscesses.   |
| <b>Congenital defects of phagocyte number or function</b>              | <b>5 (12.5)</b>  |   |
| Severe congenital neutropenia  | 3                | Skin abscesses, recurrent severe infections. Profound neutropenia (ANC < 100). ELANE mutation (1/3).  |
| Glycogen storage disease   | 2                | Neutropenia, hypoglycemia, hepatomegaly, hyperlipidemia.  |
| <b>Defects in innate and intrinsic immunity</b>                        | <b>1 (2.5)</b>   |   |
| Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases                     | 1                | Progressive, chronic suppurative <i>Mycobacterium bovis</i> and <i>Mycobacterium abscessus</i> lymphadenitis. IL-12R $\beta$ 1 mutation.  |
| <b>Total</b>   | <b>40</b>        |   |

RAG: recombination-activating gene; IL2RG: interleukin 2 receptor subunit gamma; CD40L: CD40 ligand; BCG: Bacillus Calmette-Guerin; WASp: Wiskott-Aldrich syndrome protein; ANC: absolute neutrophil count; ELANE: elastase, neutrophil expressed; IL-12R $\beta$ 1: interleukin-12 receptor, beta 1.



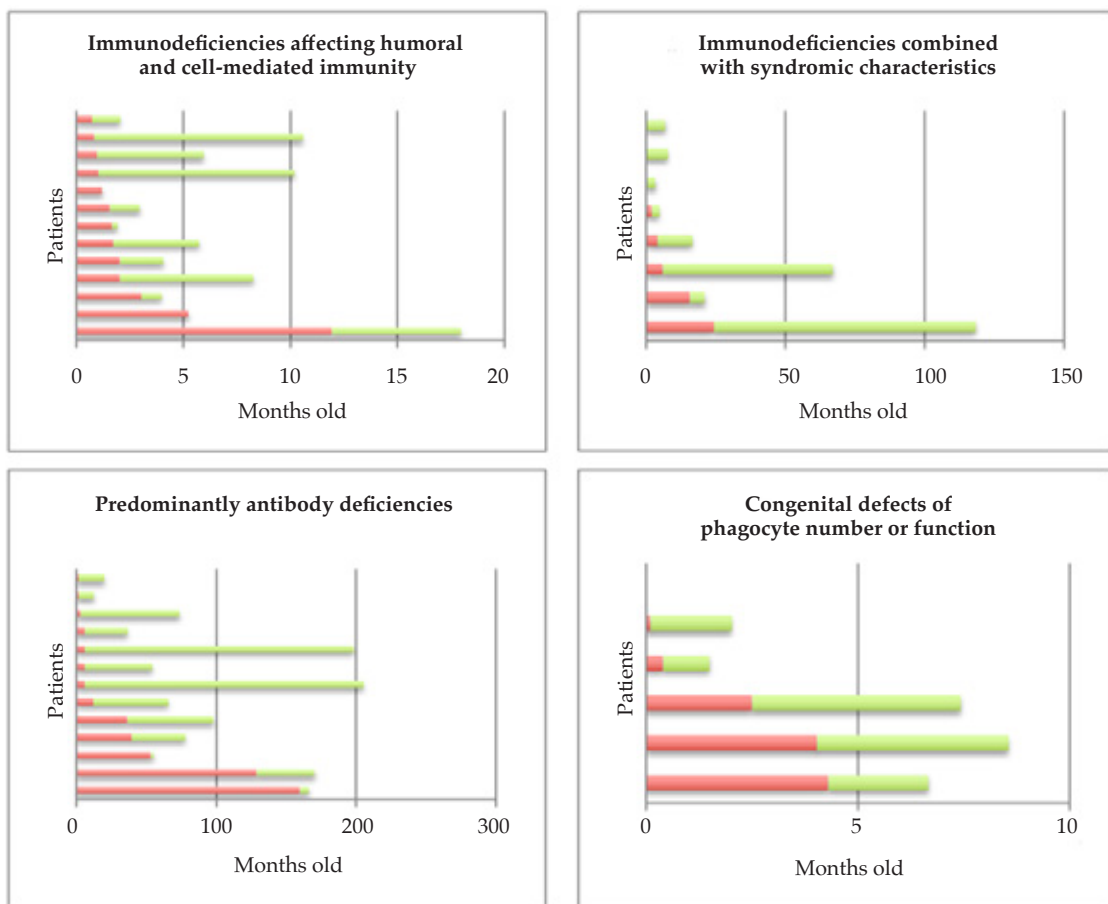
A family history of PID was observed in 20/40; a history of early death among first-degree relatives, in 21/40; and consanguineous parents, in 3 cases. At the time of diagnosis, malnutrition was confirmed in 70 % (n: 28) together with atopic diseases in 32.5 % (n: 13); 3 patients had clinical data of autoimmunity (autoimmune hemolytic anemia in 2 and autoimmune thrombocytopenia in 1). During follow-up, 2 patients developed hematologic neoplasms (acute myeloid leukemia and primary lymphoma of the central nervous system).

Before the diagnosis of PID, 95 % (n: 38) had infections; 87.5 % (n: 35) corresponded to recurrent infections, and 63 % (n: 22) of these

affected the upper and/or lower airways. Seven patients developed an adverse event to the Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine (3 disseminated infections and 4, local infections).

The median age at the onset of symptoms was 3.01 months (minimum: 0, maximum: 159.83). When comparing the age at the onset of symptoms based on the PID phenotype, it was observed that immunodeficiencies affecting humoral and cell-mediated immunity (IDHCI) had an earlier onset (median age: 1.67 months, minimum: 0.73, maximum: 11.9), compared to predominantly antibody deficiencies (PADs) (median age: 6.1 months, minimum: 1.57,

FIGURE 1. Delay in diagnosis by primary immunodeficiency phenotype among pediatric patients of Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca"



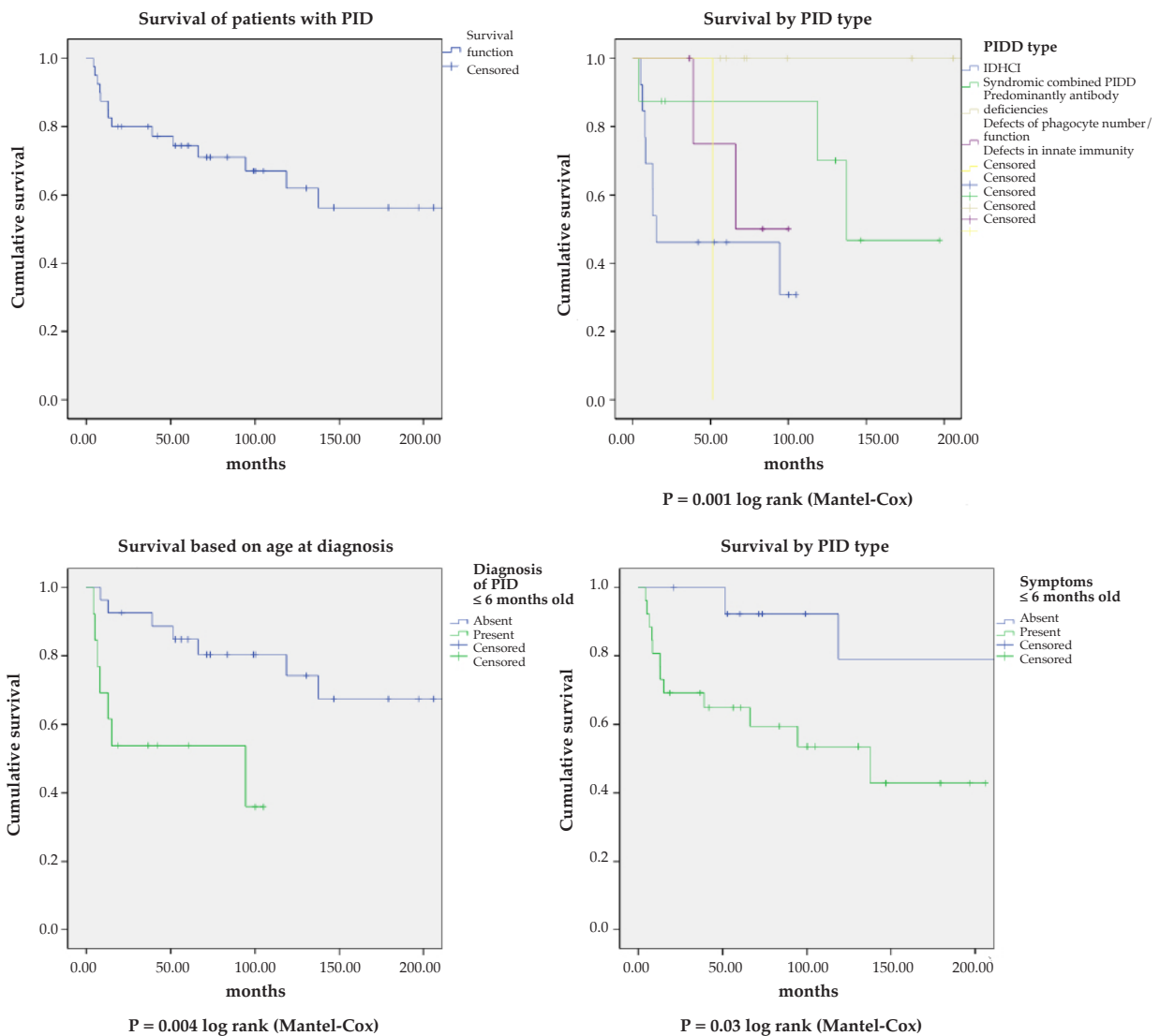
■ Delay in the diagnosis of PID.  
 ■ Survival after the diagnosis of PID.

maximum: 159.83;  $p < 0.001$ ).

The median delay in diagnosis was 6.3 months (minimum: 0, maximum: 199.4). Two patients were diagnosed at the time of the onset of symptoms because they had first-degree relatives with PID. In relation to the delay in the diagnosis by type of PID, it was observed that PADs were diagnosed with a longer delay (median: 41.6 months, minimum: 2.03, maximum: 199.4) compared to IDHCI (median: 2.0 months, minimum: 0.00, maximum: 9.7;  $p: 0.008$ ) (Figure 1).

To the date of this study, 35 % of patients had died (n: 14). The cause of death was disseminated BCG-itis (3), pneumonia (3), sepsis (2), brain hemorrhage (1), lung abscess (1), abdominal abscess (1), meningoencephalitis (1), adenovirus infection (1), and graft-versus-host disease after bone marrow transplant (1). The remaining patients were receiving specific treatment for their PID phenotype: intravenous or subcutaneous immunoglobulins (13), granulocyte-colony stimulating factor (1), antibiotic prophylaxis (3),

FIGURE 2. Survival curves of patients with primary immunodeficiencies



PID: primary immunodeficiency disease; IDHCI: immunodeficiencies affecting humoral and cell-mediated immunity. Censored: patients receiving follow-up who had not died at the time of conducting the study.

in a protocol for bone marrow transplant (1), and under follow-up after bone marrow transplant (8).

Among patients with IDHCl, 10 had severe combined immunodeficiency (SCID). Of these, 8 underwent a bone marrow transplant; 4 survived; and 1 started the gene therapy protocol, but died due to adenovirus infection. Among children with Wiskott-Aldrich syndrome (WAS), 5 underwent a bone marrow transplant; 4 of them survived.

The analysis of mortality by type of immunodeficiency showed a higher mortality among patients with IDHCl (61.5 % versus 22.2 %,  $p$ : 0.038), whereas no death was reported among those with PAD (0 % versus 52 %,  $p$ : 0.001). Figure 2 shows survival curves.

## DISCUSSION

Patients with IDHCl and those with clinical manifestations or diagnosis of PID in the first 6 months of life showed a lower rate of survival. Infections were the leading cause of death.

Similar to our results, J. Wu et al. described a mortality rate of 38.4 % among 112 patients with PID. The average age at the onset of symptoms and at the time of diagnosis was 13 and 24 months, respectively. The prevalent PIDs were IDHCl (28.6 %) and, among patients with WAS and SCID, clinical manifestations were observed at a younger age: 1 and 4 months, respectively.

Mellouli et al.<sup>2</sup> observed that, among patients with PID (n: 710), the average age at the onset of symptoms was 6 months and even younger among those with IDHCl (1.6 months) than those with PADs (90 months). Prevalent PIDs were IDHCl (28.6 %), and the overall mortality rate was 34.5 %, higher in the case of SCID (79 %).

In patients of HCGJIM with PID, the delay in diagnosis was 6.3 months and even longer among those with PADs. D. Gupta et al.,<sup>10</sup> reported an average delay in diagnosis of 5 years in 120 children with PIDs. However, comparing this indicator by PID type, they observed that the delay was 5 years for PADs and 3 months for in SCID. Late clinical manifestations among patients with PADs may be caused by the transplacental transfer of maternal antibodies and less severe infections compared to IDHCl.

Similar to what has been described in different articles,<sup>9-12</sup> 87.5 % of patients included in this series had recurrent infections, mainly affecting the airways, before the diagnosis of PID. Other clinical manifestations of PIDs are signs and

symptoms caused by autoimmunity, allergies or malignancies.<sup>11,13</sup> This study identified 3 patients with autoimmunity and 2 who developed hematologic neoplasms. Lugo Reyes et al.,<sup>11</sup> described, in children with PID, non-infectious manifestations in 36 % of cases (allergies in 17 %, autoimmunity in 19 %, neoplasms in 2.4 %).

Medical records are an important tool to identify patients at a higher risk for PIDs. The family history is useful to justify, in some cases, the screening for PID before the onset of symptoms, while parental consanguinity increases the probability of developing autosomal recessive disorders.<sup>2,10,14</sup> An early diagnosis is relevant for PIDs. A timely treatment has been associated with better outcomes in terms of survival and adverse events caused by infections.<sup>15</sup>

The limitations of this study were the small number of patients and the retrospective information collection. However, the information observed here is useful to learn about the clinical behavior and course of some PIDs. ■

## REFERENCES

- Devonshire AL, Makhija M. Approach to primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc*. 2019; v40(6):465-9.
- Mellouli F, Mustapha IB, Khaled MB, Besbes H, et al. Report of the Tunisian Registry of Primary Immunodeficiencies: 25-Years of Experience (1988-2012). *J Clin Immunol*. 2015; 35(8):745-53.
- Benjasupattananan P, Simasathein T, Vichyanond P, Leungwedchakarn V, et al. Clinical characteristics and outcomes of primary immunodeficiencies in Thai children: an 18-year experience from a tertiary care center. *J Clin Immunol*. 2009; 29(3):357-64.
- Mahlaoui N, Jais JP, Brosselin P, Mignot C, et al. Prevalence of primary immunodeficiencies in France is underestimated. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(6):1731-3.
- Mendoza-Quispe D, García-Gomero D, Córdova-Calderón W. Diagnóstico situacional de las inmunodeficiencias primarias: Aproximación preliminar. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2017; 34(2):346-7.
- Coria Ramírez E, Espinosa Padilla S, Espinosa Rosales F, Vargas Camaño ME, et al. Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. *Rev Alerg Mex*. 2010; 57(5):159-63.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020; 40(1):24-64.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018; 38(1):129-43.
- Wu J, Zhong W, Yin Y, Zhang H. Primary immunodeficiency disease: a retrospective study of 112 Chinese children in a single tertiary care center. *BMC Pediatr*. 2019; 19(1):410.
- Gupta D, Thakral D, Kumar P, Kabra S, et al. Primary Immunodeficiency Disorders Among North Indian Children. *Indian J Pediatr*. 2019; 86(10):885-91.
- Lugo Reyes SO, Ramírez-Vázquez G, Cruz Hernández A, Medina-Torres E, et al. Clinical Features, Non-Infectious

- Manifestations and Survival Analysis of 161 Children with Primary Immunodeficiency in Mexico: A Single Center Experience Over Two Decades. *J Clin Immunol*. 2016; 36(1):56-65.
12. Pedraza Á, Vargas-Rumilla MI, Ramírez-Roa JL. Registro de inmunodeficiencias primarias en niños en un hospital de cuarto nivel. Bogotá, 2010-2016. *Rev Alerg Mex*. 2018; 65(4):341-8.
  13. Jonkman-Berk BM, Van den Berg JM, Ten Berge IJ, Bredius R, et al. Primary immunodeficiencies in The Netherlands: national patient data demonstrate the increased risk of malignancy. *Clin Immunol*. 2015; 156(2):154-62.
  14. Barbouche MR, Mekki N, Ben-Ali M, Ben-Mustapha I. Lessons from Genetic Studies of Primary Immunodeficiencies in a Highly Consanguineous Population. *Front Immunol*. 2017; 8:737.
  15. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(4):1134-41.

# Hepatitis C: ¿un virus que podríamos erradicar?

## *Hepatitis C: Could we eradicate this virus?*

Dr. Fernando Álvarez<sup>a</sup>, Dra. Miriam L. Cuarterolo<sup>b</sup> y Dra. Mirta Ciocca<sup>c</sup>

### RESUMEN

La infección crónica con el virus C de la hepatitis constituye un problema de salud a nivel mundial, tanto en niños como en adultos. Su eliminación espontánea puede ocurrir durante la infancia temprana, y luego es infrecuente. Aunque la mayoría de los casos son asintomáticos en la infancia y adolescencia, al llegar a la edad adulta, los pacientes pueden evolucionar a la cirrosis y presentar complicaciones, que incluyen el carcinoma hepatocelular. Un tratamiento eficaz debe tener como meta la eliminación del virus, lo que significaría la curación de la enfermedad. Recientemente, el advenimiento de varios agentes antivirales de acción directa ha posibilitado una alta resolución de la infección, del 97-100% de los casos. Para lograr este objetivo costo-efectivo, es fundamental la concientización de los pediatras en la detección de los pacientes infectados y su derivación al especialista hepatólogo pediatra para la implementación del tratamiento adecuado.

**Palabras clave:** hepatitis C, terapéutica, antivirales de acción directa, cirrosis.

- Departamento de Pediatría, CHU-Sainte Justine, Universidad de Montreal, Canadá.
- Sección Hepatología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina
- Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.208>  
Texto completo en inglés:  
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.208>

**Cómo citar:** Álvarez F, Cuarterolo ML, Ciocca M. Hepatitis C: ¿un virus que podríamos erradicar? *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):208-212.

### Correspondencia:

Dr. Fernando Álvarez:  
fernando.alvarez@  
umontreal.ca

### Financiamiento:

Ninguno.

### Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 13-7-2020

Aceptado: 26-10-2020

### INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la prevalencia de la infección crónica por el virus C de la hepatitis (VCH) es de alrededor de 130-170 millones de individuos, o sea, del 2% al 3% de la población mundial.<sup>1,2</sup> En bancos de sangre de la Argentina, sobre 370 000 muestras, el porcentaje de positividad del VCH fue del 0,29% en el año 2017.<sup>3-8</sup>

La incidencia y prevalencia de la enfermedad en niños es desconocida, fundamentalmente, debido a la falta de sintomatología y a la evolución, por lo general, benigna. Datos recientes reportan una prevalencia mundial estimada del 0-15%, que corresponde a 3,5-5 millones de niños y adolescentes de entre 1 y 19 años de edad.<sup>2</sup> La obtención de estos datos de manera rigurosa en la Argentina, a través de la búsqueda de marcadores virales en niños con factores de riesgo, facilitaría la planificación de las diferentes estrategias para lograr la erradicación de la infección. La curación de la enfermedad parecía utópica hasta el surgimiento reciente de tratamientos altamente efectivos y con efectos adversos casi ausentes.

### Virus C de la hepatitis

Virus ácido ribonucleico (ARN) de la familia *Flaviviridae*. Este ARN es expresado en forma de un polipéptido único con cerca de 3000 aminoácidos, que comprenden la proteína de la nucleocápside, dos glucoproteínas de la superficie del virus y las proteínas no estructurales, que son responsables de la replicación viral.

El VCH comprende, al menos, 7 genotipos, y, debido a su enorme capacidad de mutación, existe un gran número de subtipos. El genotipo 1 predomina en la Argentina, como así también en el resto de América y Europa (el 62-71%).<sup>1-5</sup> Según el tratamiento utilizado, el genotipo del paciente puede influenciar la respuesta.

### Modos de transmisión

El VCH puede ser transmitido de madres infectadas al recién nacido, por vía parenteral, sexual e intrafamiliar, aunque estas últimas

son poco frecuentes. La utilización de material de higiene personal en contacto con sangre contaminada debe ser siempre considerada como fuente de transmisión.

Actualmente, el modo de transmisión vertical es el más frecuente en pediatría, alrededor del 5 % en los casos de madres positivas o del 16 % a partir de madres VCH-virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivas. La posibilidad de transmisión está relacionada directamente con la carga viral materna (VCH ARN  $> 6 \log_{10}$  UI/ml). Deben evitarse los procedimientos invasivos sobre el feto antes del nacimiento. El parto por cesárea no disminuye el riesgo de transmisión vertical. La lactancia materna debe permitirse porque no representa un medio de transmisión de la enfermedad.<sup>9-12</sup>

Durante la adolescencia, hay que considerar la posibilidad de transmisión parenteral como consecuencia de compartir elementos utilizados en la higiene personal (cepillos de dientes, hojas de afeitar), el uso de drogas por vía intravenosa o la aspiración de cocaína, los tatuajes y *piercings*. Un elemento esencial en la lucha contra el VCH es la detección de los pacientes infectados. En todos los niños nacidos de madres VCH positivas, está indicado solicitar ARN viral en los primeros meses de vida o realizar la búsqueda del anticuerpo anti-VCH después de los 18 meses. En los adolescentes que utilizan drogas, los niños con aumento crónico de transaminasas séricas o aquellos inmigrantes procedentes de zonas endémicas, se debe investigar la presencia del anti-VCH.<sup>1,2,13</sup> En la actualidad, la transmisión a partir de productos sanguíneos infectados es muy poco frecuente debido al control en los bancos de sangre.

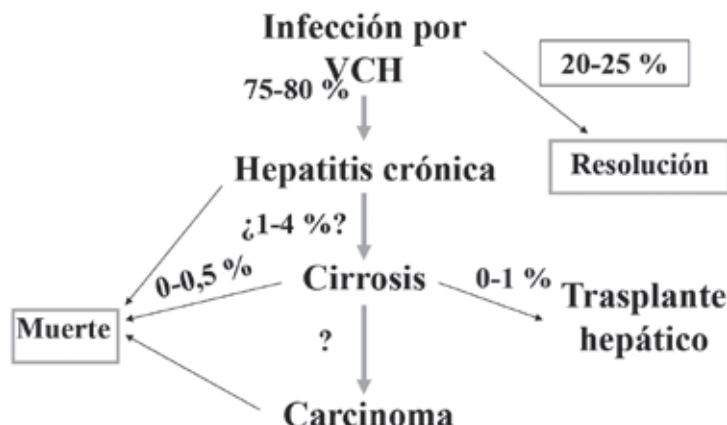
### Historia natural de la hepatitis C

La infección por el VCH puede presentarse como una forma aguda en el 15-30 % de los pacientes, luego de un período de incubación de 2 semanas a 6 meses, con síntomas que pueden durar entre 2 y 12 semanas. Un 15 % puede presentar síntomas leves e inespecíficos, como astenia. En esos pacientes, el aumento de las transaminasas séricas induce la búsqueda del virus. Los anticuerpos aparecen entre las 6 y las 8 semanas luego de adquirir la infección. La desaparición espontánea del virus ocurre en el 25 % de los casos, mientras que el 75 % restante desarrolla una infección crónica.<sup>4,12</sup>

Cuando la infección se adquiere por transmisión vertical, la evolución es semejante. El 20-25 % de los niños elimina el virus espontáneamente antes de los 4 años de edad,<sup>13</sup> y el 75-80 % restante desarrolla una infección crónica que puede persistir hasta la vida adulta. Los pacientes que muestran un aumento de transaminasas superior a 5 veces el valor normal logran eliminar el virus en el 66 % de los casos. El único factor asociado a la eliminación espontánea del virus es un polimorfismo en el gen *IL28B*, que codifica para el interferón delta 3. Los genotipos rs12979860 CT y TT son desfavorables, y CC, favorable.<sup>14</sup>

En el seguimiento de los pacientes con hepatitis C crónica, se asocian algunos factores con mal pronóstico o evolución y progresión de la fibrosis hepática, entre ellos: la edad mayor de 40 años, tratamiento inmunosupresor, coinfecciones con virus de la hepatitis B y consumo de alcohol.<sup>12</sup>

FIGURA 1. Resumen de la historia natural de la hepatitis C en pediatría



En pediatría, fundamentalmente, en los niños infectados al nacer, la evolución de la hepatitis C crónica es, por lo general, benigna, y es excepcional el desarrollo de cirrosis (el 1-4 %) e insuficiencia hepática (*Figura 1*).<sup>4,14-16</sup> La presencia de coinfección con VIH o en los pacientes con cáncer y necesidad de quimioterapia puede aumentar el riesgo de complicaciones hepáticas.

### Tratamientos de la infección crónica por virus C de la hepatitis

Un tratamiento eficaz debe tener como objetivo la eliminación completa del virus, considerando que esto significa la cura de la enfermedad, porque se trata de un virus ARN que no tiene la posibilidad de quedar en el núcleo de la célula en forma episomal o incorporarse al ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico. El objetivo final del tratamiento es lograr la respuesta virológica sostenida, definida por la ausencia del ARN del VCH en sangre a las 12 semanas después de haber finalizado el tratamiento.<sup>12</sup>

Los primeros tratamientos eficaces para la infección crónica por el VCH consistían en la asociación de interferón y ribavirina. Luego, para disminuir los efectos secundarios del interferón, se utilizó interferón pegilado (PEG-interferón), de liberación lenta, que requería una sola inyección semanal. Los resultados de este esquema de tratamiento fueron alentadores, fundamentalmente, para los niños con genotipos 2 o 3, que negativizaban el virus en el 80-93 % de los casos. Resultaba menos beneficioso para aquellos infectados con el genotipo 1, el más frecuente en la Argentina, en los que desaparecía la infección solo en el 53 % de los casos.<sup>11,17,18</sup>

Con el advenimiento de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) que logran elevadas tasas de curación, sin mutantes resistentes, se ha producido un cambio en el manejo de la hepatitis C. Es fundamental la identificación de los niños asintomáticos para poder brindarles el tratamiento, considerando que el alto costo constituye un factor limitante en muchos países. Si bien los AAD son muy efectivos en la eliminación del virus, en las poblaciones con factores de riesgo, puede haber reinfecciones.<sup>3,12</sup>

Diferentes asociaciones, sofosbuvir con ledipasvir, velpatasvir o daclatasvir, han sido utilizadas con éxito en pacientes menores de 18 años. El sofosbuvir es un análogo nucleotídico que inhibe fuertemente la polimerasa ARN del virus (región NS5B del polipéptido). El

ledipasvir inhibe la hiperfosforilación de la proteína NS5A, que tiene un rol importante en la replicación viral. Esta proteína no tiene función enzimática. El velpatasvir actúa como un sustrato defectuoso de la proteína NS5A. Del mismo modo, el daclatasvir inhibe la interacción de NS5A con otras proteínas celulares.

En primera instancia, la asociación de sofosbuvir y ledipasvir fue ensayada en niños de entre 12 y 17 años infectados con genotipo 1, con resultado exitoso en el 98 % de los pacientes. Desde entonces, ha sido aprobada para su uso en estas edades.<sup>19</sup> Murray y col., y Schwarz y col., confirmaron la eliminación del virus en el 97-99 % de los casos con la administración de la misma asociación en niños con edades comprendidas entre 6 y 12 y 3 y 6 años.<sup>17-21</sup>

Los pacientes previamente tratados con PEG-interferón y ribavirina y los que presentaban cirrosis (edades comprendidas entre 3 y 12 años), con genotipo 2, recibieron la mencionada asociación durante 12 semanas, mientras que los de genotipo 3 recibieron tratamiento durante 24 semanas. En ambos grupos, la respuesta positiva fue del 98 %. El gen *IL28B* no influyó en la respuesta al tratamiento. En niños de entre 3 y 12 años de edad, el tratamiento con sofosbuvir y ribavirina permitió la eliminación del virus de manera similar a los tratamientos ya mencionados.<sup>22</sup> La asociación sofosbuvir-daclatasvir administrada a adolescentes durante 12 semanas permitió la resolución de la infección en todos los pacientes. En estudios posteriores, la duración del tratamiento se redujo a 8 semanas, con idénticos resultados.<sup>23,24</sup>

Recientemente, una nueva combinación fue administrada a una población de adolescentes, también con el 100 % de eficacia luego de 8 semanas de tratamiento. La asociación consistió en glecaprevir y pibrentasvir. El primero es un inhibidor de las proteasas NS3-4A, y el pibrentasvir es un inhibidor de la proteína NS5A. Los pacientes con genotipos 1a, 1b, 2, 3 y 4 fueron tratados con este protocolo.<sup>25,26</sup>

Otro aspecto muy importante de la utilización de estas drogas es la ausencia de efectos adversos graves. Es importante señalar que tanto con la asociación de PEG-interferón y ribavirina como con los análogos de nucleótidos descritos, la respuesta al tratamiento no tiene correlación con los niveles de transaminasas séricas. La disponibilidad de tratamientos como los mencionados (*Tabla 1*), altamente efectivos, independientemente del estadio de fibrosis,

TABLA 1. Tratamiento de pacientes pediátricos con infección crónica por VCH

| Tratamiento               | Edades       | Duración      | Genotipo/eliminación                           | Referencia/año           |
|---------------------------|--------------|---------------|--|--------------------------|
| PEG-interferón/ribavirina | 3-17 años    | 24-48 semanas | Genotipo 1: 53 %<br>Genotipos 2, 3, 4: 80-93 % | Wirth, et al. 2010       |
| Sofosbuvir/ledipasvir     | > 12-17 años | 12 semanas    | Todos los genotipos: 98 %                      | Balistreri, et al. 2017  |
| Sofosbuvir/ledipasvir     | 6-12 años    | 12 semanas    | Todos los genotipos: 100 %                     | Murray, et al. 2018      |
| Sofosbuvir/daclatasvir    | 12-17 años   | 12 semanas    | Genotipo 4: 100 %                              | Yakoot, et al. 2018      |
| Sofosbuvir/daclatasvir    | 12-17 años   | 8 semanas     | 100 %  | El-Shabrawi, et al. 2018 |
| Glecaprevir/pibrentasvir  | 12-17 años   | 12 semanas    | Todos los genotipos: 100 %                     | Jonas, et al. 2020       |
| Sofosbuvir/ribavirina     | 3-12 años    | 12-24 semanas | 2-3/98 %                                       | Rosenthal, et al. 2020   |
| Sofosbuvir/ledipasvir     | 3-6 años     | 12 semanas    | 1-4/97 %                                       | Schwarz, et al. 2020     |

permite administrarlos sin necesidad de la realización de una biopsia hepática previa.

La hepatitis C crónica en niños, aunque usualmente asintomática y con evolución excepcional a la cirrosis antes de los 18 años, se asocia a una mala calidad de vida de los pacientes y sus familias, quienes deben vivir con el estigma de la enfermedad.

Recientemente se demostró que el tratamiento de la infección con el VCH en niños pequeños es costo efectivo, al compararlo con su indicación en la edad adulta.<sup>27,28</sup>

La *Food and Drug Administration* (FDA), agencia del Gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de medicamentos y alimentos, y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron, en pacientes de 12 a 18 años (o en aquellos que superaran los 35 kg de peso), una dosis fija de ledipasvir/sofosbuvir para la infección con genotipos 1 y 4-6 o la combinación de sofosbuvir y ribavirina para los genotipos 2 o 3.

El Ministerio de Salud de la Nación, con el apoyo de los hepatólogos, debería hacer todos los esfuerzos necesarios para diagnosticar precozmente los casos de VCH en la Argentina. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) podría contribuir con la aprobación, en nuestro país, de los medicamentos que han demostrado eficacia en el tratamiento de la infección por el VCH. El esfuerzo colectivo podría permitir la erradicación del virus.

## CONCLUSIONES

La eliminación de la infección crónica del VCH demanda la detección de las personas infectadas y la disponibilidad de un tratamiento. Es muy importante remarcar que los tratamientos

con análogos de nucleótidos son efectivos en pacientes con transaminasas séricas dentro de los valores normales o aumentados. La presencia de inflamación hepática y su grado no influye en la respuesta a estos tratamientos. En consecuencia, pueden comenzarse en cuanto se confirme el diagnóstico, con alto nivel de efectividad, en infecciones con cualquiera de los genotipos reconocidos.

El costo de los tratamientos descritos es extremadamente elevado para cualquier sistema de salud. No obstante, son costo-efectivos en los adultos, por lo cual, aplicando el mismo análisis, lo serán aún más en los pacientes pediátricos. Estos argumentos se apoyan en la disminución de años de seguimiento, exámenes de laboratorio y radiológicos economizados, la mejor calidad de vida obtenida con la eliminación completa y permanente del virus, y la prevención del desarrollo de cirrosis, carcinoma hepatocelular y, eventualmente, el requerimiento de un trasplante hepático.

En otros términos, cada sistema de la salud debe implementar las condiciones para que los niños crónicamente infectados con el VCH puedan recibir un tratamiento eficaz a partir de los 6 años de edad, ya que, desde ese momento, la eliminación espontánea del virus en los pacientes infectados por vía vertical es excepcional. La erradicación del VCH en la Argentina requiere de un esfuerzo colectivo. ■

## REFERENCIAS

- Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4(6):477-87.
- Indolfi G, Hierro L, Dezsöfi A, Jahnel J, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society



- of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(3):505-15.
3. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 61(1 Suppl):S45-57.
  4. Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence. *Hepatology.* 2013; 57(4):1333-42.
  5. Kershenovich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF, Bessone F, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int.* 2011; 31(Suppl 2): 18-29.
  6. Ridruejo E, Fainbom H, Villamil Giraldo A. Cribado, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en la práctica clínica. *Medicina (B. Aires).* 2016; 76(6):390-8.
  7. Boletín sobre las Hepatitis Virales en la Argentina N° 1. Octubre de 2019. [Acceso: 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-las-hepatitis-virales-en-la-argentina-ndeg1>.
  8. Argentina, Ministerio de Salud. Salud presentó el primer boletín epidemiológico sobre las Hepatitis Virales en Argentina. [Acceso: 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-presento-el-primer-boletin-epidemiologico-sobre-las-hepatitis-virales-en-argentina>.
  9. Delotte J, Barjoan EM, Berrebi A, Laffont M, et al. Obstetric management does not influence vertical transmission of HCV infection: results of the ALHICE group study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27(7):664-70.
  10. Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, et al. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(4):1382-92.
  11. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis c virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(6):765-73.
  12. Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, et al. Clinical Features and Progression of Perinatally Acquired Hepatitis C Virus Infection. *J Med Virol.* 2003; 70(3):373-7.
  13. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(9):553-62.
  14. Indolfi G, Mangone G, Calvo PL, Bartolini E, et al. Interleukin 28B rs12979860 Single-Nucleotide Polymorphism Predicts Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(5):666-8.
  15. Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, Molleston JP, et al. Evaluating Progression of Liver Disease From Repeat Liver Biopsies in Children With Chronic Hepatitis C: A Retrospective Study. *Hepatology.* 2013; 58(5):1580-6.
  16. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L, Balistreri W, et al. Pathology of Chronic Hepatitis C in Children: Liver Biopsy Findings in the Peds-C Trial. *Hepatology.* 2008; 47(3):836-43.
  17. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, et al. The Combination of Ribavirin and Peginterferon Is Superior to Peginterferon and Placebo for Children and Adolescents With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011; 140(2):450-8.
  18. Wirth S, Ribes-Konincks C, Calzado MA, Bortolotti F, et al. High sustained virologic response rate in children with chronic hepatitis C receiving peginterferonalfa 2b plus ribavirin. *J Hepatol.* 2010; 52(4):501-7.
  19. Abdel-Hady M, Bansal S, Davison SM, Brown M, et al. Treatment of chronic viral hepatitis C in children and adolescents: UK experience. *Arch Dis Child.* 2014; 99(6):505-10.
  20. Balistreri W, Murray KF, Rosenthal Ph, Bansal S, et al. The Safety and Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir in Adolescents 12-17 Years Old With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Hepatology.* 2017; 66(2):371-8.
  21. Murray KF, Balistreri W, Bansal S, Whitworth S, et al. Safety and Efficacy of Ledipasvir- Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. *Hepatology.* 2018; 68(6):2158-66.
  22. Schwarz KB, Rosenthal PH, Murray KF, Honegger JR, et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old With Chronic Hepatitis C. *Hepatology.* 2020; 71(2):422-30.
  23. Rosenthal PH, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Lin CH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin Therapy for Children Aged 3 to <12 Years With Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection. *Hepatology.* 2020; 71(1):31-43.
  24. Yakoot M, El-Shabrawi MH, AbdElgawad MM, Mahfouz AA, et al. Dual Sofosbuvir/Daclatasvir Therapy in Adolescent Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(1):86-9.
  25. El-Shabrawi MH, Abdo AM, El-Khayat HR, Yakoot M. Shortened 8 weeks course of dual sofosbuvir/daclatasvir therapy in adolescent patients, with chronic hepatitis C infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(3):425-7.
  26. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/ Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology.* 2020; 71(2):456-62.
  27. Greenaway E, Haines A, Ling S, Krahn M. Treatment of Chronic Hepatitis C in Young Children Reduces Adverse Outcomes and Is Cost-Effective Compared with Deferring Treatment to Adulthood. *J Pediatr.* 2020; Sept 2:1-8. [En prensa]
  28. Rodríguez-Baez N. Hepatitis C in Young Children: To Treat or Not to Treat – Is It Cost-Effective? *J Pediatr.* 2020; Oct 16: 1-9. [En prensa]

## Hepatitis C: Could we eradicate this virus?

Fernando Álvarez, M.D.<sup>a</sup>, Miriam L. Cuarterolo, M.D.<sup>b</sup> and Mirta Ciocca, M.D.<sup>c</sup>

### ABSTRACT

Chronic hepatitis C virus infection is a health problem worldwide, both in children and adults. Its spontaneous resolution may occur during early childhood, and then it becomes uncommon. Although most cases are asymptomatic during childhood and adolescence, as adults, patients may progress to cirrhosis and develop complications, including hepatocellular carcinoma. The goal of an effective treatment should be virus elimination, i.e., disease cure. Recently, the emergence of several direct-acting antivirals has enabled a high rate of infection resolution in 97-100 % of cases. To achieve this cost-effective objective, it is critical to raise awareness among pediatricians so that they can detect infected patients and refer them to a pediatric liver specialist for an adequate management.

**Key words:** hepatitis C, therapy, direct-acting antivirals, cirrhosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.208>

**To cite:** Álvarez F, Cuarterolo ML, Ciocca M. Hepatitis C: Could we eradicate this virus? *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):208-212.

- a. Department of Pediatrics, CHU-Sainte Justine, University of Montreal, Canada.
- b. Division of Hepatology, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- c. Division of Hepatology and Pediatric Liver Transplant, Hospital Alemán, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

*E-mail address:*  
Fernando Álvarez, M.D.:  
fernando.alvarez@umontreal.ca

*Funding:*  
None.

*Conflict of interest:*  
None.

Received: 7-13-2020  
Accepted: 10-26-2020

eradicate HCV infection. Disease cure sounded like an utopia until the recent emergence of highly effective treatments with practically no adverse events.

### Hepatitis C virus

HCV is a ribonucleic acid (RNA) virus of the *Flaviviridae* family. RNA is expressed as a single polypeptide of approximately 3000 amino acids, which encompass the nucleocapsid protein, two virus surface glycoproteins, and non-structural proteins, which are responsible for viral replication.

There are at least seven HCV genotypes and, due to its high mutability, there are many subtypes. Genotype 1 is prevalent in Argentina, as well as in the rest of America and Europe (62-71%).<sup>1-5</sup> Depending on the treatment implemented, the patient's genotype may affect the response.

### Modes of transmission

HCV may be disseminated from infected mothers to newborn infants or via parenteral, sexual, and intra-familial transmission, although the latter are uncommon. Personal hygiene items that have been in contact with contaminated blood should always be considered a source of transmission.

Currently, vertical transmission is the most common mode of infection in pediatrics; it is approximately 5 % among positive mothers or 16 % from mother with HCV-human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. The possibility of transmission is directly related to the maternal viral load (HCV RNA > 6 log<sub>10</sub> IU/mL). Antenatal invasive procedures on the fetus should be avoided. A C-section delivery does not reduce the risk

### INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO), the prevalence of chronic hepatitis C virus (HCV) infection is approximately 130-170 million individuals, i.e., 2-3 % of the world population.<sup>1,2</sup> Based on Argentina's blood banks, out of 370 000 samples, 0.29 % were positive for HCV in 2017.<sup>3-8</sup>

The incidence and prevalence of HCV infection in children is unknown, especially because of the lack of symptoms and a generally benign clinical course. Recent data have reported an estimated world prevalence of 0-15 %, corresponding to 3.5-5 million children and adolescents aged 1-19 years.<sup>2</sup> A strict collection of these data in Argentina, by screening for viral markers in children with risk factors, would facilitate the planning of different strategies to

for vertical transmission. Breastfeeding should be allowed because it is not a mode of HCV transmission.<sup>9-12</sup>

During adolescence, the possibility of parenteral transmission should be considered as a consequence of sharing personal hygiene items (toothbrushes, razor blades), intravenous drug use or cocaine snorting, tattoos, and piercings. A fundamental element in the fight against HCV is the detection of infected patients. In all children born from HCV positive mothers, a viral RNA test is indicated in the first months of life or an anti-HCV antibody test after 18 months old. Drug-using adolescents, children with chronic increased serum transaminase levels, and immigrants from endemic areas should be screened for anti-HCV antibodies.<sup>1,2,13</sup> Currently, transmission from infected blood products is very uncommon due to blood bank controls.

#### Natural history of hepatitis C

HCV infection may be acute in 15-30 % of patients, after an incubation period of 2 weeks to 6 months, and symptoms may last between 2 and 12 weeks. Approximately 15 % of patients may have mild and non-specific symptoms, such as fatigue. In these patients, increased serum transaminase levels should prompt virus screening. Antibodies appear between 6 and 8 weeks after becoming infected. The virus disappears spontaneously in 25 % of cases, whereas the remaining 75 % develops a chronic infection.<sup>4,12</sup>

When the infection is vertically transmitted, the clinical course is similar. Between 20 %

and 25 % of children eliminate the virus spontaneously before 4 years old,<sup>13</sup> and the remaining 75-80 % develop a chronic infection that may last until adulthood. Patients with an increased transaminase level that is five times the normal value manage to eliminate the virus in 66 % of cases. The only factor associated with spontaneous virus elimination is a polymorphism in the *IL28B* gene, which codes for interferon-delta 3. The rs12979860 CT and TT genotypes are unfavorable, whereas the CC genotype is favorable.<sup>14</sup>

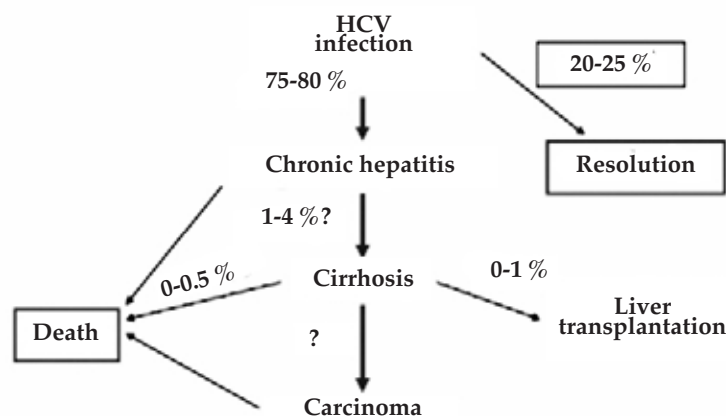
The follow-up of patients with chronic hepatitis C infection showed that some factors are related to a poor prognosis with progression to liver fibrosis, including: age older than 40 years, immunosuppressive therapy, co-infection with hepatitis B virus, and alcohol use.<sup>12</sup>

In children, especially those infected at birth, hepatitis C has a chronic course which is generally benign, with cirrhosis (1-4 %) and liver failure occurring as an exception (*Figure 1*).<sup>4,14-16</sup> The presence of co-infection with HIV or in patients with cancer and chemotherapy requirement may increase the risk for liver complications.

#### Treatments for chronic hepatitis C virus infection

An effective treatment should be aimed at completely eliminating the virus, that is to say, disease cure, because HCV is a RNA virus that has no possibility of remaining in the cell nucleus episomally or of becoming integrated into the genomic deoxyribonucleic acid (DNA). The final goal of treatment is to achieve a sustained viral

FIGURE 1. Summary of the natural history of hepatitis C in pediatrics



response, defined as the absence of HCV RNA in blood 12 weeks after treatment ending.<sup>12</sup>

Early effective treatments for chronic HCV infection consisted in combined interferon and ribavirin. Later, to reduce the adverse events caused by interferon, slow release pegylated interferon (peg-interferon) was used, which required a single weekly injection. The results of this treatment schedule were encouraging, especially in children with genotypes 2 or 3, who became HCV negative in 80-93 % of cases. It showed fewer benefits in those with genotype 1, the most common one in Argentina, and the infection disappeared only in 53 % of cases.<sup>11,17,18</sup>

With the emergence of new direct-acting antivirals (DAAs), which achieve high rates of cure, without resistance mutations, the management of hepatitis C has changed. It is critical to identify asymptomatic children so that they can receive treatment, considering that its high cost is a limitation in many countries. Although DAAs are very effective for virus elimination, re-infections may occur in populations with risk factors.<sup>3,12</sup>

Different combinations, such as sofosbuvir and ledipasvir, velpatasvir or daclatasvir, have been successful in patients younger than 18 years. Sofosbuvir is a nucleotide analogue that strongly inhibits the virus RNA polymerase (NS5B region of the polypeptide). Ledipasvir inhibits the hyperphosphorylation of the NS5A protein, which plays a major role in viral replication. This protein has no enzymatic function. Velpatasvir acts as a defective substrate for the NS5A protein. Likewise, daclatasvir inhibits NS5A interaction with other cellular proteins.

Initially, the sofosbuvir and ledipasvir combination was tested in children aged 12-17 years infected with genotype 1, and it was successful in 98 % of patients. Since then, the combination has been approved for its use in this age group.<sup>19</sup> Murray et al. and Schwarz et al., confirmed virus elimination in 97-99 % of cases after the administration of the sofosbuvir and ledipasvir combination to children aged 6-12 years and 3-6 years.<sup>17-21</sup>

Patients who were previously treated with peg-interferon and ribavirin and those with cirrhosis (aged 3-12 years) received this combination for 12 weeks if they were infected with genotype 2 or for 24 weeks if they had genotype 3. In both groups, a positive response of 98 % was observed. The *IL28B* gene did not affect treatment response. In children between

3 and 12 years, treatment with sofosbuvir and ribavirin led to virus elimination, similarly to the treatments mentioned before.<sup>22</sup> The sofosbuvir and daclatasvir combination administered to adolescents for 12 weeks led to infection resolution in all patients. In subsequent studies, treatment duration was reduced to 8 weeks and results were the same.<sup>23,24</sup>

Recently, a new combination was administered to a population of adolescents, which was again 100 % effective after 8 weeks of treatment. Such combination was glecaprevir and pibrentasvir. The former is a protease NS3-4A inhibitor, and the latter, a NS5A protein inhibitor. Patients who had genotypes 1a, 1b, 2, 3, and 4 were treated with this protocol.<sup>25,26</sup>

Other very important aspect of using these drugs is the absence of serious adverse events. It is worth noting that both the peg-interferon and ribavirin combination and that with the nucleotide analogues described here, treatment response is not correlated with serum transaminase levels. The availability of treatments mentioned here (*Table 1*), which are highly-effective, regardless of fibrosis stage, allows their administration without the requirement of a previous liver biopsy.

Chronic hepatitis C in children, although it is usually asymptomatic and rarely progresses to cirrhosis before 18 years old, is associated with a poor quality of life in both patients and their families, who have to live with the stigma of the disease.

Recently, it has been demonstrated that HCV treatment in young children is cost-effective compared to its indication in adults.<sup>27,28</sup>

The United States Food and Drug Administration (FDA), a government agency responsible for regulating foods and drugs, and the European Medicines Agency (EMA) approved, for patients aged 12-18 years (or for those who with a weight of 35 kg or more), a fixed ledipasvir/sofosbuvir dose for those infected with genotypes 1 and 4-6 or the sofosbuvir and ribavirin combination for those with genotypes 2 or 3.

The National Ministry of Health of Argentina, with the support of hepatologists, should make every necessary effort to achieve the early diagnosis of HCV cases at a national level. The National Drug, Food and Technology Administration of Argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ANMAT) may help with the approval, in our country, of the drugs which

TABLE 1. Treatment of pediatric patients with chronic HCV infection

| Treatment                | Age           | Duration    | Genotype/elimination                           | Reference/year          |
|--------------------------|---------------|-------------|--|-------------------------|
| Peg-interferon/ribavirin | 3-17 years    | 24-48 weeks | Genotype 1: 53 %<br>Genotypes 2, 3, 4: 80-93 % | Wirth et al. 2010       |
| Sofosbuvir/ledipasvir    | > 12-17 years | 12 weeks    | All genotypes: 98 %                            | Balistreri et al. 2017  |
| Sofosbuvir/ledipasvir    | 6-12 years    | 12 weeks    | All genotypes: 100 %                           | Murray et al. 2018      |
| Sofosbuvir/daclatasvir   | 12-17 years   | 12 weeks    | Genotype 4: 100 %                              | Yakoot et al. 2018      |
| Sofosbuvir/daclatasvir   | 12-17 years   | 8 weeks     | 100 %  | El-Shabrawi et al. 2018 |
| Glecaprevir/pibrentasvir | 12-17 years   | 12 weeks    | All genotypes: 100 %                           | Jonas et al. 2020       |
| Sofosbuvir/ribavirin     | 3-12 years    | 12-24 weeks | 2-3/98 %                                       | Rosenthal et al. 2020   |
| Sofosbuvir/ledipasvir    | 3-6 years     | 12 weeks    | 1-4/97 %                                       | Schwarz et al. 2020     |

have proven effective in the treatment of HCV infection. A collective effort may lead to virus eradication.

## CONCLUSIONS

The eradication of chronic HCV infection calls for the detection of infected people and treatment availability. It is very important to note that treatment with nucleotide analogues is effective in patients with normal or increased serum transaminases. The presence of liver inflammation and its severity do not affect the response to these treatments. Therefore, they may be initiated as soon as diagnosis is confirmed, with a high level of effectiveness in infections from any known genotype.

The cost of the treatments described here is extremely high on any health care system. However, they are cost-effective in adults; for this reason, based on the same analysis, they will be even more so in pediatric patients. These reasons are grounded on the reduced number of follow-up years, reduced lab test and x-ray costs, a better quality of life with the complete and permanent virus eradication, and the prevention of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and, eventually, liver transplantation requirement.

In other terms, each health care system should implement the necessary conditions so that children with chronic HCV infection can receive an effective treatment as of 6 years old because, from that moment on, vertical spontaneous virus elimination in infected patients is rare. HCV eradication in Argentina calls for a collective effort. ■

## REFERENCES

1. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, et al.

- Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4(6):477-87.
2. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(3):505-15.
3. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 61(1 Suppl):S45-57.
4. Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence. *Hepatology.* 2013; 57(4):1333-42.
5. Kershenobich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF, Bessone F, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int.* 2011; 31(Suppl 2): 18-29.
6. Ridruejo E, Fainbom H, Villamil Giraldo A. Cribado, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en la práctica clínica. *Medicina (B. Aires).* 2016; 76(6):390-8.
7. Boletín sobre las Hepatitis Virales en la Argentina N° 1. Octubre de 2019. [Accessed on: October 26<sup>th</sup>, 2020]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-las-hepatitis-virales-en-la-argentina-ndeg1>.
8. Argentina, Ministerio de Salud. Salud presentó el primer boletín epidemiológico sobre las Hepatitis Virales en Argentina. [Accessed on: October 26<sup>th</sup>, 2020]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-presento-el-primer-boletin-epidemiologico-sobre-las-hepatitis-virales-en-argentina>.
9. Delotte J, Barjoan EM, Berrebi A, Laffont M, et al. Obstetric management does not influence vertical transmission of HCV infection: results of the ALHICE group study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27(7):664-70.
10. Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, et al. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(4):1382-92.
11. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(6):765-73.
12. Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, et al. Clinical Features and Progression of Perinatally Acquired Hepatitis C Virus Infection. *J Med Virol.* 2003; 70(3):373-7.
13. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(9):553-62.

14. Indolfi G, Mangone G, Calvo PL, Bartolini E, et al. Interleukin 28B rs12979860 Single-Nucleotide Polymorphism Predicts Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(5):666-8.
15. Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, Molleston JP, et al. Evaluating Progression of Liver Disease From Repeat Liver Biopsies in Children With Chronic Hepatitis C: A Retrospective Study. *Hepatology.* 2013; 58(5):1580-6.
16. Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L, Balistreri W, et al. Pathology of Chronic Hepatitis C in Children: Liver Biopsy Findings in the Peds-C Trial. *Hepatology.* 2008; 47(3):836-43.
17. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, et al. The Combination of Ribavirin and Peginterferon Is Superior to Peginterferon and Placebo for Children and Adolescents With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011; 140(2):450-8.
18. Wirth S, Ribes-Konincks C, Calzado MA, Bortolotti F, et al. High sustained virologic response rate in children with chronic hepatitis C receiving peginterferonalfa 2b plus ribavirin. *J Hepatol.* 2010; 52(4):501-7.
19. Abdel-Hady M, Bansal S, Davison SM, Brown M, et al. Treatment of chronic viral hepatitis C in children and adolescents: UK experience. *Arch Dis Child.* 2014; 99(6):505-10.
20. Balistreri W, Murray KF, Rosenthal Ph, Bansal S, et al. The Safety and Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir in Adolescents 12-17 Years Old With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Hepatology.* 2017; 66(2):371-8.
21. Murray KF, Balistreri W, Bansal S, Whitworth S, et al. Safety and Efficacy of Ledipasvir– Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. *Hepatology.* 2018; 68(6):2158-66.
22. Schwarz KB, Rosenthal PH, Murray KF, Honegger JR, et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to < 6 Years Old With Chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2020; 71(2):422-30.
23. Rosenthal PH, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Lin CH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin Therapy for Children Aged 3 to < 12 Years With Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection. *Hepatology.* 2020; 71(1):31-43.
24. Yakoot M, El-Shabrawi MH, AbdElgawad MM, Mahfouz AA, et al. Dual Sofosbuvir/Daclatasvir Therapy in Adolescent Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(1):86-9.
25. El-Shabrawi MH, Abdo AM, El-Khayat HR, Yakoot M. Shortened 8 weeks course of dual sofosbuvir/daclatasvir therapy in adolescent patients, with chronic hepatitis C infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(3):425-7.
26. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology.* 2020; 71(2):456-62.
27. Greenaway E, Haines A, Ling S, Krahn M. Treatment of Chronic Hepatitis C in Young Children Reduces Adverse Outcomes and Is Cost-Effective Compared with Deferring Treatment to Adulthood. *J Pediatr.* 2020; Sept 2:1-8. [In press]
28. Rodríguez-Baez N. Hepatitis C in Young Children: To Treat or Not to Treat □ Is It Cost-Effective? *J Pediatr.* 2020; Oct 16: 1-9. [In press]

## Vivir bien con enfermedad renal por el empoderamiento del paciente y su cuidador: salud renal para todos en todos lados

*Living well with kidney disease by patient and care-partner empowerment: kidney health for everyone everywhere*

Kamyar Kalantar-Zadeh, Philip Kam-Tao Li, Ekamol Tantisattamo, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Siu-Fai Lui, Ifeoma Ulas; Sharon Andreoli, Alessandro Balducci, Sophie Dupuis, Tess Harris, Anne Hradsky, Richard Knight, Sajay Kumar, Maggie Ng, Alice Poidevin, Gamal Saadi y Allison Tong, en representación del World Kidney Day Steering Committee

### RESUMEN

Vivir con enfermedad renal crónica se asocia con penurias para el paciente y sus cuidadores. Su empoderamiento, que incluye a los familiares o los amigos comprometidos en los cuidados, puede ayudar a minimizar la carga y las consecuencias de los síntomas asociados a la enfermedad renal crónica y permitir las actividades cotidianas. Es necesario ampliar el foco sobre vivir bien con la enfermedad renal y reinserirse en la vida, con énfasis en que los pacientes tengan sus controles.

El World Kidney Day (WKD) Joint Steering Committee (Comité Directivo Conjunto del Día Mundial del Riñón) ha declarado al 2021 como el año de "Vivir bien con enfermedad renal" en un esfuerzo por aumentar la educación y la conciencia sobre el objetivo importante del empoderamiento del paciente y su participación en la vida. Esto reclama el desarrollo e implementación de evaluaciones validadas de la evolución referida por los pacientes para medir e incluir las áreas de participación en la vida en los cuidados de rutina. Esto podría ser respaldado por las agencias reguladoras como una métrica de la calidad de la atención o para respaldar las declaraciones de etiquetado de medicamentos y dispositivos. Las agencias financiadoras podrían establecer llamados dirigidos a investigar las prioridades de los pacientes. Los pacientes con enfermedad renal y sus cuidadores deberían sentirse respaldados para vivir bien mediante esfuerzos concertados de los servicios de atención renal, incluso durante las pandemias. En el programa de bienestar general para pacientes con enfermedad renal, se debe reiterar la necesidad de prevención. Se debe promover la detección precoz acompañada de un curso prolongado de bienestar a pesar de la enfermedad renal, después de programas de prevención efectiva secundaria y terciaria. El WKD 2021 continúa su reclamo de aumentar la conciencia de la importancia de las medidas preventivas entre las comunidades, los profesionales y los responsables de las políticas, aplicable tanto a los países desarrollados como a aquellos en vías de desarrollo.

**Palabras clave:** empoderamiento del paciente, cuidadores, países en desarrollo, política de salud.

En adhesión a este evento internacional, el editorial "World Kidney Day 2021" se publicó en más de 50 revistas de todo el mundo. Archivos Argentinos de Pediatría se suma a esta importante difusión internacional.

Correspondencia:  
Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, MPH, PhD:  
kkz@uci.edu

Philip Kam-Tao Li, MD  
FRCP FACP:  
philipli@cuhk.edu.hk

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-11-2020  
Aceptado: 23-3-2021

**Cómo citar:** Kalantar-Zadeh K, Kam-Tao Li P, Tantisattamo E, Kumaraswami L, et al. Vivir bien con enfermedad renal por el empoderamiento del paciente y su cuidador: salud renal para todos en todos lados. Arch Argent Pediatr 2021;119(3):213.

Texto completo en inglés:  
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.213>

## Living well with kidney disease by patient and care-partner empowerment: kidney health for everyone everywhere

- a. The International Federation of Kidney Foundation – World Kidney Alliance (IFKF-WKA), Division of Nephrology and Hypertension and Kidney Transplantation, University of California Irvine, Orange, California, USA.
- b. Department of Medicine and Therapeutics, Carol & Richard Yu PD Research Centre, Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong.
- c. Division of Nephrology, Hypertension and Kidney Transplantation, Department of Medicine, University of California Irvine School of Medicine, Orange, California, USA.
- d. Tanker Foundation, Chennai, India.
- e. Division of Nephrology and Hypertension, 1st Department of Internal Medicine, AHEPA Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.
- f. Hong Kong Kidney Foundation and the International Federation of Kidney Foundations – World Kidney Alliance, The Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China.
- g. Renal Unit, Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria.
- h. James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA.
- i. Italian Kidney Foundation, Rome, Italy.
- j. World Kidney Day Office, Brussels, Belgium.
- k. Polycystic Kidney Disease Charity, London, UK.
- l. American Association of Kidney Patients, Tampa, Florida, USA.
- ll. Hong Kong Kidney Foundation, Hong Kong, China.
- m. Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt.
- n. Sydney School of Public Health, The University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia.

E-mail address:  
Kamyar Kalantar-Zadeh,  
MD, MPH, PhD:  
kkz@uci.edu

Philip Kam-Tao Li, MD  
FRCP FACP:  
philipli@cuhk.edu.hk

Funding:  
None.

Conflict of interest:  
None.

Received: 11-22-2020  
Accepted: 3-23-2021

*Kamyar Kalantar-Zadeh<sup>a</sup>, Philip Kam-Tao Li<sup>ab</sup>, Ekamol Tantisattamo<sup>c</sup>, Latha Kumaraswami<sup>d</sup>, Vassilios Liakopoulos<sup>e</sup>, Siu-Fai Lui<sup>f</sup>, Ifeoma Ulas<sup>g</sup>, Sharon Andreoli<sup>h</sup>, Alessandro Balducci<sup>i</sup>, Sophie Dupuis<sup>j</sup>, Tess Harris<sup>k</sup>, Anne Hradsky<sup>j</sup>, Richard Knight<sup>l</sup>, Sajay Kumar<sup>d</sup>, Maggie Ng<sup>ll</sup>, Alice Poidevini<sup>j</sup>, Gamal Saadi<sup>m</sup> and Allison Tong<sup>n</sup> for the World Kidney Day Steering Committee*

Members of the World Kidney Day Steering Committee are: *Philip Kam Tao Li, Kamyar Kalantar-Zadeh, Sharon Andreoli, Alessandro Balducci, Sophie Dupuis, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Siu-Fai Lui, Gamal Saadi, and Ifeoma Ulas*

### ABSTRACT

Living with chronic kidney disease (CKD) is associated with hardships for patients and their care-partners. Empowering patients and their care-partners, including family members or friends involved in their care, may help minimize the burden and consequences of CKD related symptoms to enable life participation. There is a need to broaden the focus on living well with kidney disease and re-engagement in life, including an emphasis on patients being in control. The World Kidney Day (WKD) Joint Steering Committee has declared 2021 the year of “Living Well with Kidney Disease” in an effort to increase education and awareness on the important goal of patient empowerment and life participation. This calls for the development and implementation of validated patient-reported outcome measures to assess and address areas of life participation in routine care. It could be supported by regulatory agencies as a metric for quality care or to support labelling claims for medicines and devices. Funding agencies could establish targeted calls for research that address the priorities of patients. Patients with kidney disease and their care-partners should feel supported to live well through concerted efforts by kidney care communities including during pandemics. In the overall wellness program for kidney disease patients, the need for prevention should be reiterated. Early detection with a prolonged course of wellness despite kidney disease, after effective secondary and tertiary prevention programs, should be promoted. WKD 2021 continues to call for increased awareness of the importance of preventive measures throughout populations, professionals, and policy makers, applicable to both developed and developing countries.

**Keywords:** *patient empowerment, caregivers, developing countries, health policy.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.213>

**To cite:** Kalantar-Zadeh K, Kam-Tao Li P, Tantisattamo E, Kumaraswami L, et al., et al. Living well with kidney disease by patient and care-partner empowerment: kidney health for everyone everywhere. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):213.

### Patient priorities for living well: a focus on life participation

CKD, its associated symptoms, and its treatment, including medications, dietary and fluid restrictions, and kidney replacement therapy can disrupt and constrain daily living, and impair the overall quality of life of patients and their family members. Consequently, this can also impact treatment satisfaction and clinical outcomes.<sup>1</sup> Despite this, the past several decades have seen limited improvement in the quality of life of people with CKD.<sup>1</sup> To advance research, practice, and policy, there is increasing recognition of the need to identify and address patient priorities, values, and goals.<sup>1</sup>

Several regional and global kidney health projects have addressed these important questions including the *Standardised Outcomes in Nephrology* (SONG) with more

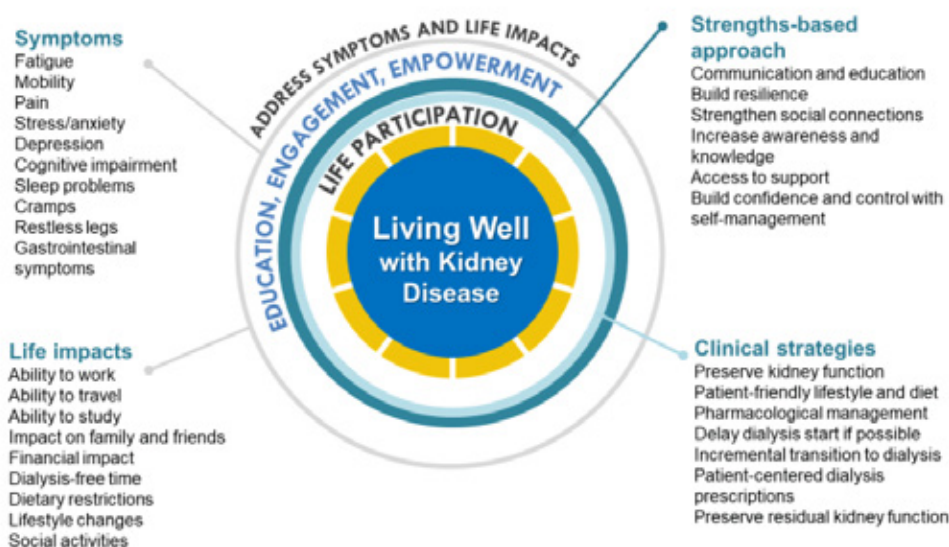
In adherence to this international event, the World Kidney Day 2021 editorial was published in more than 50 journals worldwide. *Archivos Argentinos de Pediatría* adheres to this important international diffusion.



than 9,000 patients, family members, and health professionals from over 70 countries.<sup>2,3</sup> Across all treatment stages, including CKD, dialysis and transplantation, SONG participating children and adults with CKD consistently gave higher priority to symptoms and life impacts than health professionals.<sup>2,3</sup> In comparison, health professionals gave higher priority to mortality

and hospitalization than patients and family members. The patient-prioritized outcomes are shown in *Figure 1*. Irrespective of the type of kidney disease or treatment stage, patients wanted to be able to live well, maintain their role and social functioning, protect some semblance of normality, and have a sense of control over their health and wellbeing.

FIGURE 1. Conceptual framework of “Living Well with Kidney Disease” based on patient centeredness and empowering patient with focus on effective symptom management and life participation



Box 1. Quotations from patients with CKD related to priorities for living well

“I don’t want to think about dying from my disease. I want to be able to live well with my disease”. – Patient with CKD.

“Life participation is most important because without it, you can’t do anything”. – Child with CKD.

“Maybe it’s as simple as asking patients whether, how well they are able to participate in the life that they want to lead because it’s going to be different for different people” – Kidney transplant recipient.

“Everyone has to face death, what I would like to have is a good quality of life rather than to face death”. – Kidney transplant recipient.

“So, it doesn’t actually really matter what the numbers say, and some of my numbers should have suggested that I should be feeling a lot worse than what I actually was, it’s about how much I feel I can do and participate in my life and feel normal”. – Patient with CKD.

“I’m still living. I get out of bed, and I’m still living and still breathing. As long as I can do that, I’m going to carry on and be positive because life is short”. Patient with CKD4.

“I put life participation because I know that looking from the outside, I know [his kidney disease] stops [him] from thinking bigger. . . Although that’s really big, there’s this life that has to happen at the same time”. – Family member.

“Amazed at comments from professional(sic) about travel, free time, etc. they seem to think the mechanics of dialysis far more important. Dialysis is a treatment which keeps us alive to live a life, not just to wait for death. – Patient receiving dialysis.

“I prefer to be above ground, then below ground. So why not enjoy life whilst being above ground”. Adam Martin.

“Over the years, I have learned to worry less, control my emotions, and not fear death. I keep my mind active. I follow the advice of the philosopher-emperor Marcus Aurelius to ‘love the hand that fate (has dealt me) and play it as (my) own’. Living well with CKD means to live the best life I can in the time I have available. . . Living well with CKD is the same as living well”. – Tess Harris.

“While CKD brings me some limitations, I can maximize the possibility to live well. I kept working when I was doing hemodialysis. After transplant, I could live: study, work, travel, marry, have children, and service the community”. – Maggie Ng.

\*Personal communication; quotations are identified by name with permission

*Life participation*, defined as the ability to do meaningful activities of life including, but not limited to, work, study, family responsibilities, travel, sport, social, and recreational activities, was established a critically important outcome across all treatment stages of CKD.<sup>1,2</sup> The quotations from patients with kidney disease provided in *Box 1* demonstrates how life participation reflects the ability to live well with CKD.<sup>4</sup> According to the World Health Organization (WHO), participation refers to “involvement in a life situation”.<sup>5</sup> This concept is more specific than the broader construct of quality of life. Life participation places the life priorities and values of those affected by CKD and their family at the center of decision making. The World Kidney Day Steering Committee calls for the inclusion of life participation, a key focus in the care of patients with CKD, to achieve the ultimate goal of living well with kidney disease. This calls for the development and implementation of validated patient-reported outcome measures, that could be used to assess and address areas of life participation in routine care. Monitoring of life participation could be supported by regulatory agencies as a metric for quality care or to support labelling claims for medicines and devices. Funding agencies could establish targeted calls for research that address the priorities of patients, including life participation.

### **Patient empowerment, partnership and a paradigm shift towards a strengths-based approach to care**

Patients with CKD and their family members including care-partners should be empowered to achieve the health outcomes and life goals that are meaningful and important to them. The WHO defines patient empowerment as “a process through which people gain greater control over decisions or actions affecting their health”,<sup>6</sup> which requires patients to understand their role, to have knowledge to be able to engage with clinicians in shared decision-making, skills, and support for self-management. For patients receiving dialysis, understanding the rationale for a lifestyle change, having access to practical assistance and family support promoted patient empowerment, while feeling limited in life participation undermined their sense of empowerment.<sup>7</sup>

The World Kidney Day Steering Committee advocates for strengthened partnership with patients in the development, implementation, and evaluation of interventions for practice and policy settings, that enable patients to live well with kidney diseases. This needs to be supported by consistent, accessible, and meaningful communication. Meaningful involvement of patients and family members across the entire research process, from priority setting and planning the study through to dissemination and implementation, is now widely advocated.<sup>8</sup> There

TABLE 1. Suggested strategies for “living well with CKD” using a strengths-based approach

| Strengths-based approach                            | Suggested strategies   |
|---|--|
| Build resilience                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Identify or provide strategies and resources to manage stress and functioning when encountering challenges, adversity and trauma (e.g. commencement of dialysis).</li> </ul>  |
| Harness social connections                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Facilitate connections with other patients to learn coping strategies and for support</li> <li>Support family members/caregivers.</li> </ul>  |
| Build awareness and knowledge                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Provide education (including practical advice) on diet and lifestyle modifications.</li> <li>Understand, identify, and address the potential impacts of CKD (e.g. cognitive function).</li> <li>Encourage patients to ask questions.</li> <li>Encourage the use of knowledge to empower and prepare for the future.</li> </ul>  |
| Facilitate access to support                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Refer to allied health care professionals (e.g. dietitian, social worker, mental health professionals, occupation therapists).</li> <li>Provide support that enables the patient to participate in important life activities e.g. work.</li> </ul>  |
| Establish confidence and control in self-management | <ul style="list-style-type: none"> <li>Support informed and shared decision-making (including dialysis, kidney transplantation, conservative or non-dialytic care).</li> <li>Encourage patients to learn to “get in tune” with what works well for them and to voice any concerns, and work together to develop better management strategies to enable patients to feel better.</li> <li>Provide strategies to prevent or manage complications (e.g. infection).</li> <li>Support open communication regarding goals, concerns, and priorities.</li> </ul> |

CKD: chronic kidney disease (not receiving kidney replacement therapy).

have also been efforts, such as the *Kidney Health Initiative*, to involve patients in the development of drugs and devices to foster innovation.<sup>9</sup>

We urge for greater emphasis on a strengths-based approach as outlined in *Table 1*, which encompasses strategies to support patient resilience, harness social connections, build patient awareness and knowledge, facilitate access to support, and establish confidence and control in self-management. The strengths-based approach is in contrast to the medical model where chronic disease is traditionally focussed on pathology, problems, and failures.<sup>10</sup> Instead, the strengths-based approach acknowledges that each individual has strengths and abilities to overcome the problems and challenges faced, and requires collaboration and cultivation of the patient's hopes, aspirations, interests, and values. Efforts are needed to ensure that structural biases, discrimination, and disparities in the health care system also need to be identified, so all patients are given the opportunity to have a voice.

### **The role of care-partner**

A care-partner is often an informal caregiver who is also a family member of the patient with CKD.<sup>11</sup> They may take on a wide range of responsibilities including coordinating care (including transportation to appointments), administration of treatment including medications, home dialysis assistance, and supporting dietary management. Caregivers of patients with CKD have reported depression, fatigue, isolation, and also burden out. The role of the care-partner has increasingly become more important in CKD care given the heightened complexity in communicative and therapeutic options including the expansion of telemedicine under the COVID-19 pandemic and given the goal to achieve higher life expectancy with CKD.<sup>12</sup> The experience of caring for a partially incapacitated family member with progressive CKD can represent a substantial burden on the care-partner and may impact family dynamics. Not infrequently, the career goals and other occupational and leisure aspects of the life of the care-partner are affected because of CKD care partnership, leading to care-partner overload and burnout. Hence, the above-mentioned principles of life participation need to equally apply to care-partners as well as all family members and friends involved in CKD care.

### **Living with kidney disease in low-income regions**

In low and lower-middle-income countries (LICs and LMICs) including in sub-Saharan Africa, South East Asia, and Latin America, patient's ability to self-manage or cope with the chronic disease vary but may often be influenced by internal factors including spirituality, belief system, and religiosity, and external factors including appropriate knowledge of the disease, poverty, family support system, and one's grit and social relations network. The support system comprising healthcare providers and caregivers plays a crucial role as most patients rely on them in making decisions, and for the necessary adjustments in their health behavior.<sup>13</sup> In LIC regions, where there are often a relatively low number of physicians and even lower number of kidney care providers per population especially in rural areas, a stepwise approach can involve local and national stakeholders including both non-governmental organizations and government agencies by 1) extending kidney patient education in rural areas, 2) adapting telehealth technologies if feasible to educate patients and train local community kidney care providers and 3) implementing effective retention strategies for rural kidney health providers including adapting career plans and competitive incentives.

Many patients in low resource settings present in very late stage needing to commence emergency dialysis.<sup>14</sup> The very few fortunate ones to receive kidney transplantation may acquire an indescribable chance to normal life again, notwithstanding the high costs of immunosuppressive medications in some countries. For some patients and care-partners in low-income regions, spirituality and religiosity may engender hope, when ill they are energized by the anticipation of restored health and spiritual wellbeing. For many patients, informing them of a diagnosis of kidney disease is a harrowing experience both for the patient (and caregivers) and the healthcare professional. Most patients present to kidney physicians (usually known as "renal physicians" in many of these countries) with trepidations and apprehension. It is rewarding therefore to see the patient's anxiety dissipate after reassuring him or her of a diagnosis of simple kidney cysts, urinary tract infection, simple kidney stones, solitary kidneys, etc., that would not require extreme measures like kidney replacement therapy. Patients diagnosed with glomerulonephritis who have an appropriate

characterization of their disease from kidney biopsies and histology; who receive appropriate therapies and achieve remission are relieved and are very grateful. Patients are glad to discontinue dialysis following resolution of AKI or acute on CKD.

Many CKD patients who have residual kidney function appreciate being maintained in a relatively healthy state with conservative measures, without dialysis. They experience renewed energy when their anemia is promptly corrected using erythropoiesis-stimulating agents. They are happy when their peripheral oedema resolves with treatment. For those on maintenance hemodialysis who had woeful stories from emergency femoral cannulations, they appreciate the construction of good temporary or permanent vascular accesses. Many patients in low resource settings present in very late stage needing to commence emergency dialysis. Patients remain grateful for waking from a uremic coma or recovering from recurrent seizures when they commence dialysis.

### **World Kidney Day 2021 Advocacy**

World Kidney Day 2021 theme on ‘Living Well with Kidney Disease’ is deliberately chosen to have the goals to redirect more focus on plans and actions towards achieving patient-centred wellness. “Kidney Health for Everyone, Everywhere” with emphasis on patient-centred wellness should be a policy imperative that can be successfully achieved if policy makers, nephrologists, health care professionals, patients, and care partners place this within the context of comprehensive care. The requirement of patient engagement is needed. World Health Organization (WHO) in 2016 put out an important document on patient empowerment (WHO 2016): ‘Patient engagement is increasingly recognized as an integral part of health care and a critical component of safe people-centred services. Engaged patients are better able to make informed decisions about their care options. In addition, resources may be better used if they are aligned with patients’ priorities and this is critical for the sustainability of health systems worldwide. Patient engagement may also promote mutual accountability and understanding between patients and health care providers. Informed patients are more likely to feel confident to report both positive and negative experiences and have increased concordance with mutually agreed care management plans. This not only

improves health outcomes but also advances learning and improvement while reducing adverse events. In the ISN Community Film Event at World Congress of Nephrology (WCN) 20 (ISN Community Film Event 2020), it is good to see a quote in the film from patients: “Tell me. I will forget; Show me. I will remember; Involve me. I will understand”. ISN Global Kidney Policy Forum 2019 included a patient speaker Nicki Scholes-Robertson from New Zealand: ‘Culturally appropriate and sensitive patient information and care are being undertaken in New Zealand to fight inequities in kidney health, especially in Maori and other disadvantaged communities’.

World Kidney Day 2021 would like to promote to the policy makers on increasing focus and resources on both drug and non-drug programmes in improving patient wellness. Examples include funding for erythropoiesis-stimulating agents and anti-pruritic agents for managing anemia and itchiness respectively, just name but a few.<sup>15,16</sup> Home dialysis therapies have been consistently found to improve patient autonomy and flexibility, quality of life in a cost-effective manner, enhancing life participation. Promoting home dialysis therapies should tie in with appropriate ‘assisted dialysis’ programs to reduce patient and care partner fatigue and burnout. Also, examples like self-management programmes, cognitive behavioural therapy, and group therapies for managing depression, anxiety, and insomnia should be promoted before resorting to medications.<sup>17</sup> The principle of equity recognizes that different people with different levels of disadvantage require different approaches and resources to achieve equitable health outcomes. The kidney community should push for adapted care guidelines for vulnerable and disadvantaged populations. The involvement of primary care and general physicians especially in LICs and LMICs would be useful in improving the affordability and access to services through the public sector in helping the symptom management of CKD patients and improve their wellness. In the overall wellness program for kidney disease patients, the need for prevention should be reiterated. Early detection with a prolonged course of wellness despite kidney disease, after an effective secondary prevention program, should be promoted.<sup>18</sup> Prevention of CKD progression can be attempted by lifestyle and diet modifications such as a plant-dominant low protein diet and by means of effective pharmacotherapy including administration of

sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitors.<sup>19</sup> WKD 2021 continues to call for increased awareness of the importance of preventive measures throughout populations, professionals, and policy makers, applicable to both developed and developing countries.<sup>18</sup>

## CONCLUSIONS

Effective strategies to empower patients and their care-partners strive to pursue the overarching goal of minimizing the burden of CKD related symptoms in order to enhance patient satisfaction, health-related quality of life, and life participation. World Kidney Day 2021 theme on “Living Well with Kidney Disease” is deliberately chosen to have the goals to redirect more focus on plans and actions towards achieving patient-centered wellness. Notwithstanding the COVID-19 pandemic that had overshadowed many activities in 2020 and beyond, the World Kidney Day Steering Committee has declared 2021 the year of “Living well with Kidney Disease” in an effort to increase education and awareness on the important goal of effective symptom management and patient empowerment. Whereas the World Kidney Day continues to emphasize the importance of effective measures to prevent kidney disease and its progression,<sup>18</sup> patients with preexisting kidney disease and their care-partners should feel supported to live well through concerted efforts by kidney care communities and other stakeholders throughout the world even during a world-shattering pandemic as COVID-19 that may drain many resources.<sup>20</sup> Living well with kidney disease is an uncompromisable goal of all kidney foundations, patient groups, and professional societies alike, to which the International Society of Nephrology and the International Federation of Kidney Foundation World Kidney Alliance are committed at all times. ■

## REFERENCES

1. Tong A, Manns B, Wang AYM, Hemmelgarn B, et al. Implementing core outcomes in kidney disease: report of the Standardized Outcomes in Nephrology (SONG) implementation workshop. *Kidney Int.* 2018;94(6):1053-68.
2. Carter SA, Gutman T, Logeman C, Cattran D, et al. Identifying Outcomes Important to Patients with Glomerular Disease and their Caregivers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15(5):673-84.
3. Hanson CS, Craig JC, Logeman C, Sinha A, et al. Establishing core outcome domains in pediatric kidney disease: report of the Standardized Outcomes in Nephrology-Children and Adolescents (SONG-KIDS) consensus workshops. *Kidney Int.* 2020; 98(3):553-65.
4. González AM, Gutman T, López-Vargas P, Anumudu S, et al. Patient and caregiver priorities for outcomes in CKD: a multinational nominal group technique study. *Am J Kid Dis.* 2020; 76(5):679-89.
5. World Health Organization. Towards a common language for functioning, disability and health. Geneva: WHO; 2002.
6. World Health Organization. Health Promotion Glossary. 1998. [Accessed on: September 1, 2020]. Available at: <https://www.who.int/healthpromotion/about/HPG/en/>.
7. Baumgart A, Manera KE, Johnson DW, Craig JC, et al. Meaning of empowerment in peritoneal dialysis: focus groups with patients and caregivers. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(11):1949-58.
8. Patient-Centered Outcomes Research Institute. The Value of Engagement. PCORI 2018. [Accessed on: September 1, 2020]. Available at: <https://www.pcori.org/about-us/our-programs/engagement/public-and-patient-engagement/value-engagement>.
9. Bonventre JV, Hurst FP, West M, Wu I, et al. A Technology Roadmap for Innovative Approaches to Kidney Replacement Therapies: A Catalyst for Change. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(10):1539-47.
10. Ibrahim N, Michail M, Callaghan P. The strengths based approach as a service delivery model for severe mental illness: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Psychiatry.* 2014; 14:243.
11. Parham R, Jacyna N, Hothi D, Marks SD, et al. Development of a measure of caregiver burden in paediatric chronic kidney disease: The Paediatric Renal Caregiver Burden Scale. *J Health Psychol.* 2016; 21(2):193-205.
12. Subramanian L, Kirk R, Cuttitta T, Bryant N, et al. Remote Management for Peritoneal Dialysis: A Qualitative Study of Patient, Care Partner, and Clinician Perceptions and Priorities in the United States and the United Kingdom. *Kidney Med.* 2019; 1(6):354-65.
13. Angwenyi V, Aantjes C, Kajumi M, De Man J, et al. Patients experiences of self-management and strategies for dealing with chronic conditions in rural Malawi. *PLoS One.* 2018; 13(7):e0199977.
14. Ulasi II, Ijoma CK. The enormity of chronic kidney disease in Nigeria: the situation in a teaching hospital in South-East Nigeria. *J Trop Med.* 2010; 2010:501957.
15. Spinowitz B, Pecoits-Filho R, Winkelmayer WC, Pergola PE, et al. Economic and quality of life burden of anemia on patients with CKD on dialysis: a systematic review. *J Med Econ.* 2019; 22(6):593-604.
16. Sukul N, Speyer E, Tu C, Bieber BA, et al. Pruritus and Patient Reported Outcomes in Non-Dialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(5):673-81.
17. Gregg LP, Hedayati SS. Pharmacologic and psychological interventions for depression treatment in patients with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020; 29(5):457-64.
18. Li PK, García-García G, Lui SF, Andreoli S, et al. Kidney health for everyone everywhere—from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney Int.* 2020; 97(2):226-32.
19. Kalantar-Zadeh K, Li PK. Strategies to prevent kidney disease and its progression. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(3):129-30.
20. Kalantar-Zadeh K, Wightman A, Liao S. Ensuring Choice for People with Kidney Failure - Dialysis, Supportive Care, and Hope. *N Engl J Med.* 2020; 383(2):99-101.

## Algunos desafíos en mucopolisacaridosis tipo I

### *A few challenges in mucopolysaccharidosis type I*

- a. Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- b. Servicio de Neurología Infantil, Clínica de Mucopolisacaridosis, Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires.
- c. Oftalmología Infantil, Universidad Católica Argentina.
- d. Sección Genética Médica, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.
- e. Hospital Privado de Córdoba.
- f. Endoscopia Respiratoria Pediátrica, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- g. División Cardiología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
- h. Sección de Audiología, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
- i. Sección Reumatología Pediátrica, Servicio Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- j. Servicio de Hematología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez y Fundación Favalaro.
- k. Servicio de Reumatología Infantil, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
- l. Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- ll. Coordinador del Hospital de Día Polivalente, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
- m. Servicio de Crecimiento y Desarrollo, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- n. Servicio de Enfermedades Metabólicas, Clínica Universitaria Reina Fabiola.
- ñ. Centro Respiratorio, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
- o. Secciones Alergia Pediátrica y Adultos, Hospital Italiano de Buenos Aires. Coordinador del Grupo de Trabajo Alérgenos Alimentarios, International Life Sciences Institute (ILSI) Argentina.
- p. Crecimiento y Desarrollo, referente en Errores Congénitos del Metabolismo de Mendoza, Hospital Pediátrico Dr. H. J. Notti de Mendoza.
- q. Patología Espinal, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- r. Laboratorio Dr. Chamoles.
- s. Unidad de Metabolismo, Hospital Sor María Ludovica, La Plata.
- t. Servicio de Trasplante de Medula Ósea, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- u. Neurocirugía, Universidad de Buenos Aires (UBA), Servicio de Neurocirugía, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", ex presidenta de la *International Society of Pediatric Neurosurgery* (ISPN), medallista de Federación Latinoamericana de Sociedades de Neurocirugía (FLANC), 2018.

*Dra. Luisa Bay<sup>a</sup>, Dr. Hernán Amartino<sup>b</sup>, Dra. Alejandra Antacle<sup>c</sup>, Dra. Claudia Arberas<sup>d</sup>, Dra. Adriana Berretta<sup>e</sup>, Dr. Hugo Botto<sup>f</sup>, Dra. Mariana Calzas<sup>g</sup>, Lic. Adriana Copiz<sup>h</sup>, Dra. Carmen De Cunto<sup>i</sup>, Dr. Guillermo Drelichman<sup>j</sup>, Dra. Graciela Espada<sup>k</sup>, Dr. Hernán Eiroa<sup>l</sup>, Dr. Alejandro Fainboim<sup>ll</sup>, Dra. Virginia Fano<sup>m</sup>, Dr. Norberto Guelber<sup>n</sup>, Dr. Alberto Maffey<sup>ñ</sup>, Dr. Claudio Parisi<sup>o</sup>, Dra. Marcela Pereyra<sup>p</sup>, Dr. Rodrigo Remondino<sup>q</sup>, Farm. Andrea Schenone<sup>r</sup>, Dra. Norma Spécola<sup>s</sup>, Dra. Raquel Staciuk<sup>t</sup> y Dra. Graciela Zuccaro<sup>u</sup>*

#### RESUMEN

Se describen como desafíos actuales en mucopolisacaridosis I la necesidad de una clasificación adecuada, vinculándola a las indicaciones terapéuticas; el diagnóstico temprano desde la pesquisa neonatal, sus ventajas y dificultades hasta la sospecha clínica de las formas grave y atenuada; el cuidado de la patología espinal y oftalmológica, desde el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento; las reacciones alérgicas por terapia de reemplazo enzimático, su diagnóstico y tratamiento. Por último, la transición hacia el cuidado adulto.

**Palabras clave:** *mucopolisacaridosis I, tamizaje neonatal, diagnóstico, alergia, transición a la atención de adultos.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e193>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e193>

**Cómo citar:** Bay L, Amartino H, Antacle A, Arberas C, et al. Algunos desafíos en mucopolisacaridosis tipo I. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e193-e201.

#### INTRODUCCIÓN

Los avances en el conocimiento y en la experiencia de seguimiento de pacientes con mucopolisacaridosis I (MPS I) presenta algunos desafíos para analizar, como la clasificación actual, el diagnóstico temprano, el rol del pediatra, el seguimiento y la transición hacia el cuidado adulto.<sup>1,2</sup>

#### Clasificación

Los pacientes con MPS I se clasificaban según su gravedad en tres formas clínicas: Hurler, Hurler-Scheie y Scheie. Establecer una clara diferenciación entre cada una de ellas no resulta fácil. Se intentó, a nivel internacional, generar un puntaje

clínico para diferenciarlas, sin éxito.<sup>1</sup> Se optó, entonces, por definir dos formas clínicas, una "grave" (FG), correspondiente a lo que se llamaba síndrome de Hurler, y una forma "atenuada" (FA), que abarcaba los casos de Hurler-Scheie y Scheie. Cada forma clínica tiene indicación de un tratamiento diferente, lo que hace imprescindible un diagnóstico correcto.<sup>2</sup>

La FG se ha definido por la presencia de signos clínicos antes de los 12 meses de edad o en un paciente de menos de 30 meses con fenotipo para MSP I y con retraso madurativo o si hay un hermano con MPS I grave. El resto de los pacientes corresponden a FA.

Los signos más evaluados para la clasificación fueron retraso madurativo, cifosis, artropatía, macrocefalia y cardiomiopatía.<sup>2</sup> No hay marcadores bioquímicos que permitan diferenciar las formas clínicas, y, solo en algunos casos, el estudio molecular puede ayudar para ello.<sup>3</sup>

Comparando los datos de un registro internacional de pacientes con MPS I,<sup>4</sup> entre América Latina (AL) (incluido Brasil) y el resto del mundo (RM), se informaron un 30 % de FG en AL versus el 60 % en RM. Cabe preguntarse si se trata de un fenotipo diferente en AL o si se está clasificando como FA a pacientes con FG. La clasificación de cada paciente impacta en su indicación terapéutica.

El diagnóstico y tratamiento tempranos en ambas formas clínicas mejora el pronóstico.<sup>5,6</sup> Se observó

Correspondencia:  
Dra. Luisa Bay: bay.luisa@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Los doctores Luisa Bay, Norberto Guelbert, Alejandro Fainboim, Norma Spécola, Guillermo Drelichman y Marcela Pereyra han recibido honorarios del laboratorio Sanofi por tareas docentes sobre enfermedades lisosomales.

Recibido: 21-7-2020  
Aceptado: 15-10-2020

que, en niños trasplantados antes de los 9 meses, el desarrollo cognitivo era normal a largo plazo.<sup>7</sup> En las FA, la terapia de reemplazo enzimático (TRE) temprano mejora la función respiratoria y cardíaca, las manifestaciones óseas y articulares, y la calidad de vida.<sup>8</sup>

### Diagnóstico temprano

#### a) Por pesquisa neonatal

La pesquisa neonatal permite un diagnóstico temprano, que busca la deficiencia enzimática en una gota de sangre en papel de filtro, pero el resultado no permite diferenciar una forma grave de una atenuada para decidir cuál tratamiento indicar.<sup>9</sup> Puede que los signos clínicos, escasos o ausentes en el neonato, no permitan definir la forma clínica, y el genotipo puede predecir el fenotipo solo en algunos casos.<sup>4,10</sup>

Otra de las dificultades de la pesquisa es que existe la pseudodeficiencia, que es frecuente. En esos casos, la gota de sangre revela deficiencia enzimática, pero sin enfermedad. Se diferencia de la deficiencia verdadera por la presencia o no de glicosaminoglicanos en orina, que están ausentes en la pseudodeficiencia y/o con el estudio molecular.<sup>11</sup>

Al iniciar la TRE en un neonato con pesquisa positiva, sin poder precisar la forma clínica, se puede modificar el fenotipo del niño y perder la oportunidad de indicar un trasplante de médula, lo que pone en riesgo el desarrollo neurológico. Tener el genotipo y consultar con profesionales con experiencia ayuda a decidir el tratamiento.<sup>11</sup> El primer estudio sobre pesquisa de MPS I se realizó en Taiwán y se encontró un número más alto de casos de lo que tenían cuando el diagnóstico era clínico.<sup>10</sup>

#### b) Por sospecha clínica

En los pacientes con FG, signos como cifosis, hernias y rinitis y/u otitis reiteradas son llamativos y conducen al diagnóstico.<sup>2</sup> En los pacientes con FA, el compromiso articular y las hernias son los signos más llamativos. La demora diagnóstica desde la aparición de los síntomas se estima entre 2 y 9 años.<sup>12,13</sup>

Un cuestionario respondido por 168 pacientes de EE. UU., Europa y Latinoamérica (graves, el 55 %; atenuados, el 35 %, y el 9 % no aclarado) diagnosticados en 2009-2013 y 582 médicos (pediatras y reumatólogos) mostró que los síntomas que llevaron a la consulta a los casos de FG fueron dificultad para respirar, hernias, abdomen globuloso y curvatura de la columna,

y, en los atenuados, rigidez articular y hernias. La edad promedio del diagnóstico fue de 1,7 años en las FG y de 8,2 años en las FA. El 25 % de los pacientes graves y el 14 % de los atenuados habían consultado a un total de 7 especialistas diferentes antes del diagnóstico. Esto muestra la necesidad de incentivar el diagnóstico más temprano.<sup>14</sup> Solo el 20 % de los pediatras y el 33 % de los reumatólogos sospecharon el diagnóstico de mucopolisacaridosis frente a la historia clínica de un caso atenuado. Por la frecuencia del compromiso articular en las FA, es importante una mirada desde este.

#### b.1. Compromiso articular

Las FA son simuladores de artritis para el reumatólogo.<sup>15,16</sup> El diagnóstico diferencial incluye lo siguiente:<sup>17,18</sup>

- MPS I tratada como enfermedad reumática.
- Esclerodermia.
- Artritis idiopática juvenil (AIJ).
- Distrofia muscular.
- Enfermedad de Perthes.
- Artrogrifosis.
- Osteogénesis imperfecta.
- Dermatopolimiositis.

Los depósitos de glicosaminoglicanos en la cápsula articular, tendones y ligamentos y alteraciones metafisarias, con modelado óseo defectuoso, producen rigidez, sobre todo, en las manos (mano en garra) y los hombros.<sup>19</sup> La mucopolisacaridosis, a diferencia de la AIJ, no presenta signos inflamatorios. La rigidez afecta, principalmente, las articulaciones interfalángicas distales, mano en garra, marcha en puntas de pie por retracción del tendón de Aquiles. No se exacerba con el reposo. Tampoco se benefician del uso de antiinflamatorios no esteroides y corticoesteroides; no presentan reactantes de fase aguda ni autoanticuerpos.<sup>20</sup>

Otros diagnósticos diferenciales son campodactilia aislada y sindrómica, que compromete las articulaciones interfalángicas proximales y suele verse en el quinto dedo, y queiroartropatía diabética con disminución de la movilidad de metacarpofalángicas e interfalángicas por contracción.<sup>21</sup> (*Algoritmo 1*)<sup>22</sup>

El 25 % de los síndromes del túnel carpiano (STC) son idiopáticos, secundarios a la compresión del nervio mediano por engrosamiento del retináculo flexor y las vainas tendinosas, pero, en su presencia en un niño, se debe sospechar de una MPS I, ya que lo presentan más del

50 % de los pacientes con mucopolisacaridosis. El diagnóstico puede retrasarse porque<sup>23</sup> los síntomas no son característicos. Pueden morderse los dedos o retirar la mano al intentar revisarlas; son torpes; regresan su función motora; pueden tener disminución de la sudoración de la zona afectada o vigilia nocturna. La cirugía evita el daño neurológico permanente.

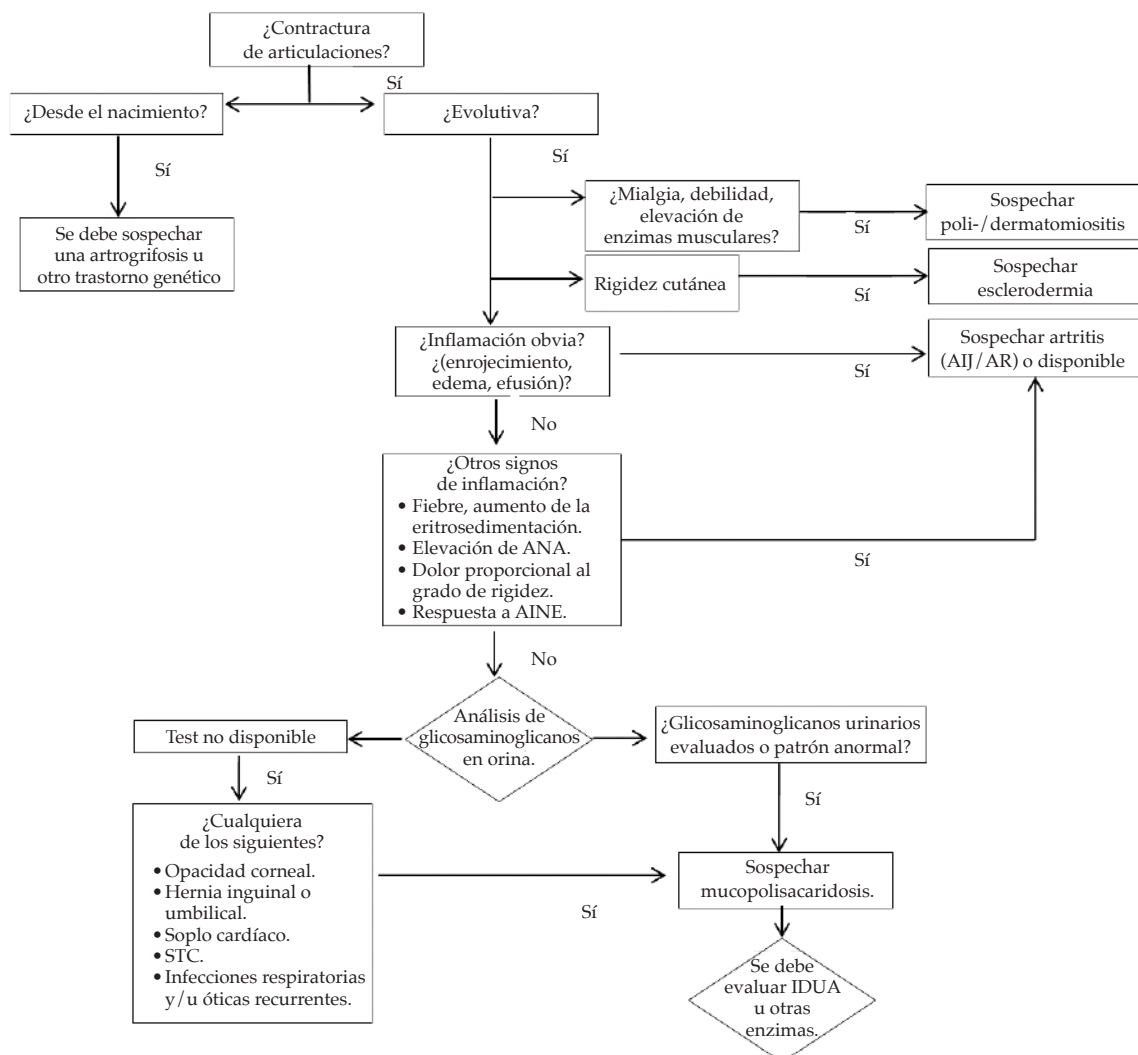
Sobre 974 pacientes con MPS I, 291 presentaban STC. Se sugiere buscar STC a partir del tercer año en la FG y a partir de los 5-7 años en la FA.<sup>24</sup> El dedo en gatillo (tenosinovitis estenosante) de la mano es de diagnóstico clínico.<sup>24</sup> El *Paediatric Gait Arms Legs Spine (pGALS)* es un instrumento (basado en evidencia) y dirigido a médicos no

especialistas para evaluar las articulaciones con maniobras rápidas. Tiene excelente sensibilidad para detectar anomalías.<sup>25-27</sup>

El examen incluirá la marcha, abrir y cerrar de manos, posición de rezo, rotación y abducción de hombros, caderas, columna cervical y dorsolumbar, articulación temporomaxilar y ver si entran 3 dedos en la boca. Dos de cada tres pacientes con MPS I con compromiso articular presentan restricción de los dedos, que puede observarse ya a los 8-10 meses.<sup>28</sup>

El depósito de glicosaminoglicanos genera una respuesta inflamatoria e inmunológica. La transcripción de ciertas proteínas estimuladoras de osteoclastogénesis produce destrucción ósea y

ALGORITMO 1. Conducta frente a contracturas articulares en los niños<sup>22</sup>



AIJ: artritis idiopática juvenil; AR: artritis reumatoidea; STC: síndrome del túnel carpiano; IDUA: mutaciones alélicas del gen de la alfa-L-iduronidasa.



aumenta la apoptosis de los condrocitos que viven menos, lo que lleva a la proliferación celular, degradación de cartílago y hueso, destrucción de articulaciones y osteopenia.<sup>28,29</sup>

Dada la similitud del proceso inflamatorio entre ARJ y mucopolisacaridosis, se está estudiando en animales si el tratamiento con agentes biológicos, como antagonistas del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor; TNF*, por sus siglas en inglés), de la interleuquina 1 (IL-1) y la vía de la quinasa Jano (*JAK* por las siglas en inglés de *Janus kinases*), serían efectivos.<sup>24</sup>

### b. 2. Displasias esqueléticas

Algunos pacientes consultan por alteraciones óseas, y la mucopolisacaridosis será incluida entre los diagnósticos diferenciales. Una amplia variabilidad de expresiones esqueléticas se conoce como disostosis múltiple.

Distintas mucopolisacaridosis pueden presentar fenotipo similar y no tienen un signo radiológico específico. Son orientadores la baja estatura, la alteración de las proporciones corporales, los trastornos de la marcha, la limitación de la movilidad articular y el compromiso espinal.<sup>30,31</sup>

Las características radiológicas de las disostosis múltiples son precoces. Son macrocefalia, silla turca en "J", engrosamiento de la calota, costillas y clavículas anchas (forma de remo), cuerpos vertebrales ovoideos o en gancho (hipoplasia del segmento anterior del cuerpo vertebral en el de perfil), coxa valga, techo acetabular verticalizado, metacarpianos cortos, metáfisis proximales de segundo-quinto metacarpianos, terminados en punta. Osteopenia y osteoporosis están en el 31 % de los pacientes.<sup>31</sup>

La evaluación periódica de estatura detecta retardo de crecimiento (cambios de puntaje z mayores de 0,7 a 1). El cociente estatura sentada/estatura por edad detecta el tronco corto.<sup>32</sup> La macrocefalia relativa a la estatura se detecta por la relación circunferencia cefálica/estatura por edad.<sup>33</sup>

Un estudio sobre 14 pacientes con enfermedad grave mostró que la mayoría nacían con un peso y talla mayor del percentilo 50, y la baja estatura se presentó a los 3-4 años.<sup>34</sup> Otro, de 463 casos no tratados del registro internacional, informó retardo de crecimiento desde los 6 meses, pero las FG estaban por debajo del tercer percentilo a los 4 años, y las FA, a los 9. Detectar MPS I por baja talla sería, entonces, tardío.<sup>35</sup>

## El pediatra y el desafío clínico

Los pacientes con enfermedad crónica, entre ellos, los que padecen MPS I, tienen distinta gravedad o progresión y suelen requerir múltiples consultas e internaciones.<sup>36</sup> El pediatra es la primera línea en el diagnóstico y es el médico de cabecera, que fomenta el trabajo interdisciplinario y mantiene el vínculo con el profesional que la familia y el paciente sientan más cercano.<sup>37</sup> Un hospital de día polivalente es ideal para el seguimiento ambulatorio de estos pacientes, para la etapa de estudios sobre el compromiso sistémico y el tratamiento en caso de TRE. Trabaja para mejorar la calidad de vida, fomentar la autonomía, asegurar la atención integral, la adaptación del hogar y la inserción escolar. La calidad de vida debe evaluarse periódicamente con métodos objetivos (PedsQL versión 4.0).

## Seguimiento y tratamiento oftalmológico: avances en el trasplante de córnea

Es otro de los desafíos en el seguimiento. Todas las estructuras oculares presentan depósitos de glicosaminoglicanos. Puede haber alteraciones orbitarias, como pseudoexoftalmos (órbitas planas, escafocefalia) e hipertelorismo, alteraciones de los párpados y músculos extraoculares (ptosis, edema o infiltrado del párpado). El 90 % presenta hipermetropía, por acortamiento del globo ocular. El 36 % tiene alteraciones de la motilidad ocular (movimientos erráticos y/o nistagmo) o estrabismo convergente. Puede haber vacuolas intracelulares en la conjuntiva, esclera engrosada, coroides con glicosaminoglicanos en las paredes endoteliales, cristalino con inclusiones citoplasmáticas en el epitelio.<sup>38,39</sup> La opacidad corneal es un signo predominante. Se pierden conos y bastones, y las células ganglionares de la retina se reducen en número. Puede haber glaucoma por depósitos de glicosaminoglicanos en el ángulo iridocorneal.<sup>40</sup> El infiltrado de la lámina cribosa ocasiona papiledema, que llevará a la atrofia óptica y a la obstrucción del canal escleral.<sup>41</sup>

El examen oftalmológico completo incluye agudeza visual, binocularidad/estereopsis, visión color/contraste (el edema de córnea cambia la visión de los colores y del contraste), campo visual, biomicroscopía, tonometría y gonioscopía para el seguimiento del glaucoma, topografía corneal, fondo de ojo (solo se puede realizar sin opacidad corneal). La microscopía confocal ayuda a decidir qué tratamiento quirúrgico corresponde.<sup>42</sup>

Los exámenes complementarios que se realizan son los siguientes:

- Tomografía de coherencia óptica de cámara anterior (para evaluar los glicosaminoglicanos a nivel del ángulo) y posterior (para ver infiltrados a nivel de la retina).
- Potenciales evocados/electrorretinografía en el caso de que el paciente no conserve su visión.

La cirugía de córnea se indica en el paciente grave trasplantado o en la forma atenuada.<sup>43</sup> Indicar una queratoplastia implica un estudio completo y seguimiento. Puede hacerse queratoplastia penetrante, idealmente después de los 12 años, o lamelar anterior, ya que el endotelio casi no presenta infiltrado.<sup>44</sup> La experiencia es limitada.<sup>45</sup>

### Reacciones alérgicas y desensibilización frente a reacciones inmunológicas

La TRE puede producir reacciones adversas, inclusive de hipersensibilidad, que forman parte de las denominadas “reacciones por infusión”.

Son eventos muy similares clínicamente, con independencia del mecanismo fisiopatológico subyacente. El manejo y el pronóstico son diferentes de acuerdo con el tipo de reacción involucrada (*Tablas 1 y 2*).

Cuando los síntomas son leves y durante el primer tratamiento, sin sospecha de sensibilización o contacto previo, sería un cuadro mediado por activación del complemento o liberación de citoquinas, por lo que mejoraría al bajar la velocidad de infusión y premedicar para la próxima dosis.<sup>46-51</sup>

Si existe la posibilidad de sensibilización previa, deberá investigarse la presencia de inmunoglobulina E (IgE) específica. Con síntomas en infusiones subsiguientes (posibilidad de sensibilización), deberá sospecharse una reacción alérgica y estudiarla. Si el cuadro es leve, podría intentarse reinfundir bajando la velocidad y premedicando, pero, si el cuadro empeora, deberá evaluarlo un alergólogo.

TABLA 1. Descripción de las principales reacciones por infusión (elaboración propia)

| Reacciones por infusión                                 | Mecanismos fisiopatológicos  | Conducta por tomar   |
|---|--|--|
| <b>Síndrome de activación del complemento</b>           | Reacción de hipersensibilidad; se produce como consecuencia de la activación del complemento. <sup>1</sup> Con la liberación de C3a, C5a y C5b-9, los cuales son capaces de activar receptores específicos en mastocitos, basófilos y otras células fagocíticas y producir la liberación de mediadores. <sup>2,3</sup> Típicamente, ocurre minutos después de haberse iniciado la infusión, pero puede ser tardío, en particular, si el paciente está premedicado (enrojecimiento, <i>rash</i> , disnea, dolor torácico). <sup>4</sup> | Se desarrolla más frecuentemente en la primera exposición; no requiere contacto previo. Rara vez, ocurre en el segundo o tercer tratamiento. Generalmente, es leve o ausente en la reexposición. Puede generar taquifilaxia. Responde a la velocidad de infusión y al tratamiento con esteroides y anti-H1. Es impredecible. Las pruebas de alergia no sirven. |
| <b>Síndrome de liberación de citoquinas<sup>5</sup></b> | Posiblemente, debido al resultado de la activación sostenida de una variedad de células, como monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, y se caracteriza por un incremento de los niveles de <i>TNF-α</i> e <i>IFN-γ</i> . Se produce dentro de 1 o dos horas de exposición al estímulo seguido por incremento en la IL-6 e IL-10 y, en algunos casos, IL-2 e IL-8. Produce eritema, edema, dificultad respiratoria, fiebre, hipotensión, mialgias etc. Riesgo de muerte.   | La premedicación, junto con otras medidas, como reducir la velocidad de infusión, han demostrado ser efectivas. Puede tener compromiso cutáneo, respiratorio y de órganos, y poner en riesgo la vida del paciente. No hay pruebas diagnósticas certeras. Los cuadros más graves pueden ser contraindicación del tratamiento.                                   |
| <b>Anafilaxia<sup>6</sup></b>                           | Es una reacción sistémica inmediata que ocurre cuando un individuo previamente sensibilizado es reexpuesto a un alérgeno. Esto es causado por la liberación inmediata de mediadores vasoactivos de los mastocitos tisulares y basófilos periféricos a través de un mecanismo mediado por IgE, que pone en riesgo la vida del paciente.   | Requiere exposición previa; no se produce en la primera reacción. Los mecanismos son mediados por IgE, por lo que pueden realizarse test cutáneos o serológicos para buscar el anticuerpo específico. La desensibilización es un tratamiento posible.  |

*TNF-α*: factor de necrosis tumoral alfa; *IFN-γ*: interferón gamma; IL-6: interleuquina 6; IL-10: interleuquina 10; IL-2: interleuquina 2; IL-8: interleuquina 8; IgE: inmunoglobulina E.

Con estudios positivos para IgE específica, podría intentarse desensibilizar al paciente, evaluando los riesgos y beneficios junto con la familia y con el equipo tratante.<sup>52,53</sup> Al ser un

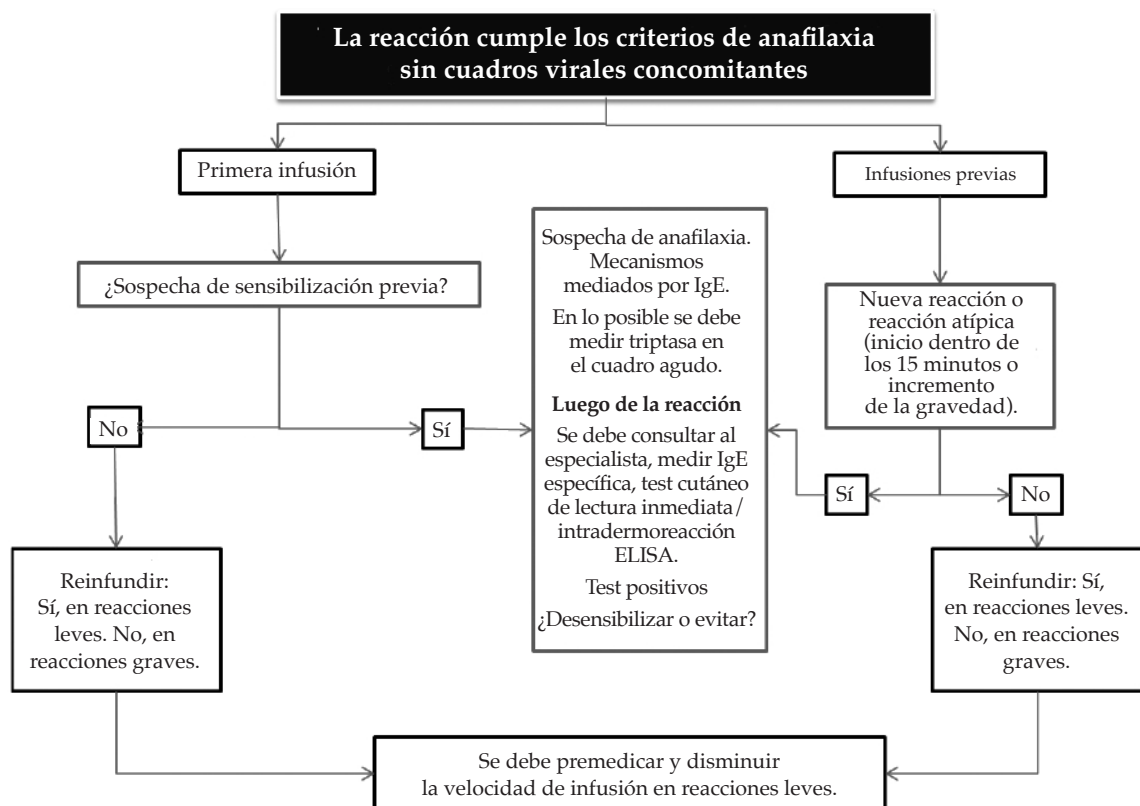
procedimiento riesgoso, debe ser realizado por médicos entrenados en ambientes controlados. Existen pocos casos reportados, pero exitosos para el tratamiento con laronidasa.<sup>54,55</sup>

TABLA 2. Definición de anafilaxia (modificado de Sampson et al.)<sup>51</sup>

**La anafilaxia es altamente probable cuando se cumple 1 de los siguientes 3 criterios:**

1. El paciente no se sabe alérgico; hay comienzo agudo de la enfermedad (de minutos a algunas horas) con afección de la piel, mucosa o ambas (pápulas, prurito, *flushing*, angioedema de labios, lengua o úvula).  
Y, al menos, uno de los siguientes:
  - a. Compromiso respiratorio (disnea, broncoespasmo, estridor, pico de flujo espiratorio disminuido, hipoxemia).
  - b. Hipotensión asociada a síntomas de disfunción de órgano (hipotonía, síncope, incontinencia).
2. El paciente conoce que es alérgico y tiene dos o más de los siguientes, que pueden ocurrir rápidamente después de la exposición a un alérgeno conocido por el paciente (minutos u horas):
  - a. Afección de piel y mucosas.
  - b. Compromiso respiratorio.
  - c. Hipotensión o síntomas asociados, síncope o incontinencia.
  - d. Síntomas gastrointestinales persistentes (cólicos, dolor, vómitos).
3. El paciente se sabe alérgico y tiene hipotensión inmediatamente después de una exposición a un alérgeno conocido (minutos u horas):
  - a. Lactantes y niños: hipotensión (dependiendo de la edad) o más de un 30 % de disminución de la sistólica; menos de 70 entre 1 mes y 1 año; menos de [70 + (2 x edad)] entre 1 y 10 años.
  - b. Adultos: menor de 90 mmHg o reducción de más de un 30 % del basal individual.

ALGORITMO 2. Manejo de reacciones de infusión por reemplazo enzimático (modificado de Doessegger L et al. *Clinical Development Methodology for Infusion-related Reactions with Monoclonal Antibodies*. Clinical & Translational Immunology. 2015; 4(7):e 39)



IgE: inmunoglobulina E; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.

## Transición

La transición es un proceso de pasaje planificado de los adolescentes o adultos jóvenes de un sistema de atención pediátrico a uno de adultos, que asegura el cuidado médico ininterrumpido. La preparación comenzará desde la pediatría, indagando acerca de pautas de autonomía y responsabilidad en temas relacionados con la salud y de la vida cotidiana.<sup>56</sup>

Existen obstáculos para la transición:

Del paciente: conducta dependiente, inmadurez, gravedad de la enfermedad, falta de confianza en el nuevo grupo de profesionales.

De la familia: necesidad de control, sobreprotección, dependencia emocional con el pediatra, sobredimensión de la gravedad de la enfermedad, falta de confianza en los nuevos profesionales.

Del pediatra: lazos emocionales fuertes con el paciente y la familia, sentirse capaz de atender a adultos jóvenes, falta de confianza en el nuevo equipo, ambivalencia acerca de la transición.

Del clínico o médico de adultos: poco conocimiento de la enfermedad, dificultad para abordar las necesidades psicosociales de los

pacientes, transición sin coordinación, temor por consultas más demandantes (consultas largas, tener que responder correos electrónicos, mensajes telefónicos, etc.).<sup>57</sup>

La transición consta de tres pasos:

1. Preparación: asegurarse, con una herramienta objetiva, que el adolescente esté listo para manejar el cuidado de su salud de la manera más independiente posible.<sup>58</sup>
2. Planificación: anticiparse a los requisitos para la transición y aclarar las responsabilidades de quiénes harán qué y cuándo (tanto jóvenes, padres como médicos).
3. Implementación: asegurar una transición lo más "suave" y ensamblada posible.

La planificación lleva tiempo y la estrategia de cómo hacerlo deberá tener en cuenta las características de los pacientes, sus necesidades especiales de cuidado y control. Cada institución deberá considerar el cuidado del paciente y no de la enfermedad. Debe asegurar el cuidado médico de alta calidad, apropiado para cada etapa del desarrollo y su continuación de forma ininterrumpida.

TABLA 3. Programa de transición para pacientes con errores del metabolismo<sup>61</sup>

| Edad/años | Plan   |
|-----------|--|
| 0         | Educación a los padres, diagnóstico, tratamiento, signos de alarma.  |
| 6         | Se continúa la educación a los padres.<br>Se comienza la educación del paciente.   |
| 12        | Se comienza la educación sobre la transición.  |
| 13        | Se evalúan los conocimientos del paciente sobre su enfermedad.   |
| 14        | Se fomentan las visitas del paciente solo con el pediatra.   |
| 15        | Se facilitan las visitas conjuntas con el pediatra y el clínico.   |
| 16-18     | Se evalúa la preparación del paciente.<br>Evaluación médica completa y preparación de informes y documentación relevante.<br>Transferencia definitiva al médico clínico. |

TABLA 4. Facilitadores del proceso de transición. Recomendaciones de la SAP

[www.sap.org.ar/docs/profesionales/transicion\\_del\\_adolescente\\_con\\_enfermedades\\_cronicas.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/transicion_del_adolescente_con_enfermedades_cronicas.pdf)

- La existencia de grupos de subespecialistas de adultos en diferentes centros del país capaces de continuar el seguimiento de los pacientes.
- La mayoría de los pacientes pediátricos con enfermedades crónicas pueden lograr pautas de independencia y autonomía...
- Se debe incluir en las estructuras hospitalarias las clínicas de transición, para que no dependan de esfuerzos individuales.
- Se deben unificar los métodos de evaluación de estos programas para observar resultados, calidad de atención y satisfacción del paciente y su familia.
- Se debe evaluar la historia y curso clínico de la enfermedad a largo plazo y el impacto en la calidad de vida...
- Se debe continuar el trabajo en Educación Continua en Pediatría para el diagnóstico precoz y el seguimiento adecuado e intensificar la Educación Continua del médico clínico y del subespecialista de adultos cerca de las enfermedades de inicio en la edad pediátrica.
- Se debe mantener la comunicación y el trabajo coordinado entre el equipo pediátrico, el de adultos, el paciente y su familia.

La coordinación de los equipos pediátricos y de adultos será un proceso liderado por quien sea de confianza del paciente y su familia. Incluirá la preparación del paciente para desarrollar su autonomía, tomar decisiones junto con la familia, mantener el contacto y contención, y evaluar el proceso.<sup>59</sup>

La *Tabla 3* es un ejemplo de programa de transición para pacientes con errores del metabolismo.<sup>60,61</sup> La Sociedad Argentina de Pediatría elaboró un documento acerca del proceso de transición, con el diagnóstico de situación en nuestro país, los obstáculos y los facilitadores a este proceso (*Tabla 4*).<sup>61</sup> ■

## REFERENCIAS

- De Ru MH, Teunissen QG, Van der Lee JH, Beck M, et al. Capturing phenotypic heterogeneity in MPS I: results of an international consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7:22.
- Muenzer J, Wraith J, Clarke L. Mucopolisaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. *Pediatrics*. 2009; 123(1):19-29.
- Ghosh A, Mercer J, Mackinnon S, Yue W, et al. IDUA mutational profile and genotype-phenotype relationships in UK patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Hum Mutat*. 2017; 38(11):1555-68.
- Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, Van Kuijk M, et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34(5):1029-37.
- Poe MD, Chagnon SL, Escolar ML. Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Ann Neurol*. 2014; 76(5):747-53.
- Gabrielli O, Clarke L, Ficcadenti A, Santoro L, et al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet*. 2016; 17:19.
- Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, et al. Long-term outcome of Hurler Syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*. 2015; 125(13):2164-72.
- Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab*. 2007; 90(2):171-80.
- Lin SP, Lin HY, Wang TJ, Chang CY, et al. A Pilot Newborn Screening Program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:147.
- Kingma SDK, Langereis EJ, De Klerk CM, Zoetekouw L, et al. An algorithm to predict phenotypic severity in mucopolysaccharidosis type I in the first month of life. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:99.
- Parini R, Deodato F, Di Rocco M, Lanino E, et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1):112.
- Beck M, Arn P, Giuliani R, Muenzer J, et al. The natural History of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Gen Med*. 2014; 16(10):759-65.
- Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow up of patients with the attenuated Phenotype of mucopolisaccharidosis type I. *Acta Paediatr*. 2005; 94(7):872-7.
- Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The Diagnostic Journey of Patients with Mucopolysaccharidosis I: A Real-world Survey of Patient and Physician Experiences. *Mol Genet Metab Rep*. 2016; 8:67-73.
- Coppa GV. Why should rheumatologists be aware of the mucopolysaccharidosis? *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(Suppl 5):v1-3.
- Hamilton E, Pitt P. Articular manifestations of Scheie's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51(4):542-3.
- Aldenhoven M, Sakkers RJ, Boelens J, De Koning TJ, et al. Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(11):1659-68.
- Manger B, Mengel E, Shaefer RM. Rheumatologic Aspects of Lysosomal Storage Disease. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(3):335-41.
- Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep*. 2014; 16(1):389.
- Cimaz R, Coppa G, Koné-Paut I, Link B, et al. Joint Contractures in the absence of Inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2009; 7:18.
- Viskochil D, Muenzer J, Guffon N, Garin CH, et al. Carpal Tunnel Syndrome in Mucopolysaccharidosis I: a Registry-Based Cohort Study. *Dev Med Child Neurol*. 2017; 59(12):1269-75.
- Kim HR, Lee SH. Ultrasonographic assessment of clinically diagnosed trigger fingers. *Rheumatol Int*. 2010; 30(11):1455-8.
- Foster HE, Kay LJ, Friswell M, Coady D, et al. Musculoskeletal Screening Examinations (pGLAS) for school-age children based on the adult GALS Screen. *Arthritis Rheum*. 2006; 55(5):709-16.
- Foster HE, Jandial S. pGALS - paediatric Gait Arms Legs and Spine: a simple examination of the musculoskeletal system. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013; 11(1):44.
- Chan MO, Sen ES, Hardy E, Hensman P, et al. Assessment of Musculoskeletal Abnormalities in Children with Mucopolysaccharidoses using pGALS. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014; 12:32.
- Kiely BT, Kohler JL, Coletti HI, Poe MD, et al. Early disease progression of Hurler Syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1):32.
- Opoka-Winiarska V, Jurecka A, Emeryk A, Tylki-Szymanska A. Osteoimmunology in Mucopolysaccharidoses type I, II, IV and VII. Immunological regulation of the osteoarticular system in the course of metabolic inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21(12):1813-23.
- Polgreen LE, Vehe RK, Rudser K, Kunin-Batson A, et al. Elevated TNF- $\alpha$  is Associated with Pain and Physical Disability in Mucopolysaccharidosis types I, II, and IV. *Mol Genet Metab*. 2016; 117(4):427-30.
- ?
- Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, et al. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2015 Revision. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A(12):2869-92.
- Rózdzyńska-Świątkowska A, Jurecka A, Clieslik J, Tylki-Szymańska A, et al. Growth Patterns in Children with Mucopolysaccharidosis I and II. *World J Pediatr*. 2015; 11(3):226-31.
- Del Pino M, Orden AB, Arenas MA, Fano V. Referencias argentinas para la evaluación de proporciones corporales desde el nacimiento hasta los 17 años. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(3):234-40.
- Saunders CL, Lejarraga H, Del Pino M. Assessment of head size adjusted for height: anthropometric tool for clinical use based on Argentinian data. *Ann Hum Biol*. 2006; 33(4):415-23.
- Tylki-Szymanska A, Rozdzynska A, Jurecka A,

- Marucha J, et al. Anthropometric Data of 14 Patients with Mucopolysaccharidosis I: Retrospective Analysis and Efficacy of Recombinant Human  $\alpha$ -L-Iduronidase (Iaronidase). *Mol Genet Metab*. 2010; 99(1):10-7.
35. Viskochil D, Clarke L, Bay L, Keenan H, et al. Growth patterns for untreated individuals with MPSI: Report from the international MPS I Registry. *Am J Med Genet A*. 2019; 179(12):2425-32.
  36. World Health Organization. World report on disability. [Acceso: 19 de octubre de 2020]. Disponible en: [http://www.who.int/disabilities/world\\_report/2011/report/en](http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report/en).
  37. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. Págs.3421-52.
  38. Ashworth J, Kruse FE, Bachmann B, Tormene AP, et al. Ocular manifestations in the mucopolysaccharidoses – a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 38(1):12-22.
  39. Bradbury JA, Martin L, Strachan IM. Acquired Brown's syndrome associated with Hurler-Scheie's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1989; 73(4):305-8.
  40. Jensen OA, Pedersen C, Schwartz M, Vestermark S, et al. Hurler/Scheie phenotype. Report of an inbred sibship with tapeto-retinal degeneration and electron-microscopic examination of the conjunctiva. *Ophthalmologica*. 1978; 176(4):194-204.
  41. Beck M, Cole G. Disc oedema in association with Hunter's syndrome: ocular histopathological findings. *Br J Ophthalmol*. 1984; 68(8):590-4.
  42. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye (Lond)*. 2006; 20(5):553-63.
  43. Da Silva RJR, Medhi J, Pineda R. Indications for and outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty in mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013; 50(6):376-81.
  44. Elbaz U, Kirwan C, Shen C, Ali A. Avoiding big bubble complications: outcomes of layer-by-layer deep anterior lamellar keratoplasty in children. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102(8):1103-8.
  45. Ohden KL, Pitz S, Ashworth J, Maghaes A, et al. Outcomes of keratoplasty in the mucopolysaccharidoses: an international perspective. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(7):909-12.
  46. Sancho M, Breslow R, Sloane D, Castells M. Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Medications. *Chem Immunol Allergy*. 2012; 97:217-33.
  47. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity. *Toxicology*. 2005; 216(2-3):106-21.
  48. Szebeni J, Muggia F, Gabizon A, Barenholz Y. Activation of complement by therapeutic liposomes and other lipid excipient-based therapeutic products: prediction and prevention. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011; 63(12):1020-30.
  49. Szebeni J. Hemocompatibility testing for nanomedicines and biologicals: predictive assays for complement mediated infusion reactions. *Eur J Nanomed*. 2012; 4(1):33-53.
  50. Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, Treacy G, et al. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009; 5(5):499-521.
  51. Sampson H, 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.
  52. Castells MC. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6(6):476-81.
  53. Castells MC, Tennant NM, 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.
  54. Ensina LF, Sanchez Aranda C, De Lacerda AE, Camelo-Nunes I, et al. Laronidase hypersensitivity and desensitization in type I mucopolysaccharidosis: a case report. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25(5):498-9.
  55. Aranda C, Ensina LF, Nunes IC, Mallozi MC, et al. Diagnosis and management of infusion-related hypersensitivity reactions to enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: the role of desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(2):354-6.
  56. White PH. Transition: a future promise for children and adolescents with special health needs and disabilities. *Rheum Dis Clin N Am*. 2002; 28(3):687-703.
  57. De Cunto C. Transición en la atención médica, de la pediatría a la medicina del adulto. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(4):341-7.
  58. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; Transition Clinical Report Authoring Group, et al. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics*. 2011; 128(1):182-200.
  59. De Cunto CL, Eymann A, Britos MÁ, González F, et al. Adaptación transcultural del cuestionario de transición a la atención médica del adulto al castellano argentino *Arch Arg Pediatr*. 2017; 115(2):181-7.
  60. Nice. Transition from children's to adult's services for young people using health or social care services. Guideline NG43. 2016. [Acceso: 1 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng43>.
  60. Pérez-López J, Ceberio-Hualde L, García Morillo JS, Grau-Junyent J, et al. Proceso de transición de la asistencia pediátrica a la adulta en pacientes con errores congénitos del metabolismo. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)* 2016; 147(11):506.e1-7.

# A few challenges in mucopolysaccharidosis type I

- a. Division of Inborn Errors of Metabolism, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- b. Division of Pediatric Neurology, Mucopolysaccharidosis Clinic, Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires.
- c. Pediatric Ophthalmology, Universidad Católica Argentina.
- d. Division of Medical Genetics, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Autonomous City of Buenos Aires.
- e. Hospital Privado de Córdoba.
- f. Pediatric Airway Endoscopy, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- g. Division of Cardiology, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".
- h. Division of Audiology, Ear, Nose and Throat Department, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".
- i. Division of Pediatric Rheumatology, Service of Clinical Pediatrics, Department of Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- j. Department of Hematology, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" and Fundación Favalaro.
- k. Department of Pediatric Rheumatology, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".
- l. Division of Inborn Errors of Metabolism, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- ll. Coordinator at the Multipurpose Day Hospital, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".
- m. Department of Growth and Development, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- n. Department of Metabolic Disorders, Clínica Universitaria Reina Fabiola.
- ñ. Respiratory Diseases Center, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".
- o. Divisions of Pediatric and Adult Allergy, Hospital Italiano de Buenos Aires. Coordinator of the Food Allergy Task Force, International Life Sciences Institute (ILSI) Argentina.
- p. Growth and Development, referral center in the field of Inborn Errors of Metabolism in Mendoza, Hospital Pediátrico "Dr. H. J. Notti" of Mendoza.
- q. Spinal Disease, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- r. Dr. Chamois Laboratory.
- s. Unit of Metabolism, Hospital Sor María Ludovica, La Plata.
- t. Department of Bone Marrow Transplant, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- u. Neurosurgery, Universidad de Buenos Aires (UBA), Department of Neurosurgery, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", former President of the International Society of Pediatric Neurosurgery (ISPN), awarded with the Latin American Federation of Neurosurgical Societies (Federación Latinoamericana de Sociedades de Neurocirugía, FLANC) medal of honor in 2018.

E-mail address: Luisa B. Bay, M.D.: bay.luisa@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: Doctors Luisa Bay, Norberto Guelbert, Alejandro Fainboim, Norma Spécola, Guillermo Drelichman, and Marcela Pereyra have received professional fees from Sanofi for conducting teaching activities about lysosomal storage diseases.

Received: 7-21-2020  
Accepted: 10-15-2020

Luisa Bay, M.D.<sup>a</sup>, Hernán Amartino, M.D.<sup>b</sup>, Alejandra Antacle, M.D.<sup>c</sup>, Claudia Arberas, M.D.<sup>d</sup>, Adriana Berretta, M.D.<sup>e</sup>, Hugo Botto, M.D.<sup>f</sup>, Mariana Cazalas, M.D.<sup>g</sup>, Adriana Copiz, B.S.<sup>h</sup>, Carmen De Cunto, M.D.<sup>i</sup>, Guillermo Drelichman, M.D.<sup>j</sup>, Graciela Espada, M.D.<sup>k</sup>, Hernán Eiroa, M.D.<sup>l</sup>, Alejandro Fainboim, M.D.<sup>ll</sup>, Virginia Fano, M.D.<sup>m</sup>, Norberto Guelber, M.D.<sup>n</sup>, Alberto Maffey, M.D.<sup>ñ</sup>, Claudio Parisi, M.D.<sup>o</sup>, Marcela Pereyra, M.D.<sup>p</sup>, Rodrigo Remondino, M.D.<sup>q</sup>, Andrea Schenone, Pharmacist<sup>r</sup>, Norma Spécola, M.D.<sup>s</sup>, Raquel Staciuk, M.D.<sup>t</sup> and Graciela Zuccaro, M.D.<sup>u</sup>

## ABSTRACT

Here we describe the current challenges of mucopolysaccharidosis type I: the need for an adequate classification, establishing its relationship to therapeutic indications; an early diagnosis, from neonatal screening, its advantages and barriers, to clinical suspicion of severe and attenuated forms; spinal and eye disease care, from diagnosis to follow-up and treatment; allergic reactions caused by enzyme replacement therapy, their diagnosis and treatment. And lastly, transition to adult care.

**Key words:** mucopolysaccharidosis type I, neonatal screening, diagnosis, allergy, transition to adult care.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e193>

**To cite:** Bay L, Amartino H, Antacle A, Arberas C, et al. A few challenges in mucopolysaccharidosis type I. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e193-e201.

## INTRODUCTION

The advances in the knowledge and follow-up of patients with mucopolysaccharidosis type I (MPS I) pose some challenges worth analyzing, including its current classification, an early diagnosis, the role of pediatricians, follow-up, and transition to adult care.<sup>1,2</sup>

## Classification

MPS I patients used to be classified according to the degree of severity into three clinical forms: Hurler, Hurler-Scheie, and Scheie. Clearly differentiating each pathology is not easy. In an international attempt, a clinical score was developed unsuccessfully.<sup>1</sup> Then two clinical forms were defined: "severe form" (SF), corresponding to what was known as Hurler syndrome, and an "attenuated form" (AF), which

encompassed both Hurler-Scheie and Scheie cases. A different treatment is indicated for each clinical form; therefore, the correct diagnosis is critical.<sup>2</sup>

The SF has been characterized by the presence of clinical signs before 12 months of age or in a patient younger than 30 months old with MPS I phenotype and developmental delay or a sibling with severe MPS I. Any other patient is considered to have the AF.

The most common signs assessed for classification included developmental delay, kyphosis, joint disease, macrocephaly, and cardiomyopathy.<sup>2</sup> There are no biochemical markers available to differentiate between both clinical forms, and, only in some cases, a molecular test is useful.<sup>3</sup>

A comparison of data from an international registry of MPS I patients<sup>4</sup> between Latin America (LA) (including Brazil) and the rest of the world (RoW) showed that 30 % of cases in LA were SFs versus 60 % in the RoW. It is worth wondering if this is because there is a different phenotype in LA or if SF patients are being classified as AFs. The classification of each patient affects their treatment indication.

An early diagnosis and treatment for both clinical forms improve prognosis.<sup>5,6</sup> It was observed that, in infants transplanted before 9 months old, cognitive development was normal in the long term.<sup>7</sup> In the AF, an early enzyme replacement therapy (ERT) improves respiratory

and heart function, bone and joint manifestations, and quality of life.<sup>8</sup>

### Early diagnosis

#### a) Neonatal screening

Neonatal screening allows for an early diagnosis and looks for enzyme deficiency using a blood drop on filter paper; however, results do not allow to differentiate between the SF and the AF to decide on treatment.<sup>9</sup> Clinical signs, which may be few or absent in the newborn, may not help to establish the clinical form, and the genotype may only predict the phenotype in some cases.<sup>4,10</sup>

Another hurdle of neonatal screenings is pseudodeficiency, which is frequent. In those cases, the blood drop test shows enzyme deficiency, but no disease. It is different from true deficiency by the presence or absence of glycosaminoglycans in urine: they are absent in pseudodeficiency and/or based on molecular testing.<sup>11</sup>

The initiation of ERT in a newborn with a positive screening without establishing the clinical form accurately may change the infant's phenotype, thus missing the opportunity to indicate a bone marrow transplant, and putting the infant at risk for neurodevelopmental disorders. Knowing the genotype and consulting with experienced health care providers helps to decide on treatment.<sup>11</sup> The first study on MPS I screening was conducted in Taiwan and found a higher number of cases than when diagnosis was done clinically.<sup>10</sup>

#### b) Clinical suspicion

In patients with the SF, kyphosis, hernias, and recurrent rhinitis and/or otitis are striking signs leading to diagnosis.<sup>2</sup> In patients with the AF, joint involvement and hernias are the most remarkable signs. It has been estimated that diagnosis is delayed between 2 and 9 years since symptom onset.<sup>12,13</sup>

A questionnaire completed by 168 patients from the USA, Europe, and Latin America (SF: 55 %, AF: 35 %, and not stated: 9 %) diagnosed between 2009 and 2013 and by 582 physicians (pediatricians and rheumatologists) showed that symptoms leading patients with the SF to seek care included respiratory distress, hernias, abdominal distension, and curvature of the spine, whereas in those with the AF, symptoms included joint stiffness and hernias. The average age at diagnosis was 1.7 years in the SFs and 8.2 years in the AFs. In total, 25 % of SF patients and 14 % of AF patients had consulted

7 different specialists before being diagnosed. This evidences the need to encourage an earlier diagnosis.<sup>14</sup> Only 20 % of pediatricians and 33 % of rheumatologists suspected mucopolysaccharidosis by looking at the medical record of an AF case. Due to the frequency of joint involvement in the AFs, it is important to consider it from such perspective.

#### b.1. Joint involvement

The AF mimics arthritis in the eyes of a rheumatologist.<sup>15,16</sup> A differential diagnosis includes the following:<sup>17,18</sup>

- MPS I treated as rheumatic disease
- Scleroderma
- Juvenile idiopathic arthritis (JIA)
- Muscular dystrophy
- Legg-Calvé-Perthes disease
- Arthrogyrosis
- Osteogenesis imperfecta
- Dermatopolymyositis

Glycosaminoglycan deposits in the joint capsule, tendons, and ligaments, and metaphyseal abnormalities with a poor bone modeling lead to stiffness, especially in the hands (claw hand) and shoulders.<sup>19</sup> Unlike JIA, mucopolysaccharidosis does not cause inflammatory signs. Stiffness affects mainly the distal interphalangeal joints, causing claw hand and toe-walking due to the shortening of the Achilles tendon. It is not exacerbated by rest. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids provide no benefit, and patients do not develop acute phase reactants or autoantibodies.<sup>20</sup>

Other differential diagnoses include isolated and syndromic camptodactyly, which affects proximal interphalangeal joints, usually the fifth finger, and diabetic cheiroarthropathy, with limited metacarpophalangeal and interphalangeal mobility due to contraction.<sup>21</sup> (*Algorithm 1*)<sup>22</sup>

Twenty-five percent of carpal tunnel syndrome (CTS) cases are of idiopathic nature, secondary to median nerve compression caused by thickening of the flexor retinaculum and tendon sheaths; however, if observed in a child, MPS I should be suspected because it is present in more than 50 % of patients with mucopolysaccharidosis. Diagnosis may be delayed because symptoms are not typical.<sup>23</sup> They may bite their fingers or remove their hands when examined, are clumsy, experience motor function regression, may have reduced sweating in the affected area or suffer wakefulness during the night. Surgery prevents permanent neurologic damage.



Out of 974 patients with MPS I, 291 had CTS. The recommendation is to screen for CTS as of 3 years old in the SF and as of 5-7 years old in the AF.<sup>24</sup> Trigger finger (stenosing tenosynovitis) leads to clinical diagnosis.<sup>24</sup> The pediatric Gait Arms Legs and Spine (pGALS) is an evidence-based questionnaire aimed at non-specialist physicians to assess joints following rapid maneuvers. It has a very good sensitivity to detect abnormalities.<sup>25-27</sup>

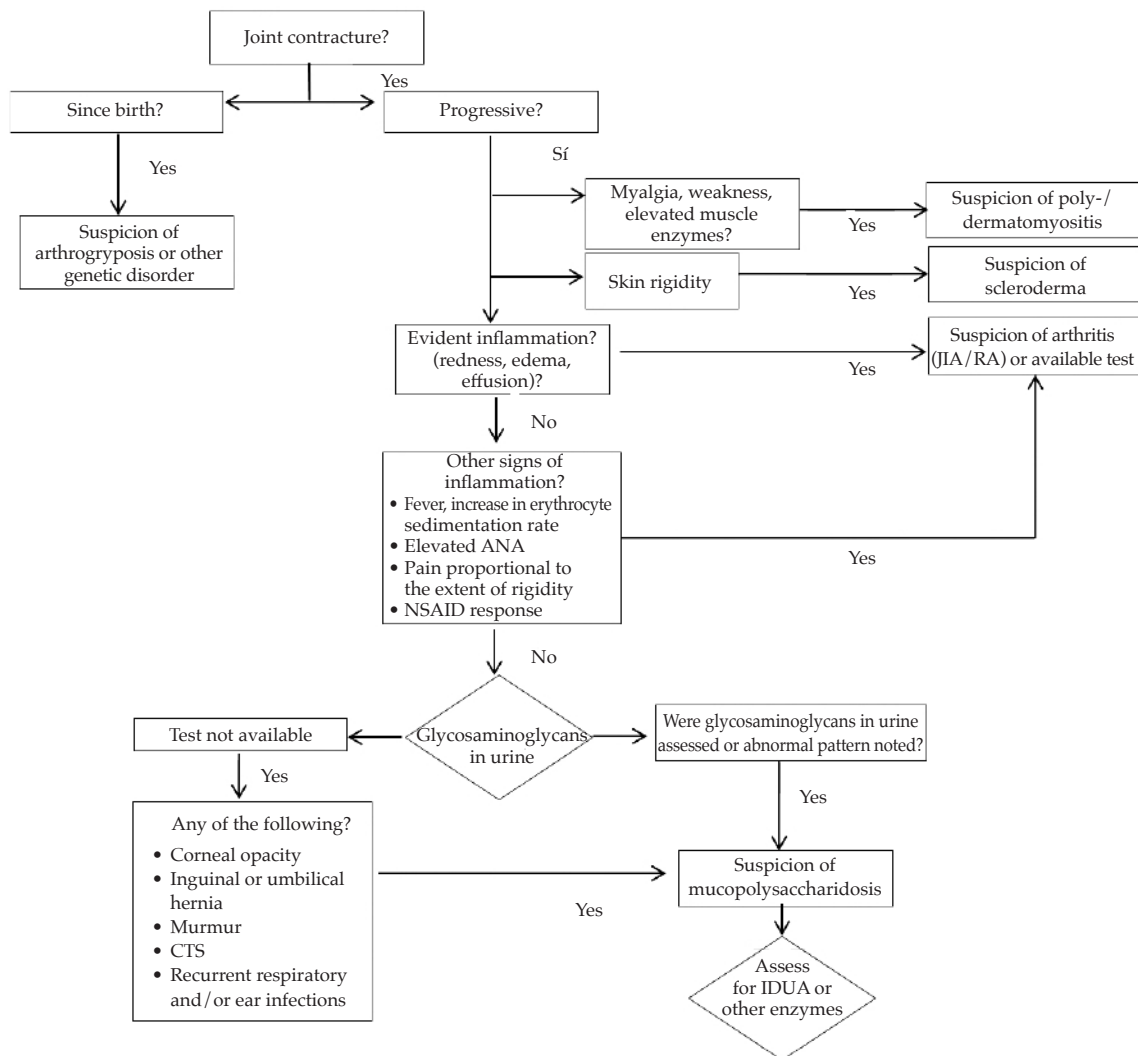
The assessment will include gait, opening and closing hands, prayer sign, shoulder rotation and abduction, hips, cervical and thoracolumbar spine, temporomandibular joint, and checking if the subject can put 3 fingers inside their mouth.

Two out of three patients with MPS I and joint involvement have restricted movement in the fingers, which may be observed at 8-10 months old.<sup>28</sup>

The presence of glycosaminoglycan deposits leads to an inflammatory and immune response. The transcription of certain osteoclastogenesis-stimulating proteins causes bone destruction and increases chondrocytes apoptosis, which have a short life, leading to cell proliferation, cartilage and bone breakdown, joint destruction, and osteopenia.<sup>28,29</sup>

Given the similarities in the inflammatory process between juvenile rheumatoid arthritis and mucopolysaccharidosis, animal studies are

ALGORITHM 1. Behavior to manage joint contractures in children<sup>22</sup>



JIA: juvenile idiopathic arthritis; RA: rheumatoid arthritis; CTS: carpal tunnel syndrome; IDUA: allelic mutations of the  $\alpha$ -L-iduronidase gene.

being conducted to establish the effectiveness of biological agents, such as tumor necrosis factor (TNF) antagonists, interleukin 1 (IL-1) antagonists, and Janus kinase (JAK) signaling pathway.<sup>24</sup>

### *b.2. Skeletal dysplasias*

Some patients seek care due to bone abnormalities, and mucopolysaccharidosis should be included in the differential diagnoses. A wide range of skeletal manifestations is known as multiple dysostosis.

Different cases of mucopolysaccharidosis may share a similar phenotype without a specific radiological sign. Short stature, altered body proportions, gait disorders, limited joint mobility, and spinal involvement serve as guidance.<sup>30,31</sup>

The radiological characteristics of multiple dysostosis occur early. They include macrocephaly, J-shaped sella, skull vault thickening, widened ribs and clavicles (paddle-shaped), ovoid or hook-shaped vertebral bodies (hypoplasia of the anterior segment of the vertebral body over its profile), coxa valga, acetabular roof in a vertical position, short metacarpal bones, and proximal, pointed metaphyses of second-fifth metacarpal bones. Osteopenia and osteoporosis are observed in 31 % of patients.<sup>31</sup>

A periodic assessment of height helps to detect delayed growth (changes in Z-score higher than 0.7-1). The sitting height/height for age ratio is used to detect a short trunk.<sup>32</sup> Macrocephaly relative to height is detected based on the head circumference/height for age ratio.<sup>33</sup>

A study with 14 patients with the SF showed that most were born with a height and weight above the 50<sup>th</sup> percentile, and that short stature was observed at 3-4 years old.<sup>34</sup> Another study with 463 untreated cases from the international registry reported delayed growth as of 6 months old, although those with the SF were below the 3<sup>rd</sup> percentile at 4 years old and those with the AF, at 9 years old. Therefore, basing MPS I detection on short stature would result in a late diagnosis.<sup>35</sup>

### **Pediatricians and a clinical challenge**

Patients with chronic conditions, including those with MPS I, present with varying degrees of severity or progression, and usually require multiple consultations and hospitalizations.<sup>36</sup> The pediatrician is in the first line of diagnosis and a primary care physician encouraging interdisciplinary work and maintaining a contact

with the provider the family and patient feel closer to.<sup>37</sup> A polyvalent day hospital is optimal for outpatient follow-up in these cases, so that they can be studied for systemic involvement and receive ERT, if necessary. Pediatricians will work on improving patients' quality of life, encourage their autonomy, and ensure they receive comprehensive care, have their home adapted, and are able to go to school. The quality of life should be periodically assessed using objective instruments (PedsQL, version 4.0).

### **Follow-up and ophthalmologic treatment: advances in corneal transplant**

This is another challenge in follow-up. There are glycosaminoglycan deposits in all eye structures. Orbital alterations, e.g., pseudo-exophthalmos (shallow orbits, scaphocephaly) and hypertelorism, eyelid and extraocular muscle abnormalities (ptosis, edema or eyelid infiltrates) may occur. In 90 % of cases, hyperopia due to shortening of the eyeball is observed. Thirty-six percent of patients experience ocular motility disturbances (erratic eye movements and/or nystagmus) or convergent strabismus. Intracellular vacuoles in the conjunctiva, thickened sclera, choroid with glycosaminoglycans on endothelial walls, and lens epithelial cells with cytoplasmic inclusions may be present.<sup>38,39</sup> Corneal opacity is a predominant sign. Rods and cones are lost and retinal ganglion cells are reduced. Glaucoma may occur as a result of glycosaminoglycan deposits in the iridocorneal angle.<sup>40</sup> Infiltrates in the lamina cribrosa of sclera causes papilledema, which will lead to optic atrophy and scleral canal obstruction.<sup>41</sup>

A complete eye examination includes visual acuity, binocular vision exam/stereopsis, color/contrast vision (corneal edema modifies color and contrast sensitivity), visual field, biomicroscopy, tonometry and gonioscopy for glaucoma follow-up, corneal topography, and fundus (performed only if there is no corneal opacity). A confocal microscopy helps to decide on the corresponding surgical treatment.<sup>42</sup>

The following additional tests are performed:

- Anterior segment optical coherence tomography (to assess glycosaminoglycans in the angle) and posterior segment optical coherence tomography (to check for retinal infiltrates).
- Evoked potentials/electroretinography if the patient has vision loss.

Corneal surgery is indicated for patients with the SF who have been transplanted or for those with the AF.<sup>43</sup> A keratoplasty implies full study and follow-up. A penetrating keratoplasty may be performed, ideally after 12 years old; instead, an anterior lamellar keratoplasty may be done because there are practically no infiltrates in the endothelium.<sup>44</sup> Clinical experience is limited.<sup>45</sup>

### Allergic reactions and desensitization in case of immune response

ERT may cause adverse reactions, including hypersensitivity reactions, which are part of the so-called “infusion reactions”. These are clinically very similar events, regardless of the underlying pathophysiological mechanism. Their management and prognosis vary depending on the type of reaction (*Tables 1 and 2*).

When symptoms are mild and occur during the first treatment, without suspected sensitization or prior contact, it would be a condition mediated by

complement activation or cytokine release, which would improve with a slower infusion rate and premedication before the following dose.<sup>46-51</sup>

In case of likely prior sensitization, a test for the presence of specific immunoglobulin E (IgE) should be done. If symptoms are observed in subsequent infusions (likely sensitization), an allergic reaction should be suspected and studied. If the condition is mild, a reinfusion may be attempted at a slower rate and with premedication; however, if the condition worsens, an allergist should be consulted.

If the specific IgE test is positive, desensitization may be attempted after assessing the risks and benefits for the patient together with the family and the treating team.<sup>52,53</sup> Since this is a risky procedure, it should be performed by trained providers in a controlled setting. Although there are few case reports of laronidase treatment, all of them have been successful.<sup>54,55</sup>

TABLE 1. Description of the main infusion reactions (developed by the authors)

| Infusion reactions                           | Pathophysiological mechanisms  | Action to be taken  |
|--|--|---|
| <b>Complement activation syndrome</b>        | Hypersensitivity reaction; it results from complement activation. <sup>1</sup> With the release of C3a, C5a, and C5b-9, which may activate specific receptors in mast cells, basophils, and other phagocytes, and lead to the release of mediators. <sup>2,3</sup> In general, this occurs minutes after starting the infusion, but it may be delayed, especially if the patient received premedication (redness, rash, dyspnea, chest pain). <sup>4</sup> | More frequently, it occurs with the first exposure; it does not require prior contact. It is rarely observed during the second or third treatment. It is generally mild or absent during rechallenge. It may cause tachyphylaxis. It reacts to the infusion rate and treatment with steroids and H1 antihistamines. It is unpredictable. Allergy tests do not work. |
| <b>Cytokine release syndrome<sup>5</sup></b> | Possibly due to the sustained activation of several cells, such as monocytes, macrophages, T and B cells; it is characterized by increased TNF- $\alpha$ and IFN- $\gamma$ levels. It occurs 1-2 hours after exposure to the stimulus, followed by an increase in IL-6 and IL-10 levels, sometimes also in IL-2 and IL-8. It causes erythema, edema, respiratory distress, fever, hypotension, myalgias, etc. It is life-threatening.                      | Premedication, together with other measures, such as a slower infusion rate, has demonstrated to be effective. It may cause skin, respiratory, and other organ involvement, and be life-threatening. There are no definite diagnostic tests. The most severe cases may pose a contraindication to treatment.  |
| <b>Anaphylaxis<sup>6</sup></b>               | It is an immediate systemic reaction that occurs when a subject who has been previously sensitized is re-exposed to an allergen. It is caused by the immediate release of vasoactive mediators in tissue mast cells and peripheral basophils through an IgE-mediated mechanism, which is life-threatening.   | It requires previous exposure; it does not occur with the first reaction. These are IgE-mediated mechanisms, so a skin or serological test may be done to look for the specific antibody. Desensitization is a plausible treatment.   |

TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor alpha; IFN- $\gamma$ : interferon gamma; IL-6: interleukin 6; IL-10: interleukin 10; IL-2: interleukin 2; IL-8: interleukin 8; IgE: immunoglobulin E.

### Transition

Transition is a planned process for the passage of adolescents or young adults from a pediatric care environment to adult care, ensuring medical

care is not interrupted. Preparation will start in the pediatric setting, inquiring about autonomy milestones and responsibility guidelines in relation to health and daily life.<sup>56</sup>

TABLE 2. Definition of anaphylaxis (modified from Sampson et al.)<sup>51</sup>

**Anaphylaxis is highly likely when any of the following 3 criteria are fulfilled:**

1. The patient does not know they are allergic; acute onset of disease (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucus membranes or both (papules, pruritus, flushing, swollen lips, tongue or uvula).  
And at least one of the following:
  - a. Respiratory compromise (dyspnea, bronchospasm, stridor, reduced peak expiratory flow, hypoxemia).
  - b. Hypotension associated with organ dysfunction symptoms (hypotonia, syncope, incontinence).

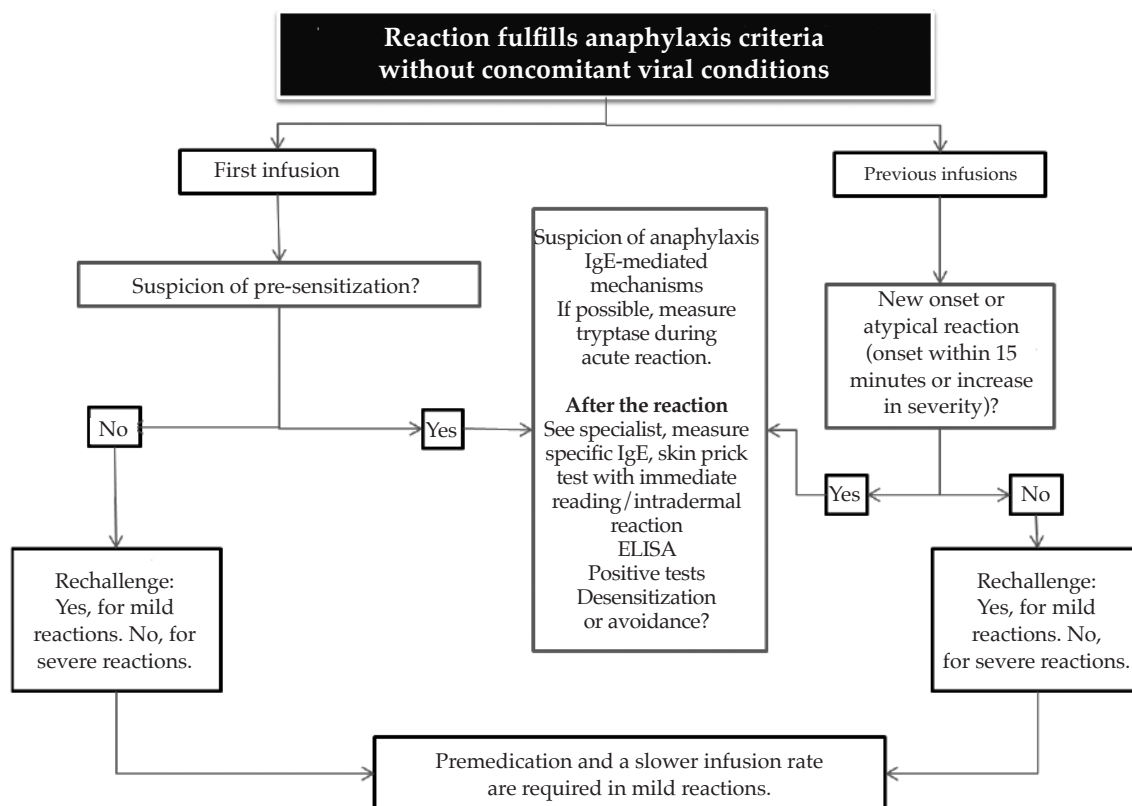
---

2. The patient knows they are allergic and two or more of the following occur rapidly after exposure to a known allergen for that patient (minutes or hours):
  - a. Involvement of the skin and mucous membranes.
  - b. Respiratory compromise.
  - c. Hypotension or associated symptoms, syncope or incontinence.
  - d. Persistent gastrointestinal symptoms (cramps, pain, vomiting).

---

3. The patient knows they are allergic and develops hypotension immediately after exposure to a known allergen (minutes or hours):
  - a. Infants and children: hypotension (depending on age) or reduction in systolic pressure of more than 30 %; less than 70 between 1 month and 1 year old; less than  $[70 + (2 \times \text{age})]$  between 1 and 10 years old.
  - b. Adults: less than 90 mmHg or reduction of more than 30 % from that person's baseline.

ALGORITHM 2. Management of infusion reactions to enzyme replacement therapy (modified from Doessegger L et al. Clinical Development Methodology for Infusion-related Reactions with Monoclonal Antibodies. Clinical & Translational Immunology. 2015; 4(7):e 39)



IgE: immunoglobulin E; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay.

Such transition presents some barriers:

**Patient barriers:** dependent behavior, immaturity, disease severity, lack of trust in the new team of health care providers.

**Family barriers:** need for control, overprotection, emotional dependency on their pediatrician, exaggeration of disease severity, lack of trust in the new health care providers.

**Pediatrician barriers:** strong emotional bond with the patient and their family, feeling capable of treating young adults, lack of trust in the new team of health care providers, mixed feelings about transition.

**Clinician or adult physician barriers:** little knowledge about the disease, difficulty approaching the patient's psychosocial needs, uncoordinated transition, fear of more demanding consultations (long office visits, answering emails, telephone messages, etc.).<sup>57</sup>

The transition is made up of three steps:

1. **Preparation:** making sure, using an objective tool, that the adolescent patient is ready to manage their care in the most independent manner possible.<sup>58</sup>

2. **Planning:** foreseeing transition requirements and making clear each individual's responsibilities, tasks, and when they have to perform them (adolescents, parents, and health care providers).

3. **Implementation:** ensuring transition is as smooth and coordinated as possible.

Planning takes time, and the approach to transition should consider patients' characteristics, special care needs, and control. Each center should take patient care, not the disease, into consideration. It should warrant high-quality medical care, adequate to each stage of development, and a seamless continuation.

The coordination between the pediatric and adult care teams should be led by someone the patient and their family trust. It should include patient preparation to develop autonomy, making decisions with their family, maintaining contact, providing support, and assessing the process.<sup>59</sup>

Table 3 is an example of a transition program for patients with inborn errors of metabolism.<sup>60,61</sup> The *Sociedad Argentina de Pediatría* prepared a

TABLE 3. Transition program for patients with inborn errors of metabolism<sup>61</sup>

| Age/years | Plan  |
|-----------|---|
| 0         | Parental education, diagnosis, treatment, warning signs.  |
| 6         | Continue parental education.<br>Start patient education.  |
| 12        | Start education about transition.   |
| 13        | Assess patient knowledge about their condition.   |
| 14        | Encourage patient visits to the pediatrician on their own.  |
| 15        | Facilitate joint visits with the pediatrician and the clinician.  |
| 16-18     | Assess patient readiness.<br>Perform a complete medical assessment and prepare reports and relevant documents.<br>Definite transfer to the clinician. |

TABLE 4. Transition process facilitators. SAP recommendations

[www.sap.org.ar/docs/profesionales/transicion\\_del\\_adolescente\\_con\\_enfermedades\\_cronicas.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/transicion_del_adolescente_con_enfermedades_cronicas.pdf)

- Existence of groups of adult care sub-specialists in different centers across the country who are capable of continuing with patient follow-up.
- Most pediatric patients with chronic conditions may achieve independence and autonomy milestones (...)
- Transition clinics should be part of the hospital structure so that they do not depend on individual efforts.
- The program assessment methods should be harmonized to establish results, quality of care, and patient and family satisfaction.
- The medical history and clinical course of disease in the long-term and its impact on quality of life should be assessed (...)
- Efforts in an Ongoing Pediatric Education program for an early diagnosis and adequate follow-up should continue, and the ongoing education of clinicians and adult care sub-specialists on childhood-onset diseases should be intensified.
- Communication and coordinated work should be maintained between the pediatric and the adult care teams, the patient and their family.

document about the transition process, including a diagnosis of the situation in Argentina, barriers and facilitators to this process (Table 4).<sup>61</sup> ■

## REFERENCES

- De Ru MH, Teunissen QG, Van der Lee JH, Beck M, et al. Capturing phenotypic heterogeneity in MPS I: results of an international consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7:22.
- Muenzer J, Wraith J, Clarke L. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. *Pediatrics.* 2009; 123(1):19-29.
- Ghosh A, Mercer J, Mackinnon S, Yue W, et al. IDUA mutational profile and genotype-phenotype relationships in UK patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Hum Mutat.* 2017; 38(11):1555-68.
- Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, Van Kuijk M, et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34(5):1029-37.
- Poe MD, Chagnon SL, Escolar ML. Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Ann Neurol.* 2014; 76(5):747-53.
- Gabrielli O, Clarke L, Ficcadenti A, Santoro L, et al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet.* 2016; 17:19.
- Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, et al. Long-term outcome of Hurler Syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood.* 2015; 125(13):2164-72.
- Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab.* 2007; 90(2):171-80.
- Lin SP, Lin HY, Wang TJ, Chang CY, et al. A Pilot Newborn Screening Program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8:147.
- Kingma SDK, Langereis EJ, De Klerk CM, Zoetekouw L, et al. An algorithm to predict phenotypic severity in mucopolysaccharidosis type I in the first month of life. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8:99.
- Parini R, Deodato F, Di Rocco M, Lanino E, et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1):112.
- Beck M, Arn P, Giuliani R, Muenzer J, et al. The natural History of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Gen Med.* 2014; 16(10):759-65.
- Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr.* 2005; 94(7):872-7.
- Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The Diagnostic Journey of Patients with Mucopolysaccharidosis I: A Real-world Survey of Patient and Physician Experiences. *Mol Genet Metab Rep.* 2016; 8:67-73.
- Coppa GV. Why should rheumatologists be aware of the mucopolysaccharidosis? *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50(Suppl 5):v1-3.
- Hamilton E, Pitt P. Articular manifestations of Scheie's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1992; 51(4):542-3.
- Aldenhoven M, Sackers RJ, Boelens J, De Koning TJ, et al. Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(11):1659-68.
- Manger B, Mengel E, Shaefer RM. Rheumatologic Aspects of Lysosomal Storage Disease. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(3):335-41.
- Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16(1):389.
- Cimaz R, Coppa G, Koné-Paut I, Link B, et al. Joint Contractures in the absence of Inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009; 7:18.
- Viskochil D, Muenzer J, Guffon N, Garin CH, et al. Carpal Tunnel Syndrome in Mucopolysaccharidosis I: a Registry-Based Cohort Study. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59(12):1269-75.
- Kim HR, Lee SH. Ultrasonographic assessment of clinically diagnosed trigger fingers. *Rheumatol Int.* 2010; 30(11):1455-8.
- Foster HE, Kay LJ, Friswell M, Coady D, et al. Musculoskeletal Screening Examinations (pGLAS) for school-age children based on the adult GALS Screen. *Arthritis Rheum.* 2006; 55(5):709-16.
- Foster HE, Jandial S, pGALS - paediatric Gait Arms Legs and Spine: a simple examination of the musculoskeletal system. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013; 11(1):44.
- Chan MO, Sen ES, Hardy E, Hensman P, et al. Assessment of Musculoskeletal Abnormalities in Children with Mucopolysaccharidoses using pGALS. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014; 12:32.
- Kiely BT, Kohler JL, Coletti HI, Poe MD, et al. Early disease progression of Hurler Syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1):32.
- Opoka-Winiarska V, Jurecka A, Emeryk A, Tyłki-Symanska A. Osteoimmunology in Mucopolysaccharidoses type I, II, IV and VII. Immunological regulation of the osteoarticular system in the course of metabolic inflammation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21(12):1813-23.
- Polgreen LE, Vehe RK, Rudser K, Kunin-Batson A, et al. Elevated TNF- $\alpha$  is Associated with Pain and Physical Disability in Mucopolysaccharidosis types I, II, and IV. *Mol Genet Metab.* 2016; 117(4):427-30.
- ?
- Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, et al. Nomenclature and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2015 Revision. *Am J Med Genet A.* 2015; 167A(12):2869-92.
- Rózdżyńska-Świątkowska A, Jurecka A, Clieslik J, Tyłki-Szymańska A, et al. Growth Patterns in Children with Mucopolysaccharidosis I and II. *World J Pediatr.* 2015; 11(3):226-31.
- Del Pino M, Orden AB, Arenas MA, Fano V. Referencias argentinas para la evaluación de proporciones corporales desde el nacimiento hasta los 17 años. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(3):234-40.
- Saunders CL, Lejarraga H, Del Pino M. Assessment of head size adjusted for height: anthropometric tool for clinical use based on Argentinian data. *Ann Hum Biol.* 2006; 33(4):415-23.
- Tyłki-Szymanska A, Rozdzynska A, Jurecka A, Marucha J, et al. Anthropometric Data of 14 Patients with Mucopolysaccharidosis I: Retrospective Analysis and Efficacy of Recombinant Human  $\alpha$ -L-Iduronidase (laronidase). *Mol Genet Metab.* 2010; 99(1):10-7.
- Viskochil D, Clarke L, Bay L, Keenan H, et al. Growth patterns for untreated individuals with MPS I: Report from the international MPS I Registry. *Am J Med Genet A.* 2019; 179(12):2425-32.
- World Health Organization. World report on disability. [Accessed on: October 19<sup>th</sup>, 2020]. Available at: [http://www.who.int/disabilities/world\\_report/2011/report/en](http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report/en).
- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001. Pages 3421-52.

38. Ashworth J, Kruse FE, Bachmann B, Tormene AP, et al. Ocular manifestations in the mucopolysaccharidoses – a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 38(1):12-22.
39. Bradbury JA, Martin L, Strachan IM. Acquired Brown's syndrome associated with Hurler-Scheie's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1989; 73(4):305-8
40. Jensen OA, Pedersen C, Schwartz M, Vestermarck S, et al. Hurler/Scheie phenotype. Report of an inbred sibship with tapeto-retinal degeneration and electron-microscopic examination of the conjunctiva. *Ophthalmologica*. 1978; 176(4):194-204.
41. Beck M, Cole G. Disc oedema in association with Hunter's syndrome: ocular histopathological findings. *Br J Ophthalmol*. 1984; 68(8):590-4.
42. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye (Lond)*. 2006; 20(5):553-63.
43. Da Silva RJR, Medhi J, Pineda R. Indications for and outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty in mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013; 50(6):376-81.
44. Elbaz U, Kirwan C, Shen C, Ali A. Avoiding big bubble complications: outcomes of layer-by-layer deep anterior lamellar keratoplasty in children. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102(8):1103-8.
45. Ohden KL, Pitz S, Ashworth J, Maglhaes A, et al. Outcomes of keratoplasty in the mucopolysaccharidoses: an international perspective. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(7):909-12.
46. Sancho M, Breslow R, Sloane D, Castells M. Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Medications. *Chem Immunol Allergy*. 2012; 97:217-33.
47. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity. *Toxicology*. 2005; 216(2-3):106-21.
48. Szebeni J, Muggia F, Gabizon A, Barenholz Y. Activation of complement by therapeutic liposomes and other lipid excipient-based therapeutic products: prediction and prevention. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011; 63(12):1020-30.
49. Szebeni J. Hemocompatibility testing for nanomedicines and biologicals: predictive assays for complement mediated infusion reactions. *Eur J Nanomed*. 2012; 4(1):33-53.
50. Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, Treacy G, et al. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009; 5(5):499-521.
51. Sampson H, 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.
52. Castells MC. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6(6):476-81.
53. Castells MC, Tennant NM, 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.
54. Ensina LF, Sanchez Aranda C, De Lacerda AE, Camelo-Nunes I, et al. Laronidase hypersensitivity and desensitization in type I mucopolysaccharidosis: a case report. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25(5):498-9.
55. Aranda C, Ensina LF, Nunes IC, Mallozi MC, et al. Diagnosis and management of infusion-related hypersensitivity reactions to enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: the role of desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(2):354-6.
56. White PH. Transition: a future promise for children and adolescents with special health needs and disabilities. *Rheum Dis Clin N Am*. 2002; 28(3):687-703.
57. De Cunto C. Transición en la atención médica, de la pediatría a la medicina del adulto. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(4):341-7.
58. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; Transition Clinical Report Authoring Group, et al. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics*. 2011; 128(1):182-200.
59. De Cunto CL, Eymann A, Britos MÁ, González F, et al. Adaptación transcultural del cuestionario de transición a la atención médica del adulto al castellano argentino *Arch Arg Pediatr*. 2017; 115(2):181-7.
60. Nice. Transition from children's to adult's services for young people using health or social care services. Guideline NG43. 2016. [Accessed on: April 1<sup>st</sup>, 2019]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng43>.
61. Pérez-López J, Ceberio-Hualde L, García Morillo JS, Grau-Junyent J, et al. Proceso de transición de la asistencia pediátrica a la adulta en pacientes con errores congénitos del metabolismo. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)* 2016; 147(11):506.e1-7.

# Trombocitopenia neonatal: Revisión.

## I. Definiciones, diagnóstico diferencial, causas, trombocitopenias inmunes

*Neonatal thrombocytopenia: A review. I. Definitions, differential diagnosis, causes, immune thrombocytopenia*

Dr. Hugo Donato<sup>a</sup>

### RESUMEN

La trombocitopenia, definida como recuento plaquetario inferior a  $100 \times 10^9/l$ , es un hallazgo muy frecuente en el período neonatal, que ocurre, en especial, en niños críticamente enfermos y en prematuros. Sus causas son múltiples: puede deberse tanto a enfermedades del niño como a otros factores involucrados en la interrelación niño-placenta-madre. En este primer artículo, se enumeran las causas de trombocitopenia; se plantea el enfoque diagnóstico frente a un neonato trombocitopénico y se describen detalladamente las distintas entidades correspondientes a trombocitopenias de etiología inmune. Se presentan los diferentes mecanismos causales y se revisan las distintas características de la trombocitopenia secundaria a trombocitopenia inmune materna y de la trombocitopenia neonatal aloinmune. Se describen las diversas estrategias terapéuticas disponibles para cada una de ellas, tanto para su manejo posnatal como para el prenatal. Se enfatiza sobre la gravedad de la enfermedad y las serias complicaciones y secuelas asociadas a la trombocitopenia neonatal aloinmune.

**Palabras clave:** trombocitopenia neonatal, trombocitopenia inmune, púrpura trombocitopénica, trombocitopenia neonatal aloinmune, transfusión de plaquetas.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e202>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e202>

a. Consultorios Privados de Hematología Infantil. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Hugo Donato:  
hcdonato@gmail.com

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 27-8-2020  
Aceptado: 30-10-2020

**Cómo citar:** Donato H. Trombocitopenia neonatal: Revisión. I. Definiciones, diagnóstico diferencial, causas, trombocitopenias inmunes. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e202-e214.

### GLOSARIO

IGIV: inmunoglobulina G intravenosa.

IPF: fracción de plaquetas inmaduras.

LES: lupus eritematoso sistémico.

TI: trombocitopenia inmune.

RP: recuento plaquetario.

TNAI: trombocitopenia neonatal aloinmune.

### INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia es un hallazgo muy frecuente en el período neonatal, que ocurre, en especial, en niños críticamente enfermos y en prematuros. Está presente en el 1-5 % de los recién nacidos al nacer.<sup>1-4</sup> Se observa en el 20-50 % de los neonatos críticamente enfermos.<sup>5,6</sup>

En un estudio prospectivo sobre 807 neonatos internados, se encontró trombocitopenia grave en el 20 % de ellos.<sup>6</sup> Otro estudio similar comunicó que la trombocitopenia era mucho más frecuente en los prematuros (el 18,2 %) que en los niños de término (el 0,8 %).<sup>7</sup> Se debe destacar que no hay relación directa entre la trombocitopenia grave y la aparición de hemorragias.<sup>8-13</sup> En un estudio observacional, se mostró sangrado solo en el 9 % de un grupo de neonatos gravemente trombocitopénicos.<sup>10</sup>

Dadas su alta ocurrencia y la gravedad de sus potenciales efectos, el nivel de plaquetas se debe evaluar no solo en todo niño con sangrado, sino también como control de rutina en todo neonato en estado crítico, así como en los neonatos sanos con algún antecedente familiar de trombocitopenia. Sus causas son múltiples: puede deberse tanto a enfermedades del niño como a otros factores involucrados en la interrelación niño-placenta-madre.

### DEFINICIONES

La definición actual de trombocitopenia, a cualquier edad, implica un recuento plaquetario (RP) inferior a  $100 \times 10^9/l$ .<sup>14</sup> Esta debe aplicarse también para los neonatos,



ya que distintos estudios han comunicado que un pequeño porcentaje (aproximadamente, el 4 %) de los recién nacidos normales presenta valores entre 100 y 150 x 10<sup>9</sup>/l.<sup>15-17</sup> Se considera grave cuando el RP es inferior a 50 x 10<sup>9</sup>/l, lo que ocurre en el 0,1-0,5 % de los casos.<sup>3,4,18</sup>

## CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las causas de trombocitopenia neonatal son múltiples y pueden clasificarse de distintas maneras. La más conveniente es según su mecanismo de producción, sea consecuencia de aumento de destrucción o de disminución de síntesis (Tabla 1).

TABLA 1. Causas de trombocitopenia

### POR DESTRUCCIÓN AUMENTADA

#### De causa inmune

Por autoanticuerpos (secundaria a patología materna):

Trombocitopenia inmune (TI)

Primaria

Asociada a

Lupus eritematoso sistémico

Infección por virus de la inmunodeficiencia humana

Drogas

Por aloanticuerpos

Trombocitopenia neonatal aloinmune

#### De causa no inmune

Infecciones intrauterinas

Hemangioma gigante

Hiperbilirrubinemia grave

Enfermedad hemolítica del recién nacido grave

Síndrome de policitemia-hiperviscosidad

Hiperesplenismo

Microangiopatía trombótica

Coagulación intravascular diseminada

Púrpura trombocitopénica trombótica

Síndrome urémico hemolítico atípico

### POR PRODUCCIÓN DISMINUIDA

#### Por ocupación o reemplazo medular

Leucemia congénita

Desorden mieloproliferativo transitorio

Osteopetrosis

Neuroblastoma

Histiocitosis de células de Langerhans

#### Por insuficiencia medular

Infecciones intrauterinas

Trombocitopenias hereditarias

Trombocitopenias amegacariocíticas

Trombocitopenia amegacariocítica congénita

Trombocitopenia amegacariocítica con ausencia de radio

Trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radio-cubital

Anemia de Fanconi

Otras insuficiencias medulares hereditarias

### POR MECANISMO MIXTO O DESCONOCIDO

Infecciones perinatales

Enterocolitis necrotizante

Infecciones intrauterinas

Trastornos respiratorios neonatales

Membrana hialina

Asfixia neonatal

Síndrome de aspiración neonatal

Retardo de crecimiento intrauterino

Enfermedades metabólicas hereditarias

Anomalías cromosómicas

Secundaria a enfermedades maternas

Hipertensión arterial

Hipertiroidismo

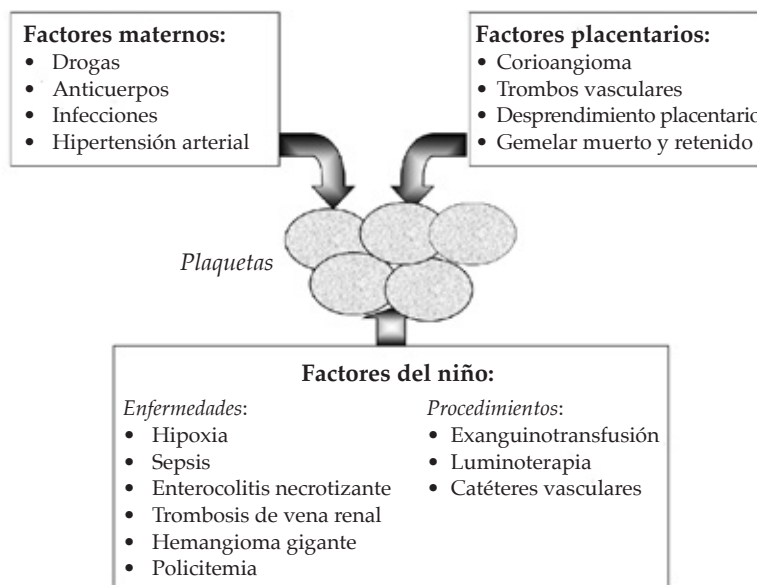
La evaluación diagnóstica de un recién nacido trombocitopénico se basa, fundamentalmente, en los antecedentes y en el estado clínico del niño. Como sucede con muchas otras patologías en este período de la vida, la trombocitopenia puede ser resultado no solo de enfermedades del niño, sino también de otros factores involucrados en la interrelación niño-placenta-madre (Figura 1). Por lo tanto, se debe considerar no solo la patología que pueda presentar el niño, sino también los procedimientos a que fue o es sometido, la influencia de patologías maternas (actuales o pasadas) y los antecedentes gestacionales y obstétricos que surjan del interrogatorio.

El primer aspecto para tener en cuenta debe ser siempre el estado clínico, ya que el enfoque va a ser radicalmente distinto si se trata de un niño en estado crítico que si se trata de un niño sano. Los diagnósticos más probables para considerar en cada caso se muestran en la

Tabla 2. Otro aspecto por evaluar es el momento de aparición de la trombocitopenia. Roberts y Murray han discriminado tres grupos, con sus causas más frecuentes: a) *Comienzo intrauterino*: trombocitopenias inmunes, infecciones intrauterinas, anomalías cromosómicas; b) *Comienzo temprano (menos de 72 h de vida)*: insuficiencia placentaria, asfixia perinatal, infecciones perinatales, trombocitopenias inmunes, coagulación intravascular diseminada; c) *Comienzo tardío (más de 72 h de vida)*: sepsis tardía, enterocolitis necrotizante, trombocitopenias amegacariocíticas, hemangioma gigante.<sup>19</sup>

Los estudios complementarios de laboratorio aportan pocos datos significativos en la evaluación inicial. El volumen plaquetario medio es un parámetro habitualmente útil para diferenciar entre trombocitopenias por aumento de destrucción o por defecto de síntesis.

FIGURA 1. Influencias de factores perinatales sobre las plaquetas



Fuente: elaboración propia.

TABLA 2. Causas más probables de trombocitopenia según el estado clínico

| Sano                               | Enfermo                              |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| Trombocitopenias inmunes           | Infecciones perinatales              |
| Trombocitopenias hereditarias      | Infecciones intrauterinas            |
| Trombocitopenias amegacariocíticas | Enterocolitis necrotizante           |
| Hemangioma gigante                 | Coagulación intravascular diseminada |
| Enfermedades maternas              | Trastornos respiratorios             |
| Otras                              | Otras                                |

Combinando este dato con el RP, Christensen et al. han propuesto, en los neonatos, el concepto de "masa plaquetaria" para una mejor indicación de la transfusión de plaquetas.<sup>20</sup> La fracción de plaquetas inmaduras (*immature platelet fraction; IPF*, por sus siglas en inglés) es una determinación incorporada a los modernos contadores celulares, muy útil para diferenciar entre defecto de síntesis y aumento de destrucción como mecanismos causantes de la trombocitopenia, y que, en los últimos años, ha confirmado su utilidad también en los neonatos.<sup>21-23</sup> Otros estudios quedan reservados fundamentalmente para confirmar algunos diagnósticos presuntivos, por ejemplo: determinación de antígeno plaquetario para trombocitopenia aloinmune, estudios cromosómicos para aneuploidías, estudios genéticos para trombocitopenias hereditarias o biopsia de médula ósea para trombocitopenias amegacariocíticas.

#### TROMBOCITOPENIAS DE CAUSA INMUNE

El pasaje transplacentario de anticuerpos de la madre al feto puede producir trombocitopenia transitoria en el recién nacido. Según el tipo de anticuerpo, se puede diferenciar entre los siguientes (*Figura 2*): a) Autoanticuerpos: están dirigidos contra un antígeno de las plaquetas maternas, y el niño es el sujeto pasivo de una enfermedad materna que produce trombocitopenia; b) Aloanticuerpos: están dirigidos contra un antígeno de las plaquetas fetales ausente en las plaquetas maternas, y el

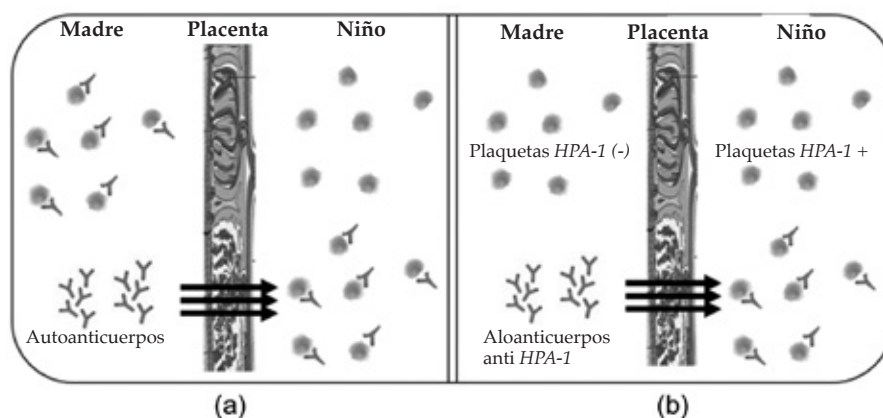
niño es el sujeto activo que sufre las consecuencias de la formación de anticuerpos estimulados por plaquetas en su madre sana.

#### Trombocitopenia por autoanticuerpos

La patología materna en la cual este trastorno ocurre con más frecuencia es la **trombocitopenia inmune primaria** (antes denominada púrpura trombocitopénica idiopática, cuyas siglas PTI fueron de uso extendido), pero puede potencialmente ocurrir en cualquier otra enfermedad autoinmune. La incidencia real de trombocitopenia en hijos de madres con TI aún no ha sido establecida con claridad, ya que, en los estudios publicados, oscila entre el 16 % y el 56 %.<sup>24-31</sup> Considerando que, en el recién nacido, un RP de  $50 \times 10^9/l$  ha sido definido como seguro, aun en niños enfermos y en prematuros, existe consenso mayoritario para considerar trombocitopenia grave un RP inferior a  $50 \times 10^9/l$ , situación que ocurre en el 8-11 % de los hijos de madres con TI.<sup>8,11,12,18,19,32</sup>

Este trastorno se produce tanto en hijos de madres con TI activa diagnosticada antes o durante el embarazo como en aquellas aparentemente curadas, ya sea por remisión espontánea o por esplenectomía (*Figura 3*). En este último caso, la explicación es que, en muchas oportunidades, si bien no se elimina el mecanismo básico por el cual se produce la reacción de autoinmunidad, el organismo logra alcanzar un estado de equilibrio entre destrucción y producción plaquetarias ("estado

FIGURA 2. Mecanismos causantes de trombocitopenias inmunes



(a) Los autoanticuerpos contra glicoproteínas de membrana plaquetaria (p. ej., IIb/IIIa) atraviesan la placenta y se unen a las plaquetas del feto; (b) Los anticuerpos contra algún antígeno plaquetario ausente en las plaquetas maternas (se pone como ejemplo el HPA-1), que existen naturalmente, atraviesan la placenta y se unen a las plaquetas del feto que son positivas para ese antígeno. Fuente: elaboración propia.

trombocitolítico compensado”), lo que permite que el RP se mantenga permanentemente dentro de límites normales, a pesar de la persistencia de autoanticuerpos antiplaquetarios circulantes.<sup>33,34</sup>

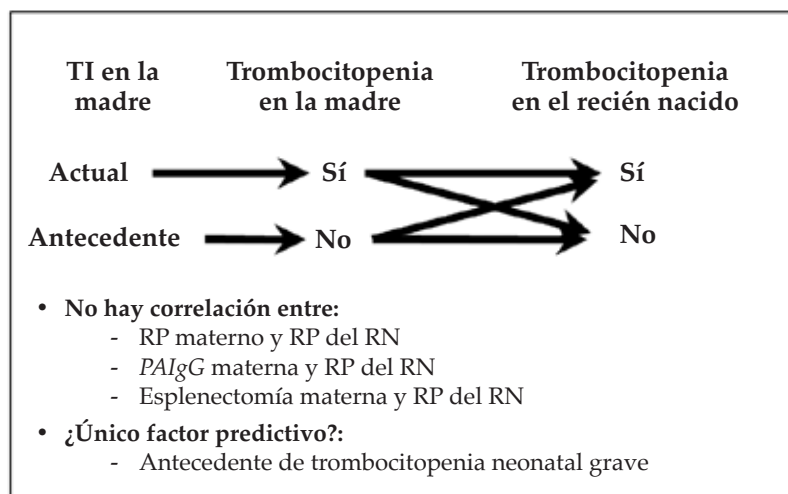
Por este motivo, el médico obstetra tratante debe jerarquizar el antecedente de TI en la madre, independientemente del tiempo transcurrido desde la aparente curación (se han observado recaídas hasta 22 años luego de la remisión), y alertar al neonatólogo. Es importante destacar que siempre se debe tener en cuenta este diagnóstico frente a un recién nacido con trombocitopenia, aun sin antecedente materno conocido, ya que, ocasionalmente, puede suceder que la TI materna solo se diagnostique después del nacimiento del niño trombocitopénico.<sup>35</sup> Numerosos estudios han tratado, sin mayor éxito, de definir algunas características de la enfermedad materna que

podrían predecir el RP que va a presentar el niño al nacer. No se ha encontrado correlación entre este y factores maternos tales como RP, nivel de anticuerpos o antecedente de esplenectomía.<sup>32,36,37</sup>

En un estudio retrospectivo, se dividió a las madres en dos grupos, según hubieran alcanzado durante el embarazo  $RP < 50 \times 10^9/l$  ( $n = 41$ ) o  $\geq 50 \times 10^9/l$  ( $n = 67$ ), y se observó que no existieron diferencias significativas entre los neonatos de ambos grupos en RP al nacer ( $192 \times 10^9/l$  vs.  $157 \times 10^9/l$ , respectivamente), RP más bajo alcanzado por el recién nacido ( $142 \times 10^9/l$  vs.  $143 \times 10^9/l$ , respectivamente) o cantidad de niños nacidos con  $RP < 142 \times 10^9/l$  (el 19,5 % vs. el 11,9 %, respectivamente).<sup>31</sup>

En la actualidad, se acepta que solo la historia previa de trombocitopenia neonatal grave en un hermano es un factor predictivo importante.<sup>38-42</sup>

FIGURA 3. Factores que influyen el recuento plaquetario en el hijo de una madre con trombocitopenia inmune



Tanto los hijos de una madre con TI activa, como los de una madre con el antecedente, pueden o no presentar trombocitopenia neonatal. Ni el recuento plaquetario materno, ni la cantidad de PAIgG asociada a la membrana plaquetaria, ni el antecedente de esplenectomía se correlacionan con la aparición o no de trombocitopenia. El único factor predictivo parece ser el antecedente de trombocitopenia grave en un hermano nacido previamente.

TABLA 3. Conductas terapéuticas en recién nacidos de madre con trombocitopenia inmune

**Manejo postnatal**

- Con recuento plaquetario  $> 30 \times 10^9/L$ :
  - Conducta expectante y control 1-2 veces por día, durante 7 días
- Con recuento plaquetario  $< 30 \times 10^9/L$ :
  - Inmunoglobulina G intravenosa: 1 g/kg/día por 1-2 días
  - Exsanguineotransfusión + transfusión de plaquetas irradiadas
  - Globulina anti-D (?)
  - Corticoides (?)

**Manejo prenatal**

- Detección de trombocitopenia en el feto (cordocentesis o venopuntura de cuero cabelludo)
- Inmunoglobulina G intravenosa a la madre a dosis muy elevadas

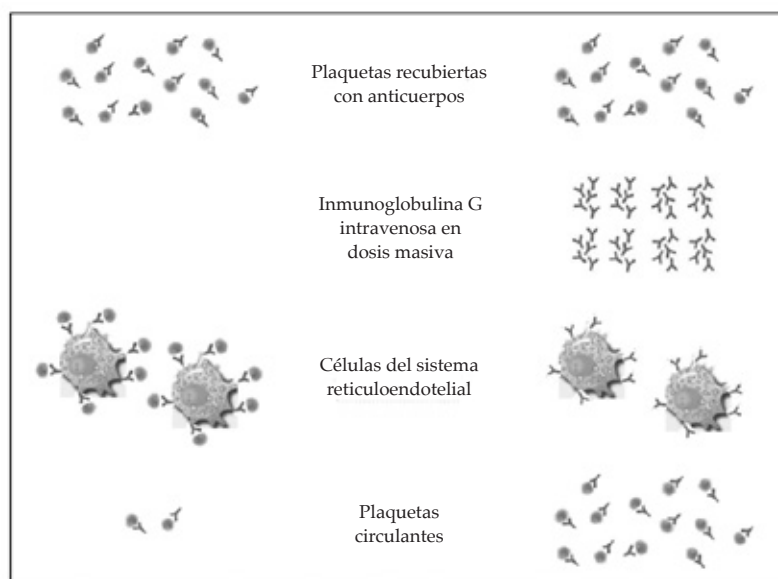
Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en esta patología, el nivel más bajo de RP, a veces, no ocurre en las primeras 24 horas, sino recién de 3 a 5 días después del nacimiento.<sup>31,33,39,43</sup> En una revisión sobre 119 embarazos de madres con TI, Weibert et al. observaron una incidencia del 10,1 % de  $RP < 50 \times 10^9/l$  en sangre de cordón, pero el seguimiento posterior de estos neonatos mostró que el 16,6 % de ellos habían alcanzado un  $RP < 50 \times 10^9/l$  en algún momento durante las primeras 2 semanas de vida.<sup>31</sup> Otros estudios han comunicado porcentajes mayores (del 24 % al 30 %) de trombocitopenia grave durante ese período.<sup>39,44</sup>

En los niños sintomáticos, las hemorragias habitualmente son de leves a moderadas. Las más comunes son petequias, hematomas, epistaxis, melena, hematuria, cefalohematoma, hemorragia umbilical y sangrado por sitios de punción. La ocurrencia de hemorragia grave (fundamentalmente, intracraneana) es baja. Si bien se han comunicado cifras de hasta el 4 %, <sup>25,27</sup> la mayoría de los autores coincide en que la incidencia es inferior al 1 %. <sup>18,29,31,38,45</sup> La trombocitopenia puede persistir hasta los 4 meses de vida, pero el riesgo de hemorragias disminuye casi totalmente después de las 2 semanas de vida.<sup>35</sup>

La decisión de tratar o no tratar al neonato trombocitopénico se basa en factores tales como el RP, las manifestaciones hemorrágicas y la eventual necesidad de tener que aplicar alguna práctica intervencionista.<sup>31</sup> Sin embargo, no existe, hasta la fecha, ninguna guía basada en la evidencia para indicar tratamiento en estos casos. La conducta más conveniente para adoptar se muestra en la *Tabla 3*. El tratamiento de elección, con inmunoglobulina G intravenosa (IGIV) sola o asociada a la transfusión de plaquetas, es exitoso en el 80-90 % de los casos.<sup>12,31,46-49</sup> Administrada en dosis masivas, por mecanismo de competición, lleva a un bloqueo de los receptores Fc de las células del sistema reticuloendotelial, lo que evita que las plaquetas recubiertas con anticuerpos puedan unirse a estas para ser destruidas (*Figura 4*). Si no hay disponibilidad de IGIV, se debe realizar exanguinotransfusión asociada a la transfusión de plaquetas.<sup>35,50</sup>

Los corticoides aún son citados por algunos pocos autores como opción terapéutica, pero no existe ninguna evidencia que haya confirmado su eficacia. La inmunoglobulina anti-D es ampliamente utilizada en el tratamiento de la TI infantil, ya que también actúa bloqueando los receptores, en este caso, por la captación masiva de hematíes recubiertos con anticuerpos anti-D.

FIGURA 4. Mecanismo de acción de la inmunoglobulina G intravenosa en el hijo de una madre con trombocitopenia inmune



La inmunoglobulina G administrada compete por los receptores Fc de las células del sistema reticuloendotelial con los anticuerpos adheridos a la membrana plaquetaria, lo que lleva a una saturación de estos receptores. Como consecuencia, disminuye la cantidad de plaquetas que son captadas por las células macrofágicas, por lo que se produce un aumento en la cantidad de plaquetas circulantes. Fuente: elaboración propia.

Se han publicado aislados casos de su uso exitoso en recién nacidos de madres con TI.<sup>51,52</sup> Dado que su administración se asocia con un grado de leve a moderado de hemólisis, en el neonato, no debe considerarse tratamiento de primera línea, sino solo como alternativa frente a la falta de disponibilidad o fracaso de las otras terapias.

También se han hecho intentos para intervenir prenatalmente. Los métodos de detección de trombocitopenia en el feto, si bien han dado resultados satisfactorios en algunos casos,<sup>53,54</sup> no han podido ser reproducidos por la mayoría de los autores. La elevada morbimortalidad de la cordocentesis (el 1 %), prácticamente igual al índice de mortalidad de la enfermedad, ha desalentado su uso rutinario, así como el elevado índice de falsos RP bajos obtenidos por venopuntura de cuero cabelludo.<sup>37,55-59</sup> Los intentos de tratar a la madre con dosis muy elevadas de IGIV antes del parto para mejorar la trombocitopenia fetal han arrojado resultados muy conflictivos, por lo que no es un tratamiento actualmente recomendado.<sup>37</sup>

La elección de la conducta obstétrica más adecuada para el nacimiento (por vía vaginal o cesárea electiva) es un tema conflictivo, y deben evaluarse los riesgos y beneficios tanto para el niño como para la madre. Considerando que casi no existen factores predictivos certeros para determinar el riesgo verdadero que tiene el niño de presentar trombocitopenia grave, y basándose en la baja mortalidad perinatal, la mayoría de los autores coinciden en que no existe evidencia de que la cesárea sea más segura para el recién nacido que la vía vaginal.<sup>38,49,60-62</sup> Sin embargo, como la mayor parte de la evidencia que sostiene esta conclusión proviene de estudios retrospectivos, este punto sigue siendo motivo de controversia, y habrá que esperar los resultados de eventuales estudios multicéntricos prospectivos para poder contestar definitivamente el interrogante.

También puede ocurrir trombocitopenia autoinmune en hijos de madres con **TI asociada a otras patologías maternas**.<sup>63</sup> En el *lupus eritematoso sistémico* (LES), es poco frecuente. En una revisión sobre 55 casos de madres con LES, Burrows y Kelton comunicaron que solo 8 niños (el 14,5 %) presentaron trombocitopenia y que fue leve (RP entre 50 y 150 x 10<sup>9</sup>/l) en todos los casos.<sup>18</sup> La trombocitopenia también puede constituir la manifestación inicial única del LES neonatal,<sup>64,65</sup> un síndrome caracterizado por bloqueo cardíaco congénito, lesiones cutáneas y trastornos hematológicos.<sup>66,67</sup>

En madres con *TI asociada a enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH), también se han descrito casos de recién nacidos trombocitopénicos.<sup>68</sup> En *TI asociada a medicamentos ingeridos por la madre* (quininas, sulfonamida, tiazidas, metildopa, ampicilina, cefalexina, meprobamato, etc.), puede ocurrir el nacimiento de neonatos trombocitopénicos, pero los casos verdaderamente confirmados son muy pocos.<sup>33,35,69,70</sup> El tratamiento para todas estas situaciones es el mismo que para la TI primaria.

### Trombocitopenia por aloanticuerpos

La **trombocitopenia neonatal aloinmune** (TNAI) es la causa más importante de trombocitopenia en los recién nacidos de término sanos. Su incidencia se estima en 1 cada 1000-2000 nacimientos, aunque podría ser mayor.<sup>2,3,18,71-76</sup> Se observa en el 40-50 % de los primogénitos.<sup>73,77-79</sup> Se produce por un mecanismo inmunológico de incompatibilidad entre los antígenos plaquetarios maternos y fetales, en forma similar a lo que ocurre con los antígenos eritrocitarios en la enfermedad hemolítica por incompatibilidad de grupo sanguíneo: la madre expuesta a un antígeno de superficie plaquetario que ella no posee desarrolla anticuerpos contra este, los cuales atraviesan la placenta y causan destrucción de las plaquetas fetales que expresan dicho antígeno.<sup>80-84</sup> También se ha descrito que, en algunos casos, puede coexistir supresión de la megacariocitopoyesis.<sup>85-87</sup>

Los resultados de un estudio noruego de pesquisa han demostrado que la sensibilización materna ocurre en la enorme mayoría de los casos durante el parto o inmediatamente después de este.<sup>88</sup> Cualquier antígeno plaquetario puede estar involucrado en este trastorno, pero el antígeno plaquetario humano 1a (*HPA-1a* por las siglas en inglés de *human platelet antigen 1a*), presente en más del 90 % de la población, es responsable de la mayoría de los casos, seguido por *HPA-3* y *HPA-5*.<sup>37,73,89-91</sup> En las mujeres *HPA-1a* negativas, la capacidad de desarrollar inmunización está asociada, principalmente, con el antígeno leucocitario humano (HLA) DRB3\*0101.

En la presentación típica, es un niño de moderado a gravemente trombocitopénico, con sangrado cutáneo y/o por otros sitios, sin otra sintomatología, nacido de madre sana, sin trombocitopenia ni antecedentes de esta, de parto sin complicaciones. Las manifestaciones clínicas son, en general, más precoces y más graves que las observadas en la trombocitopenia por

autoanticuerpos.<sup>35</sup> El RP suele estar por debajo de  $30 \times 10^9/L$ . Las hemorragias pueden presentarse en cualquier localización, pero la incidencia de hemorragia intracraneana es elevada: sucede en el 10-30 % de los niños afectados.<sup>73,84,90,92-96</sup> Se estima que la mitad de estas ocurren intrauterinamente, lo que puede producir algunas veces porencefalia o hidrocefalia.<sup>73,92,96-99</sup> La morbimortalidad es alta; se han comunicado porcentajes de mortalidad del 12 % al 14 % sin tratamiento.<sup>77</sup> El 25 % de los niños con sangrado intracraneano queda con secuelas neurológicas importantes,<sup>90,94,95,99,100</sup> aunque parece que el pronóstico es mejor en los niños que han recibido tratamiento prenatal intensivo.<sup>101,102</sup> La determinación del nivel de anticuerpo en sangre materna en el tercer trimestre parece ser un indicador de gravedad de la enfermedad.<sup>103</sup>

Los cuadros clínicamente más graves se deben al antígeno *HPA-1a*. Las explicaciones posibles para esta observación son varias, pero la más factible parece ser aquella que se relaciona con la ubicación del antígeno dentro del complejo plaquetario GPIIb/IIIa.<sup>37</sup> Se ha postulado que esta localización permitiría lo siguiente: a) al ser la glicoproteína plaquetaria más abundante, la sensibilización por aloanticuerpos causaría destrucción más intensa; b) al ser el sitio de unión del fibrinógeno a las plaquetas, podría producir disminución de la capacidad agregante de las plaquetas; c) al existir en el endotelio vascular una glicoproteína similar a la IIIa, los aloanticuerpos podrían unirse a esta y producir daño endotelial.

Debido a la gravedad de la enfermedad, el diagnóstico de certeza debe ser realizado en el menor tiempo posible para determinar rápidamente la conducta terapéutica más adecuada.<sup>91,96,104,105</sup> La confirmación requiere identificación, por genotipificación, de

incompatibilidad de antígenos plaquetarios y la identificación del aloanticuerpo en la madre y/o el niño.<sup>91,105</sup> Distintos métodos están siendo evaluados para determinar cuáles son los más precisos.<sup>91,106,107</sup> Dado que los resultados demoran no menos de 2 a 3 días, se justifica comenzar el tratamiento en forma empírica si la sospecha es fuerte.<sup>106,107</sup> Las opciones terapéuticas se muestran en la *Tabla 4*. La transfusión de plaquetas maternas, o antígeno-compatibles, lavadas e irradiadas, es de elección, ya que carecen del antígeno plaquetario involucrado.<sup>37,90,91,104,105,108-114</sup> Además, es una muy buena opción para realizar una prueba terapéutica cuando no hay posibilidad de confirmar el diagnóstico, ya que, en este caso, las plaquetas transfundidas no son destruidas en la circulación, lo que permite que el niño mantenga un RP seguro.<sup>109,115-117</sup> La transfusión con plaquetas de banco, asociada o no a IGIV, es relativamente efectiva, ya que existe una probabilidad mayor del 90 % de administrar plaquetas positivas para el antígeno responsable, pero permite alcanzar respuestas parciales y de corta duración que pueden ser útiles en algunos casos.<sup>90,91,104,105,112-114,118,119</sup>

Recientemente, un grupo de trabajo ha propuesto, para la indicación de transfusión de plaquetas, un algoritmo basado en el RP y la presencia o no de hemorragias, pero aún no ha sido validado en estudios prospectivos.<sup>120</sup> En caso de no poder disponer de concentrados plaquetarios, una opción es la IGIV,<sup>119,121</sup> que actúa por el mismo mecanismo descrito para la trombocitopenia autoinmune. Los corticoides no se han mostrado efectivos.<sup>77,122</sup> Estudios con distintos anticuerpos monoclonales anti antígenos plaquetarios han comunicado resultados promisorios, pero la factibilidad de su utilización

TABLA 4. Conductas terapéuticas en niños con trombocitopenia neonatal aloinmune

#### Manejo postnatal

- Con recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/L$ :
  - Conducta expectante y control 1-2 veces por día, durante 7 días
- Con recuento plaquetario  $< 50 \times 10^9/L$ :
  - Transfusión de plaquetas maternas, o compatibles, lavadas e irradiadas
  - Transfusión de plaquetas de banco, asociada o no a inmunoglobulina G intravenosa
  - Inmunoglobulina G intravenosa: 1 g/kg/día por 1-2 días
  - Anticuerpos monoclonales anti-antígenos plaquetarios (?)

#### Manejo prenatal

- Determinación de recuento plaquetario seriado en el feto por cordocentesis
- Transfusión intrauterina de plaquetas maternas, o compatibles, si el recuento plaquetario es  $< 50 \times 10^9/L$
- Inmunoglobulina G intravenosa a la madre (1 g/kg/semana)
- Prednisona (1 g/kg/día) a la madre, asociada a la inmunoglobulina G intravenosa
- Anticuerpos monoclonales anti-antígenos plaquetarios (?)

TABLA 5. Resumen de los aspectos más importantes de la trombocitopenia neonatal aloinmune

- Se trata de una enfermedad grave que produce secuelas neurológicas importantes con frecuencia.
- Habitualmente la enfermedad se manifiesta en cada nacimiento de un niño portador del antígeno.
- El diagnóstico debe ser realizado rápidamente para determinar la conducta a seguir.
- En caso de tener un diagnóstico presuntivo y no poder confirmarlo, se justifica comenzar el tratamiento en forma empírica.
- La aloimmunización más frecuente es al antígeno HPA-1a.
- Las mujeres HPA-1a negativas, HLA DRB3\*0101 positivas, constituyen el grupo de alto riesgo que debe ser derivado para diagnóstico y seguimiento prenatal.
- La gravedad del daño cerebral justifica el diagnóstico y tratamiento prenatal en madres de alto riesgo.
- El feto trombocitopénico puede beneficiarse de transfusión intrauterina de plaquetas.
- El feto trombocitopénico debería nacer por cesárea.

en la práctica diaria aún está siendo evaluada.<sup>123-127</sup> Debido a la gravedad de la enfermedad, la mayoría de los autores recomienda el nacimiento por cesárea.<sup>84,128,129</sup>

Una vez que un niño ha padecido TNAI, el riesgo de que los hijos posteriores también la padezcan es mayor del 50 % si el padre es heterocigota y casi del 100 % si es homocigota.<sup>89,130-132</sup> Por tal motivo, se han propuesto varias intervenciones prenatales para evitar la trombocitopenia grave en el recién nacido que ya ha tenido un hermano afectado. La transfusión intrauterina de plaquetas maternas es útil, pero conlleva un riesgo de pérdida fetal del 1,3 % por transfusión, por lo que la acumulación de transfusiones por la administración semanal lleva el riesgo total al 8,3 %, lo que limita en gran medida su utilidad.<sup>87,133-137</sup>

La administración de dosis semanales de IGIV a la madre, asociada o no a corticoides, se considera, en la actualidad, el tratamiento de elección.<sup>112,134-136,138-146</sup> Está en estudio la aplicación inmediatamente posterior al parto de anticuerpos monoclonales *anti-HPA-1a* para evitar la sensibilización materna.<sup>124,127</sup> También se han propuesto distintos sistemas para determinar grupos de riesgo que permitan definir una conducta prenatal personalizada para cada caso.<sup>135,136,147,148</sup> En la *Tabla 5*, se remarcan los aspectos más importantes para tener en cuenta en esta patología. ■

## REFERENCIAS

1. Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C, Tissot C, et al. Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5.194 fetal blood samplings. *Blood*. 1994; 84(6):1851-6.
2. Uhrynowska M, Maslanka K, Zupanska B. Neonatal thrombocytopenia: incidence, serological and clinical observations. *Am J Perinatol*. 1997; 14(7):415-8.
3. Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, Schlegel N, et al. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospective study. Immune Thrombocytopenia Working Group. *Blood*. 1997; 89(12):4402-6.
4. Sainio S, Jarvenpaa AL, Renlund M, Riikonen S, et al. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2000; 95(3):441-6.
5. Mehta P, Vasa R, Neumann L, Karpatkin M. Thrombocytopenia in the high-risk infant. *J Pediatr*. 1980; 97(5):791-4.
6. Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, et al. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr*. 1986; 108(5 Pt 1):749-55.
7. Oren H, Irken G, Oren B, Olgun N, et al. Assessment of clinical impact and predisposing factors for neonatal thrombocytopenia. *Indian J Pediatr*. 1994; 61(5):551-8.
8. Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr*. 1993; 123(2):285-91.
9. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics*. 2009; 124(6):e1095-100.
10. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics*. 2009; 124(5):e826-34.
11. Von Lindern JS, Van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2011; 11:16.
12. Von Lindern JS, Hulzebos C, Bos A, Brand A, et al. Thrombocytopenia and intraventricular haemorrhage in very premature infants: a tale of two cities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97(5):F348-52.
13. Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K, Van der Bom JG, et al. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol*. 2014; 7(3):387-95.
14. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11):2386-93.
15. Ablin AR, Kushner JH, Murphy A, Zippin C. Platelet enumeration in the neonatal period. *Pediatrics*. 1961; 28:822-4.
16. Abali AJ, Puaopondh Y, Desposito F. Platelet counts in thriving premature infants. *Pediatrics*. 1968; 42(4):685-9.
17. Sell EJ, Corrigan JJ Jr. Platelet counts, fibrinogen concentration, and factor V and factor VIII levels in healthy infants according to gestational age. *J Pediatr*. 1973; 82(6):1028-32.
18. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1993;



- 329(20):1463-6.
19. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88(5):F359-64.
  20. Christensen RD, Paul DA, Sola-Visner MC, Baer VL. Improving platelet transfusion practices in the neonatal intensive care unit. *Transfusion.* 2008; 48(11):2281-4.
  21. Cremer M, Weimann A, Szekessy D, Hammer H, et al. Low immature platelet fraction suggests decreased megakaryopoiesis in neonates with sepsis or necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2013; 33(8):622-6.
  22. Kulshrestha M, Sola-Visner M, Widness JA, Veng-Pedersen P, et al. Mathematical model of platelet turnover in thrombocytopenic and nonthrombocytopenic preterm neonates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 308(1):H68-73.
  23. Cremer M, Sallmon H, Kling PJ, Bührer C, et al. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21(1):10-8.
  24. Cines DB, Dusak B, Tomaski A, Mennuti M, et al. Immune thrombocytopenia and pregnancy. *N Engl J Med.* 1982; 306(14):826-31.
  25. Cook RL, Miller RC, Katz VL, Cefalo RC. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a reappraisal of management. *Obstet Gynecol.* 1991; 78(4):578-83.
  26. Wanachiwanawin W, Chansung K, Visudhiphan S, Piankijagum A. Outcomes of pregnancy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Med Assoc Thai.* 1992; 75(10):584-90.
  27. Hwa HL, Chen RJ, Chen YC, Wang TR, et al. Maternal and fetal outcome of pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura: retrospective analysis of 25 pregnancies. *J Formos Med Assoc.* 1993; 92(11):957-61.
  28. Al-Mofada SM, Osman ME, Kides E, al-Momen AK, et al. Risk of thrombocytopenia in the infants of mothers with idiopathic thrombocytopenia. *Am J Perinatol.* 1994; 11(6):423-6.
  29. Sharon R, Tatarsky I. Low fetal morbidity in pregnancy associated with acute and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 1994; 46(2):87-90.
  30. Sainio S, Jouts L, Jarvenpaa AL, Kekomaki R, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998; 77(3):272-7.
  31. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, et al. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003; 102(13):4306-11.
  32. Samuels P, Bussel JB, Braitman LE, Tomaski A, et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1990; 323(4):229-35.
  33. Karpatkin M, Porges RF, Karpatkin S. Platelet counts in infants of women with autoimmune thrombocytopenia. Effect of steroid administration to the mother. *N Engl J Med.* 1981; 305(16):936-9.
  34. Tchernia G, Morel-Kopp MC, Yvart J, Kaplan C. Neonatal thrombocytopenia and hidden maternal autoimmunity. *Br J Haematol.* 1993; 84(3):457-63.
  35. Oski FA, Naiman JW. Problemas Hematológicos en el Recién Nacido. Buenos Aires: Panamericana; 1982. Págs.188-237.
  36. Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am Obstet Gynecol.* 1990; 163(4 Pt 1):1147-50.
  37. Burrows RF, Kelton JG. Perinatal thrombocytopenia. *Clin Perinatol.* 1995; 22(3):779-801.
  38. Valat AS, Caulier MT, Devos P, Rugeri L, et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1998; 103(2):397-401.
  39. Van der Lugt NM, Van Kampen A, Walther FJ, Brand A, et al. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang.* 2013; 105(3):236-43.
  40. Kawaguchi K, Matsubara K, Takafuta T, Shinzato I, et al. Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2014; 9(5):570-6.
  41. Hachisuga K, Hidaka N, Fujita Y, Fukushima K, et al. Can we predict neonatal thrombocytopenia in offspring of women with idiopathic thrombocytopenic purpura? *Blood Res.* 2014; 49(4):259-64.
  42. Karakurt N, Uslu I, Albayrak C, Tomak L, et al. Neonates born to mothers with immune thrombocytopenia: 11 years experience of a single academic center. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018; 29(6):546-50.
  43. Kelton JG. Management of the pregnant patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 1983; 99(6):796-800.
  44. Ozkan H, Cetinkaya MC, Koksall N, Ali R, et al. Neonatal outcomes of pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Perinatol.* 2010; 30(1):38-44.
  45. Bussel JB, Druzin ML, Cines DB, Samuels P. Thrombocytopenia in pregnancy. *Lancet.* 1991; 337(8735):251.
  46. Chirico G, Duse M, Ugazio AG, Rondini G. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for passive immune thrombocytopenia in the neonate. *J Pediatr.* 1983; 103(4):654-5.
  47. Ballin A, Andrew M, Ling E, Perlman M, et al. High dose intravenous gamma-globulin therapy for neonatal autoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr.* 1988; 112(5):789-92.
  48. Kelton JG. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood Rev.* 2002; 16(1):43-6.
  49. British Committee for Standard in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003; 120(4):574-96.
  50. Pearson HA, McIntosh S. Neonatal thrombocytopenia. *Clin Haematol.* 1978; 7(1):111-22.
  51. Di Maria H, Parnet Mathieu F, Rio di Maria D, Maigret P, et al. Treatment of a positive Rhesus D neonate born of a mother with idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D immunoglobulins (Rh O). *Arch Fr Pediatr.* 1990; 47(2):125-7.
  52. Gaedicke G, Cremer M, Meyer O, Salama A. A therapy-refractory neonatal auto-immune thrombocytopenia treated with anti-D. *Eur J Pediatr.* 2004; 163(3):183-4.
  53. Ayromlooi J. A new approach to the management of immunologic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 130(2):235-6.
  54. Andrew M, Kelton J. Neonatal thrombocytopenia. *Clin Perinatol.* 1984; 11(2):359-91.
  55. Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr, Cotton DB, Wasserstrum N, et al. Percutaneous umbilical cord blood sampling in the evaluation of fetal platelet counts in pregnant patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol.* 1988; 72(3 Pt 1):346-50.
  56. Scioscia AL, Grannum PA, Copel JA, Hobbins JC. The use of percutaneous umbilical blood sampling in immune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159(5):1066-8.
  57. Christiaens GCML, Helmerhorst FM. Validity of intrapartum diagnosis of fetal thrombocytopenia. *Am J*

- Obstet Gynecol.* 1987; 157(4 Pt 1):864-5.
58. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A. High-dose IgG treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blut.* 1989; 59(1):145-6.
  59. Berry SM, Leonardi MR, Wolfe HM, Dombrowski MP, et al. Maternal thrombocytopenia. Predicting neonatal thrombocytopenia with cordocentesis. *J Reprod Med.* 1997; 42(2):276-80.
  60. Murray JM, Harris RE. The management of pregnant patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 126(4):449-51.
  61. Silver RM, Branch DW, Scott JR. Maternal thrombocytopenia in pregnancy: time for a reassessment. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173(2):479-82.
  62. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risk for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv.* 1993; 48(12):781-8.
  63. Vazquez L, Donato H. Trastornos hematológicos secundarios a patología materna. En Donato H, Rapetti MC (eds.). *Hematología Neonatal.* Buenos Aires: Fundasap; 2007. Págs.309-36.
  64. Watson R, Kang JE, May M, Kickler T, et al. Thrombocytopenia in the neonatal lupus syndrome. *Arch Dermatol.* 1988; 124(4):560-3.
  65. Su CT, Huang CB, Chung MY. Neonatal lupus erythematosus in association with anti-RNP antibody: a case report. *Am J Perinatol.* 2001; 18(8):421-6.
  66. Provost T, Watson R, Gammon W, Radowsky M, et al. The neonatal lupus syndrome associated with U(1)RNP (nRNP) antibodies. *N Engl J Med.* 1987; 316(18):1135-8.
  67. Provost T, Watson R, Gaither K, Harley J. The neonatal lupus erythematosus syndrome. *J Rheumatol.* 1987; 14(Suppl 13):199-205.
  68. Glantz J, Roberts D. Pregnancy complicated by thrombocytopenia secondary to human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol.* 1994; 83(5 Pt 2):825-7.
  69. DeVauz LO, Lahey ME, Mauer AM. Neonatal and maternal thrombocytopenic purpura due to quinine. *Pediatrics.* 1957; 19(1):84-7.
  70. Shulman NR. Immunoreactions involving platelets. I. A steric and kinetic model for formation of a complex from a human antibody, quinidine as a haptene, and platelets; and for fixation of complement by the complex. *J Exp Med.* 1958; 107(5):665-90.
  71. Mueller-Eckhardt C, Becker T, Weisheit M, Witz C, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to fetomaternal Zwb incompatibility. *Vox Sang.* 1986; 50(2):94-6.
  72. Blanchette VS, Peters MA, Pegg-Feige K. Alloimmune thrombocytopenia. Review from a neonatal intensive care unit. *Curr Stud Hematol Blood Transfus.* 1986; 52:87-96.
  73. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, et al. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet.* 1989; 1(8634):363-6.
  74. Burrows RE, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med.* 1988; 319(3):142-5.
  75. Blanchette VS, Chen L, De Friedberg ZS, Hogan VA, et al. Alloimmunization to the PIA1 platelet antigen: results of a prospective study. *Br J Haematol.* 1990; 74(2):209-15.
  76. Taaning E, Skibsted L. The frequency of platelet alloantibodies in pregnant women and the occurrence and management of neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol Surv.* 1990; 45(8):521-5.
  77. Pearson HA, Shulman NR, Marder VJ, Cone TE Jr. Isoimmune neonatal thrombocytopenic purpura. Clinical and therapeutic considerations. *Blood.* 1964; 23:154-77.
  78. Shulman NR, Marder VJ, Hiller MC, Collier EM. Platelet and leukocyte isoantigens and their antibodies: serologic, physiologic and clinical studies. *Prog Hematol.* 1964; 4:222-304.
  79. Reznikoff-Etievant MF. Management of alloimmune neonatal and antenatal thrombocytopenia. *Vox Sang.* 1988; 55(4):193-201.
  80. Harrington WJ, Sprague CC, Minnich V, Moore CV, et al. Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 1953; 38(3):433-69.
  81. Von dem Borne AE, Von Reisz E, Verheught FW, Ten Cate JW, et al. Baka, a new platelet-specific antigen involved in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang.* 1980; 39(2):113-20.
  82. Von dem Borne AEG, Van Leerwen EF, Von Riesz LE, Van Boxtel CJ, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Detection and characterization of the responsible antibodies by the platelet immunofluorescence test. *Blood.* 1981; 57(4):649-56.
  83. Mueller-Eckhardt C, Marks HJ, Baur MP, Mueller-Eckhardt G. Immunogenetic studies of the platelet-specific antigen PIA<sup>1</sup>(Zw(a)). *Immunobiology.* 1982; 160(5):375-81.
  84. De Alarcón P. Newborn platelet disorders. En: De Alarcón P, Werner E (eds.). *Neonatal Hematology.* Cambridge: Cambridge University Press; 2005. Págs.187-253.
  85. Evans DI. Immune amegakaryocytic thrombocytopenia of the newborn: association with anti-HLA-A2. *J Clin Pathol.* 1987; 40(3):258-61.
  86. Bizzaro N, Dianese G. Neonatal alloimmune amegakaryocytosis: case report. *Vox Sang.* 1988; 54(2):112-4.
  87. Warwick RM, Vaughan J, Murray N, Lubenko A, et al. In vitro culture of colony forming unit-megakaryocyte (CFU-MK) in fetal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1994; 88(4):874-7.
  88. Skogen B, Husebekk A, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J. Neonatal alloimmune thrombocytopenia is not what it was. A lesson learned from a large prospective screening and intervention program. *Scand J Immunol.* 2009; 70(6):531-4.
  89. Homans A. Thrombocytopenia in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 1996; 43(3):737-56.
  90. Bussell J. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(suppl 1):253-7.
  91. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol.* 2013; 161(1):3-14.
  92. Deaver JE, Leppert PC, Zaroulis CG. Neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Perinatol.* 1986; 3(2):127-31.
  93. Blanchette VS. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: a clinical perspective. *Curr Stud Hematol Blood Transfus.* 1988; 54:112-26.
  94. Ghevaert C, Campbell K, Walton J, Smith GA, et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion.* 2007; 47(5):901-10.
  95. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, Golebiowska E, et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood.* 2007; 110(3):833-9.
  96. Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L, Lopriore E, et al. Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Pediatrics.* 2014; 133(4):715-21.
  97. Zalneraitis EL, Young RSK, Krishnamoorthy KS. Intracranial hemorrhage in utero as a complication of

- isoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr*. 1979; 95(4):611-4.
98. Blanchette VS, McFarland JG, Freedman J. 426: Very early thrombocytopenia in neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(1):414.
  99. Bonacossa IA, Jocelyn LJ. Alloimmune thrombocytopenia of the newborn: neurodevelopmental sequelae. *Am J Perinatol*. 1996; 13(4):211-5.
  100. Mao CY, Guo JW, Chituwo BM. Intraventricular haemorrhage and its prognosis, prevention and treatment in term infants. *J Trop Pediatr*. 1999; 45(4):237-40.
  101. Bussel JB, Tanli S, Peterson HC. Favorable neurological outcome in 7 cases of perinatal intracranial hemorrhage due to immune thrombocytopenia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1991; 13(2):156-9.
  102. Sharif U, Kuban A. Prenatal intracranial hemorrhage and neurologic complications in alloimmune thrombocytopenia. *J Child Neurol*. 2001; 16(11):838-42.
  103. Kjaer M, Bertrand G, Backchoul T, Massey E, et al. Maternal HPA-1a antibody level in predicting the severity of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Vox Sang*. 2019; 114(1):79-94.
  104. Bussel JB, Sola-Visner M. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Semin Perinatol*. 2009; 33(1):35-42.
  105. Carr R, Kelly AM, Williamson LM. Neonatal thrombocytopenia and platelet transfusion – A UK perspective. *Neonatology*. 2015; 107(1):1-7.
  106. Kaplan C, Ni H, Freedman J. Alloimmune thrombocytopenia. En Michelson AD (eds.). *Platelets*. 3<sup>rd</sup> ed. San Diego, USA: Elsevier/Academic Press; 2013. Págs. 953-70.
  107. Zdravic D, Yougbare I, Vadasz B, Li C, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonat Med*. 2016; 21(1):19-27.
  108. Adner MM, Fisch GB, Starobin GS, Aster RH. Use of “compatible” platelet transfusions in treatment of congenital isoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1969; 280(5):244-7.
  109. Vain NE, Bedros AA. Treatment of isoimmune thrombocytopenia of the newborn with transfusion of maternal platelets. *Pediatrics*. 1979; 63(1):107-9.
  110. Bertrand G, Kaplan C. How do we treat fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia? *Transfusion*. 2014; 54(7):1698-703.
  111. Lucas GF, Bendukidize N. HPA-1a(-), 5b(-) platelets for use in neonatal alloimmune thrombocytopenia – from “Cinderella” product to standard component. *Transfus Med*. 2014; 24(2):127-9.
  112. Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10(8):729-37.
  113. Winkelhorst D, Oostweegel M, Porcelijn L, Niddelburg RA, et al. Treatment and outcomes of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a nationwide cohort study in newly detected cases. *Br J Haematol*. 2019; 184(6):1026-9.
  114. Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussel J, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol*. 2019; 185(3):549-62.
  115. McIntosh S, O'Brien RT, Schwartz AD, Pearson HA. Neonatal isoimmune purpura: response to platelet infusion. *J Pediatr*. 1973; 82(6):1020-7.
  116. Galea P, Patrick MJ, Goel KM. Isoimmune neonatal thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child*. 1981; 56(2):112-5.
  117. Katz J, Hodder FS, Aster RS, Bennetts GA, et al. Neonatal isoimmune thrombocytopenia: the natural course and management and the detection of maternal antibody. *Clin Pediatr (Phila)*. 1984; 23(3):159-62.
  118. Espinoza JP, Caradeux J, Norwitz ER, Illanes SE. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Rev Obstet Gynecol*. 2013; 6(1):e15-21.
  119. Bakchoul T, Bassler D, Heckmann M, Thiele T, et al. Management of infants born with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia: the role of platelet transfusions and intravenous immunoglobulin. *Transfusion*. 2014; 54(3):640-5.
  120. Bertrand G, Blouin L, Boehlen F, Levine E, et al. Management of neonatal thrombocytopenia in a context of maternal antiplatelet alloimmunization: Expert opinion of the French-speaking working group. *Arch Pediatr*. 2019; 26(3):191-7.
  121. Sidiropoulos D, Straume B. The treatment of neonatal isoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin (IgG i.v.). *Blut*. 1984; 48(6):383-6.
  122. Bassler D, Greinacher A, Okascharoen C, Klenner A, et al. A systematic review and survey of the management of unexpected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2008; 48(1):92-8.
  123. Tiller H, Kamphuis MM, Flodmark O, Papadogiannakis N, et al. Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry. *BMJ Open*. 2013; 3(3):e002490.
  124. Ghevaert C, Herbert N, Hawkins L, Grehab N, et al. Recombinant HPA-1a antibody therapy for treatment of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: proof of principle in human volunteers. *Blood*. 2013; 122(3):313-20.
  125. Bakchoul T, Greinacher A, Sachs UJ, Krautwurst A, et al. Inhibition of HPA-1a alloantibody-mediated platelet destruction by a deglycosylated anti-HPA-1a monoclonal antibody in mice: toward targeted treatment of fetal-alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2013; 122(3):321-7.
  126. Salomon O, Rosenberg N. Predicting risk severity and response of fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2013; 162(3):304-12.
  127. Eksteen M, Tiller H, Averina M, Heide G, et al. Characterization of a human platelet antigen-1a-specific monoclonal antibody derive from a B cell from a woman alloimmunized in pregnancy. *J Immunol*. 2015; 194(12):5751-60.
  128. Mennuti M, Schwarz RH, Gill F. Obstetric management of isoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*. 1974; 118(4):565-6.
  129. Sitarz A, Driscoll JM, Wolff JA. Management of isoimmune neonatal thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*. 1976; 124(1):39-42.
  130. Kaplan C, Morel-Kopp MC, Clemenceau S, Daffos F, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: current trends in diagnosis and therapy. *Transfus Med*. 1992; 2(4):265-71.
  131. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society of Haematology. *Br J Haematol*. 1996; 95(1):21-6.
  132. Bussel J, Kaplan C. The fetal and neonatal consequences of maternal alloimmune thrombocytopenia. *Baillieres Clin Haematol*. 1998; 11(2):391-408.
  133. Murphy MF, Pullon HW, Metcalfe P, Chapman JF, et al. Management of fetal alloimmune thrombocytopenia by weekly in utero platelet transfusions. *Vox Sang*. 1990; 58(1):45-9.
  134. Murphy MF, Waters AH, Doughty HA, Hambley H, et

- al. Antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: report of 15 affected pregnancies. *Transfus Med.* 1994; 4(4):281-92.
135. Kanhai HH, Porcelijn L, Van Zoeren D, Klumper F, et al. Antenatal care in pregnancies at risk of alloimmune thrombocytopenia: report of 19 cases in 16 families. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 68(1-2):67-73.
136. Sainio S, Teramo K, Kekomäki R. Prenatal treatment of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med.* 1999; 9(4):321-30.
137. Overton TG, Duncan KR, Jolly M, Letsky E, et al. Serial aggressive platelet transfusion for fetal alloimmune thrombocytopenia: platelet dynamics and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(4):826-31.
138. Kroll H, Kiefel V, Giers G, Bald R, et al. Maternal intravenous immunoglobulin treatment does not prevent intracranial hemorrhage in fetal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med.* 1994; 4(4):293-6.
139. Bussel JB, Berkowitz R, McFarland JM, Lynch L, et al. Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1988; 319(21):1374-8.
140. Mir N, Samson D, House MJ, Kovar IZ. Failure of antenatal high-dose immunoglobulin to improve fetal platelet count in neonatal allo-immune thrombocytopenia. *Vox Sang.* 1988; 55(3):188-9.
141. Nicolini U, Tannirandon Y, González P, Fisk NM, et al. Continuing controversy in alloimmune thrombocytopenia: Fetal hyperimmunoglobulinemia fails to prevent thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163(4 Pt 1):1144-6.
142. Kaplan C, Murphy MF, Kroll H, Waters AH. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: antenatal therapy with IVIG and steroids – more questions than answers. European Working Group of FMAIT. *Br J Haematol.* 1998; 100(1):62-5.
143. Lynch L, Bussel JB, McFarland JG, Chitkara U, et al. Antenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol.* 1992; 80(1):67-71.
144. Spencer JA, Burrows RF. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *Aust NZ J Obstet Gynecol.* 2001; 41(1):45-55.
145. Bertrand G, Drame M, Martageix C, Kaplan C. Prediction of the fetal status in noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117(11):3209-13.
146. Winkelhorst D, Murphy M, Greinacher A, Shehata T, et al. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood.* 2017; 129(11):1538-47.
147. Dickinson JE, Marshall LR, Phillips JM, Barr AL. Antenatal diagnosis and management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Perinatol.* 1995; 12(5):333-5.
148. Blanchette VS, Johnson J, Rand M. The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* 2000; 13(3):365-90.

# Neonatal thrombocytopenia: A review.

## I. Definitions, differential diagnosis, causes, immune thrombocytopenia

Hugo Donato, M.D.<sup>a</sup>

### ABSTRACT

Thrombocytopenia, defined as a platelet count below  $100 \times 10^9/L$ , is a very common finding in the neonatal period, especially in critically ill infants and preterm newborns. Its causes are multiple: it may be due both to pediatric conditions and to other factors involved in the fetal-placental-maternal interface. This initial article describes the causes of thrombocytopenia, proposes a diagnostic approach to manage a thrombocytopenic newborn infant, and provides a detailed description of the different conditions corresponding to thrombocytopenia of immune etiology. It also describes the different causative mechanisms and reviews the varying characteristics of thrombocytopenia secondary to maternal immune thrombocytopenia and neonatal alloimmune thrombocytopenia. The different treatment approaches to each of the different conditions are described both for their pre- as well as their postnatal management. The severity of thrombocytopenia and the serious complications and sequelae associated with the neonatal alloimmune thrombocytopenia are highlighted.

**Key words:** neonatal thrombocytopenia, immune thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura, neonatal alloimmune thrombocytopenia, platelet transfusion.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e202>

**To cite:** Donato H. Neonatal thrombocytopenia: A review. I. Definitions, differential diagnosis, causes, immune thrombocytopenias. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e202-e214.

a. Private Outpatient Pediatric Hematology Offices. Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address: Hugo Donato, M.D.: [hcdonato@gmail.com](mailto:hcdonato@gmail.com)

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-27-2020  
Accepted: 10-30-2020

### GLOSSARY

IPF: immature platelet fraction.

IT: immune thrombocytopenia.

IVIG: intravenous immunoglobulin G.

NAIT: neonatal alloimmune thrombocytopenia.

PC: platelet count.

SLE: systemic lupus erythematosus.

### INTRODUCTION

Thrombocytopenia is a very common finding in the neonatal period, especially in critically ill and preterm newborn infants (NBIs). It is present in 1-5 % of babies at birth<sup>1-4</sup> and in 20-50 % of critically ill newborns.<sup>5,6</sup>

A prospective study with 807 hospitalized NBIs found severe thrombocytopenia in 20 % of subjects.<sup>6</sup> A similar study reported that thrombocytopenia was much more common among preterm (18.2 %) than term infants (0.8 %).<sup>7</sup> It is worth noting that there is no direct relationship between severe thrombocytopenia and the occurrence of bleeding events.<sup>8-13</sup> In an observational study, bleeding was observed only in 9 % of NBIs with severe thrombocytopenia.<sup>10</sup>

Given its high rate of occurrence and the severity of potential adverse effects, platelets should be assessed not only in any child with bleeding but also as a routine test in all critically ill NBIs as well as in healthy ones with a family history of thrombocytopenia. Its causes are multiple: it may be due both to pediatric conditions and to other factors involved in the fetal-placental-maternal interface.

### DEFINITIONS

The current definition of thrombocytopenia, at any age, is a platelet count (PC) below  $100 \times 10^9/L$ .<sup>14</sup> This is also applicable to NBIs since different studies have reported that a small percentage (approximately 4 %) of normal NBIs had values between 100 and  $150 \times 10^9/L$ .<sup>15-17</sup> A PC below  $50 \times 10^9/L$  is considered severe, which occurs in 0.1-0.5 % of cases.<sup>3,4,18</sup>

**CAUSES AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS**

Causes of neonatal thrombocytopenia are multiple and can be classified in several ways. The most convenient is according to the mechanism producing thrombocytopenia, either as a result of increased destruction or decreased synthesis (Table 1).

The diagnostic assessment of a thrombocytopenic NBI is essentially based on the baby's history and clinical status. As is the case of many other conditions in this period of life, thrombocytopenia may be the result of neonatal diseases as well as other factors involved in the fetal-placental-maternal interface

TABLE 1. Causes of thrombocytopenia

**DUE TO INCREASED DESTRUCTION****Immune cause**

Due to autoantibodies (secondary to a maternal condition):

Immune thrombocytopenia (IT)

Primary

Associated with

Systemic lupus erythematosus

Human immunodeficiency virus infection

Drugs

Due to alloantibodies

Neonatal alloimmune thrombocytopenia

**Non-immune cause**

Intrauterine infection

Giant hemangioma

Severe hyperbilirubinemia

Severe hemolytic disease of the newborn

Polycythemia-hyperviscosity syndrome

Hypersplenism

Thrombotic microangiopathy

Disseminated intravascular coagulation

Thrombotic thrombocytopenic purpura

Atypical hemolytic uremic syndrome

**DUE TO DECREASED PRODUCTION****Due to bone marrow replacement or occupation**

Congenital leukemia

Transient myeloproliferative disorder

Osteopetrosis

Neuroblastoma

Langerhans cell histiocytosis

**Due to bone marrow failure**

Intrauterine infection

Inherited thrombocytopenia

Amegakaryocytic thrombocytopenia

Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia

Amegakaryocytic thrombocytopenia with absent radii

Amegakaryocytic thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis

Fanconi anemia

Other inherited bone marrow failure

**DUE TO MIXED OR UNKNOWN MECHANISM**

Perinatal infection

Necrotizing enterocolitis

Intrauterine infection

Neonatal respiratory disorder

Hyaline membrane disease

Perinatal asphyxia

Neonatal aspiration syndrome

Intrauterine growth restriction

Inherited metabolic disorder

Chromosomal abnormalities

Secondary to maternal conditions

Arterial hypertension

Hyperthyroidism

(Figure 1). Therefore, consideration should be given not only to the current condition, but also to the procedures the NBI has undergone or is undergoing, the effect of maternal current or past conditions, and the gestational and obstetric history elicited during the history taking.

The first thing to take into account is the patient’s clinical status because management will vary radically whether the baby is healthy or critically ill. The most probable diagnoses to consider are shown in Table 2. Another aspect to be evaluated is the onset of thrombocytopenia. Roberts and Murray have distinguished three groups, based on the most common causes: a) *Intrauterine onset*: immune thrombocytopenia, intrauterine infection, chromosomal abnormalities; b) *Early onset (less than 72 hours of life)*: placental insufficiency, perinatal asphyxia, perinatal infection, immune thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation; c) *Late*

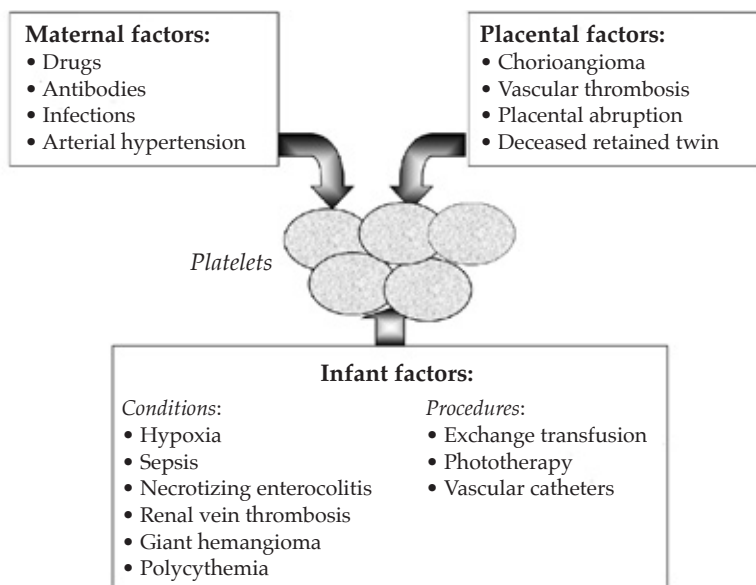
*onset (more than 72 hours of life)*: late-onset sepsis, necrotizing enterocolitis, amegakaryocytic thrombocytopenia, giant hemangioma.<sup>19</sup>

Supplementary lab tests provide few significant data in the initial assessment. In general, mean platelet volume (MPV) is a useful parameter to differentiate between thrombocytopenia resulting from increased destruction or from a synthesis defect.

By combining these data with PC, Christensen et al. have proposed the concept of “platelet mass” for a better indication of platelet transfusion in neonates.<sup>20</sup> The immature platelet fraction (IPF) has been introduced in modern cell counters and is very useful to differentiate between synthesis defect and increased destruction as causative mechanisms of thrombocytopenia and, in recent years, its use has also been confirmed in NBIs.<sup>21-23</sup>

Other tests should be reserved mainly to confirm some presumptive diagnoses,

FIGURE 1. Effect of perinatal factors on platelets



Source: Developed by the author.

TABLE 2. Likely causes of thrombocytopenia based on clinical status

| Healthy                          | Sick                                   |
|----------------------------------|--|
| Immune thrombocytopenia          | Perinatal infection                    |
| Inherited thrombocytopenia       | Intrauterine infection                 |
| Amegakaryocytic thrombocytopenia | Necrotizing enterocolitis              |
| Giant hemangioma                 | Disseminated intravascular coagulation |
| Maternal conditions              | Respiratory disorder                   |
| Other                            | Other                                  |

such as platelet antigen levels in alloimmune thrombocytopenia, chromosomal testing in aneuploidy, genetic testing in inherited thrombocytopenia, or bone marrow biopsy in amegakaryocytic thrombocytopenia.

### IMMUNE THROMBOCYTOPENIA

Transplacental passage of antibodies from the pregnant woman to the fetus may cause transient thrombocytopenia in the NBI. Depending on the antibody, there are two types of thrombocytopenia (Figure 2): a) Autoantibodies: they are directed against a maternal platelet antigen, and the fetus is the passive subject of a maternal condition that causes thrombocytopenia; b) Alloantibodies: they are directed against a fetal platelet antigen that is absent in the maternal platelets, and the fetus is the active subject suffering the sequelae of antibodies produced by the platelets of their healthy mother.

#### Thrombocytopenia caused by autoantibodies

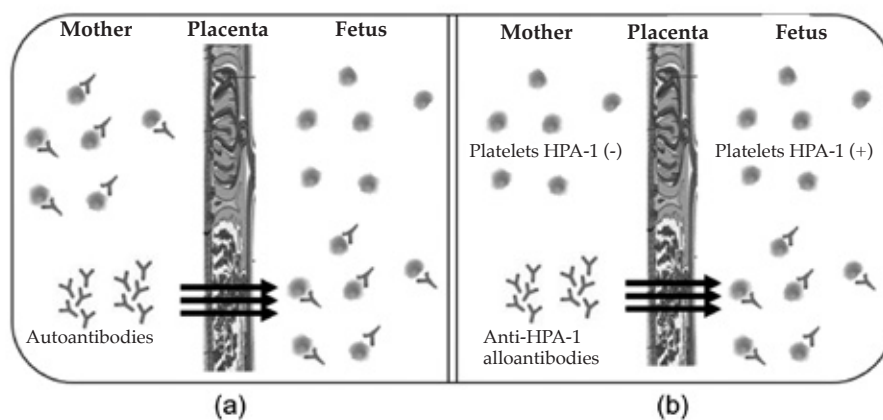
The maternal condition in which this disorder most frequently occurs is **primary immune thrombocytopenia (IT)**, but it may potentially occur in any other autoimmune disease. The actual incidence of thrombocytopenia among NBIs from mothers with IT has not been clearly established yet because, according to published studies, it ranges from 16 % to 56 %.<sup>24-31</sup> Considering that, a PC of  $50 \times 10^9/L$  has been defined as safe in NBIs, even in sick and preterm babies, there is an overwhelming consensus that a PC below

$50 \times 10^9/L$  is considered severe thrombocytopenia, which occurs in 8-11 % of NBIs from mothers with IT.<sup>8,11,12,18,19,32</sup>

This disorder occurs both in NBIs from mothers with active IT diagnosed before or during pregnancy and in those in whom it has apparently resolved, either due to spontaneous remission or splenectomy (Figure 3). In the latter case, many times, it may be explained by the fact that, although the basic mechanism leading to autoimmunity is not eliminated, the body manages to reach a balanced status between platelet destruction and production ("compensated thrombolytic state"), which allows PC to remain constantly within normal ranges, in spite of persistent circulating anti-platelet autoantibodies.<sup>33,34</sup>

For this reason, the treating obstetrician should prioritize the history of IT in the mother, regardless of the time elapsed since an apparent resolution (relapses have been reported up to 22 years after remission), and warn the neonatologist. It is important to note that in the case of a NBI with thrombocytopenia this diagnosis should always be taken into consideration, even without a known maternal history because, sometimes, maternal IT may only be diagnosed after a thrombocytopenic baby is born.<sup>35</sup> Several studies have failed to define some characteristics of maternal IT that would help to predict the newborn's PC at birth. No correlation has been established between this and other maternal factors, such as PC, antibody levels, or

FIGURE 2. Causative mechanisms of immune thrombocytopenia



- (a) Anti-platelet membrane glycoprotein (e.g., IIb/IIIa) autoantibodies cross the placenta and bind to fetal platelets;  
 (b) Antibodies against a platelet antigen absent from maternal platelets (e.g., HPA-1), which exist naturally, cross the placenta and bind to fetal platelets positive for such antigen.



a history of splenectomy.<sup>32,36,37</sup>

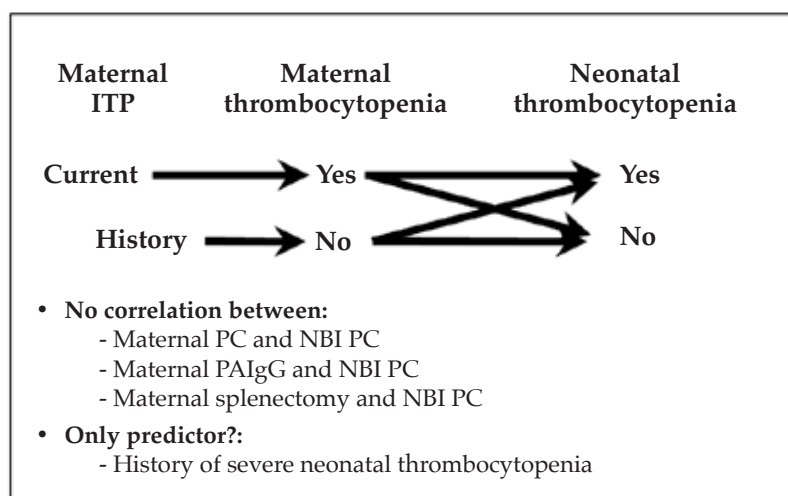
In a retrospective study, mothers were divided into two groups, depending on whether they reached a PC  $< 50 \times 10^9/L$  ( $n = 41$ ) or  $\geq 50 \times 10^9/L$  ( $n = 67$ ) during pregnancy, and it was observed that there were no significant differences between the NBIs in both groups in terms of PC at birth ( $192 \times 10^9/L$  versus  $157 \times 10^9/L$ , respectively), a lower PC in the NBI ( $142 \times 10^9/L$  versus  $143 \times 10^9/L$ , respectively) or the number of NBIs with a PC  $< 142 \times 10^9/L$  at birth (19.5 % versus 11.9 %, respectively).<sup>31</sup>

Nowadays, only a prior history of severe neonatal thrombocytopenia in a sibling is considered a major predictor.<sup>38-42</sup> However, in this disease, the lowest PC sometimes does not occur in the first 24 hours, but only 3-5 days after birth.<sup>31,33,39,43</sup> In a review of 119 pregnancies of women with IT,

Webert et al. observed an incidence of 10.1 % of PC  $< 50 \times 10^9/L$  in cord blood, but, in the follow-up of these NBIs, 16.6 % had reached a PC  $< 50 \times 10^9/L$  at some point in their first 2 weeks of life.<sup>31</sup> Other studies reported higher rates (24 % to 30 %) of severe thrombocytopenia during this period.<sup>39,44</sup>

In symptomatic NBIs, bleeding is usually mild to moderate. The most common types of bleeding include petechiae, bruises, epistaxis, melena, hematuria, cephalohematoma, umbilical cord bleeding, and bleeding from venipuncture sites. The frequency of severe bleeding (basically intracranial) is low. Although it has been reported in up to 4 % of cases,<sup>25,27</sup> most authors agree its incidence is below 1 %.<sup>18,29,31,38,45</sup> Thrombocytopenia may persist up to 4 months old, but the risk for bleeding practically disappears after 2 weeks of life.<sup>35</sup>

FIGURE 3. Factors affecting platelet count in newborn infants from mothers with immune thrombocytopenia



Both NBIs from a mother with active IT and those from a mother with a history of IT may or may not develop neonatal thrombocytopenia. There is no correlation between the maternal platelet count, the level of membrane-bound and platelet-associated IgG (PAIgG) or the history of splenectomy, and the occurrence or not of thrombocytopenia. The only predictor seems to be the history of severe thrombocytopenia in a previous sibling.

TABLE 3. Therapeutic approach in newborn infants born from mothers with immune thrombocytopenia

#### Postnatal management

- Platelet count  $> 30 \times 10^9/L$ :
  - Expectant management and control 1-2 times a day for 7 days
- Platelet count  $< 30 \times 10^9/L$ :
  - Intravenous immunoglobulin G. 1 g/kg/day for 1-2 days
  - Exchange transfusion + irradiated platelet transfusion
  - Anti-D immunoglobulin (?)
  - Corticosteroids (?)

#### Antenatal management

- Detection of fetal thrombocytopenia (cordocentesis or scalp sampling)
- Very-high-dose intravenous immunoglobulin G administered to the pregnant woman

The decision whether to treat or not a thrombocytopenic NBI is based, among other factors, on PC, bleeding signs, and the eventual need for an interventional procedure.<sup>31</sup> However, to date, there are no evidence-based guidelines for the management of these cases. The most convenient management is shown in *Table 3*. The treatment of choice with intravenous immunoglobulin G (IVIG), alone or in association with platelet transfusion, has been successful in 80-90 % of cases.<sup>12,31,46-49</sup> High dose IVIG, by way of a competition mechanism, leads to the blocking of Fc receptors in reticuloendothelial system cells, thus preventing antibody-coated platelets from binding to them for destruction (*Figure 4*). If there is no IVIG available, an exchange transfusion combined with platelet transfusion should be performed.<sup>35,50</sup>

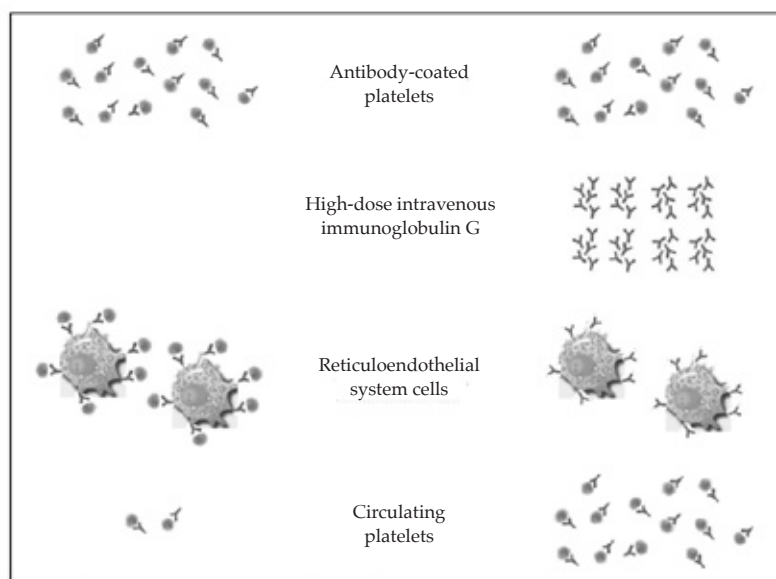
Corticosteroids are still mentioned by some authors as a treatment alternative, but there is no evidence to confirm their effectiveness. Anti-D immunoglobulin is widely used in the management of infant IT because it also blocks receptors, in this case, due to the massive uptake of anti-D-antibody-coated red blood cells. Isolated cases of successful use in NBIs from mothers with IT have been reported.<sup>51,52</sup> Since its administration is associated with mild to moderate hemolysis,

it should not be considered the first line of treatment in NBIs, but only as an alternative approach when other treatments are not available or have failed.

Antenatal interventions have also been attempted. Methods to detect thrombocytopenia in the fetus have been successful in some cases,<sup>53,54</sup> but most authors have not been able to replicate them. The high morbidity and mortality of cordocentesis (1 %), practically equal to thrombocytopenia mortality rate, has discouraged its routine use, as well as the high rate of false low PC values obtained by scalp sampling.<sup>37,55-59</sup> The administration of high dose IVIG before delivery in an attempt to improve fetal thrombocytopenia has shown very controversial results, so it is not currently recommended.<sup>37</sup>

The selection of the most adequate obstetric management for delivery (vaginal or elective C-section) is a difficult issue, and the risks and benefits for both the baby and the mother should be weighted. Considering that there are practically no definite predictors to establish the true risk for the NBI to develop severe thrombocytopenia, and based on the low perinatal mortality, most authors agree that there is no evidence that a C-section would be safer for the baby than a vaginal delivery.<sup>38,49,60-62</sup> However, as

FIGURE 4. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin G in the infant from a mother with immune thrombocytopenia



Immunoglobulin G competes for Fc receptors in reticuloendothelial system cells with antibodies bound to the platelet membrane, leading to the saturation of such receptors. As a result, the number of platelets captured by macrophages is reduced, leading to an increase in the number of circulating platelets.

Source: Developed by the author.

most of the evidence supporting this conclusion comes from retrospective studies, this issue is still controversial, and results of prospective multicenter studies should be obtained to find a definite answer to this question.

Autoimmune thrombocytopenia may also occur in the NBIs from mothers with **IT associated with other maternal conditions**.<sup>63</sup> It is uncommon in *systemic lupus erythematosus* (SLE). In a review of 55 cases of mothers with SLE, Burrows and Kelton reported that only 8 NBIs (14.5 %) developed thrombocytopenia, which was mild (PC between 50 and 150 × 10<sup>9</sup>/L) in all cases.<sup>18</sup> Thrombocytopenia may also be the initial, single manifestation of neonatal SLE,<sup>64,65</sup> a syndrome characterized by congenital atrioventricular block, skin lesions, and blood disorders.<sup>66,67</sup>

It has been reported that mothers with *IT associated with human immunodeficiency virus* (HIV) have also delivered thrombocytopenic babies.<sup>68</sup> In the case of *IT associated with maternal drug use* (quinines, sulfonamides, thiazides, methyldopa, ampicillin, cephalixin, meprobamate, etc.), the baby may be born with thrombocytopenia, but very few cases have been truly confirmed.<sup>33,35,69,70</sup> The treatment in all these cases is the same as for primary IT.

### Thrombocytopenia caused by alloantibodies

**Neonatal alloimmune thrombocytopenia** (NAIT) is the major cause of thrombocytopenia among healthy term NBIs. Its incidence is 1 every 1000-2000 births, although it may be higher.<sup>2,3,18,71-76</sup> It is reported in 40-50 % of firstborns.<sup>73,77-79</sup> It is caused by an immune mechanism of incompatibility between maternal and fetal platelet antigens, similar to what happens with erythrocyte antigens in hemolytic disease due to blood group incompatibility: a pregnant woman exposed to a platelet surface antigen she lacks will develop antibodies against it, which will cross the placenta and lead to the destruction of fetal platelets expressing such antigen.<sup>80-84</sup> In some cases, a simultaneous suppression of megakaryocytopoiesis may also occur.<sup>85-87</sup>

The results of a Norwegian screening study demonstrated that maternal sensitization occurs in most cases during delivery or immediately after it.<sup>88</sup> Any platelet antigen may be involved in this disorder, but human platelet antigen (HPA) 1a, which is present in more than 90 % of the population, is accountable for most cases, followed by HPA-3 and HPA-5.<sup>37,73,89-91</sup> Among HPA-1a-negative women, the possibility of

developing immunization is mainly associated with human leukocyte antigen (HLA) DRB3\*0101.

The typical presentation is an infant with moderate to severe thrombocytopenia who develops bleeding into the skin and/or other sites, with no other symptoms, born from a healthy mother without thrombocytopenia or a history of thrombocytopenia, delivered unremarkably. In general, clinical manifestations occur earlier and are more severe than those observed in thrombocytopenia caused by autoantibodies.<sup>35</sup> The PC is usually below 30 × 10<sup>9</sup>/L. Bleeding may occur at any site, but the incidence of intracranial hemorrhage is high: it has been reported in 10-30 % of affected NBIs.<sup>73,84,90,92-96</sup> It has been estimated that it develops *in utero*, which may sometimes lead to porencephaly or hydrocephalus.<sup>73,92,96-99</sup> Morbidity and mortality are high; the mortality rate has been reported to be 12-14 % without treatment.<sup>77</sup> Among NBIs with intracranial hemorrhage, 25 % of them will have major neurological sequelae,<sup>90,94,95,99,100</sup> although the prognosis is better among those who received intensive antenatal treatment.<sup>101,102</sup> Establishing maternal antibody levels in the blood during the third trimester appears to be an indicator of disease severity.<sup>103</sup>

Clinically more severe cases are caused by HPA-1a. There are many potential explanations for this observation, but the most feasible one seems to be related to the antigen location in the GPIIb/IIIa complex.<sup>37</sup> It has been proposed that such location would allow the following: a) since it is the most abundant platelet glycoprotein, alloantibody sensitization would lead to a more severe destruction; b) since it is the binding site where fibrinogen binds to platelets, it may cause a decreased platelet aggregability; c) since the vascular endothelium contains a IIIa-like glycoprotein, alloantibodies may bind to it and cause endothelial damage. Given the severity of the disease, a definitive diagnosis should be made as soon as possible to quickly establish the most adequate treatment approach.<sup>91,96,104,105</sup> Confirmation requires genotyping to determine platelet antigen incompatibility and the identification of the alloantibody in the mother and/or the baby.<sup>91,105</sup> Different methods are being studied to establish which one is most accurate.<sup>91,106,107</sup> Since results take no less than 2-3 days, it is justified to start treatment empirically if the suspicion is strong.<sup>106,107</sup> Treatment options are shown in *Table 4*. Maternal or antigen-compatible platelet transfusion,

washed and irradiated, is the treatment of choice because the mothers lack the affected platelet antigen.<sup>37,90,91,104,105,108-114</sup> In addition, it is a very good option to do a therapeutic test when it is not possible to confirm diagnosis because, in this case, transfused platelets are not destroyed during circulation, thus allowing the NBI to maintain a safe PC.<sup>109,115-117</sup> The transfusion of blood bank platelets, whether or not associated with IVIG, is relatively effective because the probability of administering platelets positive for the responsible antigen is greater than 90 %, but it can achieve partial and short-lasting responses that may be useful in some cases.<sup>90,91,104,105,112-114,118,119</sup>

Recently, a PC-based algorithm and the presence or absence of bleeding has been proposed by a task force for the indication of platelet transfusion, but it has not been validated in prospective studies.<sup>120</sup> If platelet units are not available, IVIG<sup>119,121</sup> is an option with the same mechanism described for autoimmune

thrombocytopenia. Corticosteroids have not proven effective.<sup>77,122</sup> Studies with different anti-platelet antigen monoclonal antibodies have reported promising results, but their ease of use in the daily practice is still under study.<sup>123-127</sup> Given the severity of the disease, most authors recommend doing a C-section.<sup>84,128,129</sup>

Once a NBI has developed NAIT, the risk for subsequent children will also be affected is 50 % among heterozygous parents and almost 100 % among homozygous ones.<sup>89,130-132</sup> For this reason, several antenatal interventions have been proposed to prevent severe thrombocytopenia among NBIs with an older sibling who has been affected. Intrauterine transfusion of maternal platelets is useful, but carries a fetal-loss risk of 1.3 % per transfusion, so that the accumulation of transfusions by weekly administration brings the total risk to 8.3 %, thus limiting its use to a great extent.<sup>87,133-137</sup>

Currently, the treatment of choice is the

TABLE 4. *Therapeutic approach in children with neonatal alloimmune thrombocytopenia*

#### Postnatal management

- Platelet count > 50 x 10<sup>9</sup>/L:
  - Expectant management and control 1-2 times a day for 7 days
- Platelet count < 50 x 10<sup>9</sup>/L:
  - Maternal or compatible platelet transfusion, washed and irradiated
  - Transfusion of blood bank platelets, whether or not associated with intravenous immunoglobulin G
  - Intravenous immunoglobulin G. 1 g/kg/day for 1-2 days
  - Anti-platelet antigen monoclonal antibodies (?)

#### Antenatal management

- Determination of fetal serial platelet count using cordocentesis
- Maternal or compatible platelet intrauterine transfusion if platelet count is < 50 x 10<sup>9</sup>/L
- Intravenous immunoglobulin G administered to the pregnant woman (1 g/kg/week)
- Prednisone (1 g/kg/day) given to the pregnant woman, in association with intravenous immunoglobulin G
- Anti-platelet antigen monoclonal antibodies (?)

TABLE 5. *Summary of the most relevant aspects of neonatal alloimmune thrombocytopenia*

- It is a severe condition that often leads to major neurological sequelae.
- In general, it occurs in all NBIs who carry the antigen.
- Diagnosis should be fast enough to establish the management.
- If diagnosis is presumptive and cannot be confirmed, the initiation of an empiric treatment is warranted.
- The most common type of alloimmunization is the human platelet antigen (HPA)-1a.
- Women negative for HPA-1a and positive for HLA DRB3\*0101 are at high risk, so they should be referred for antenatal diagnosis and follow-up.
- Brain damage severity warrants antenatal diagnosis and treatment among high-risk mothers.
- A fetus with thrombocytopenia may benefit from intrauterine platelet transfusion.
- A fetus with thrombocytopenia should be delivered by C-section.

administration of weekly IVIG doses to the pregnant woman, whether associated or not with corticosteroids.<sup>112,134-136,138-146</sup> The immediate administration of anti-HPA-1a monoclonal antibodies after delivery to prevent maternal sensitization is under study.<sup>124,127</sup> Different systems have also been proposed to determine risk groups in order to define a customized antenatal approach for each case.<sup>135,136,147,148</sup> Table 5 shows the most relevant aspects to be considered in this disease. ■

## REFERENCES

- Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C, Tissot C, et al. Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5.194 fetal blood samplings. *Blood*. 1994; 84(6):1851-6.
- Uhrynowska M, Maslanka K, Zupanska B. Neonatal thrombocytopenia: incidence, serological and clinical observations. *Am J Perinatol*. 1997; 14(7):415-8.
- Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, Schlegel N, et al. Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospective study. Immune Thrombocytopenia Working Group. *Blood*. 1997; 89(12):4402-6.
- Sainio S, Jarvenpaa AL, Renlund M, Riikonen S, et al. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2000; 95(3):441-6.
- Mehta P, Vas a R, Neumann L, Karpal M. Thrombocytopenia in the high-risk infant. *J Pediatr*. 1980; 97(5):791-4.
- Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, et al. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr*. 1986; 108(5 Pt 1):749-55.
- Oren H, Irken G, Oren B, Olgun N, et al. Assessment of clinical impact and predisposing factors for neonatal thrombocytopenia. *Indian J Pediatr*. 1994; 61(5):551-8.
- Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr*. 1993; 123(2):285-91.
- Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics*. 2009; 124(6):e1095-100.
- Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics*. 2009; 124(5):e826-34.
- Von Lindern JS, Van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2011; 11:16.
- Von Lindern JS, Hulzebos C, Bos A, Brand A, et al. Thrombocytopenia and intraventricular haemorrhage in very premature infants: a tale of two cities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97(5):F348-52.
- Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K, Van der Bom JG, et al. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol*. 2014; 7(3):387-95.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11):2386-93.
- Ablin AR, Kushner JH, Murphy A, Zippin C. Platelet enumeration in the neonatal period. *Pediatrics*. 1961; 28:822-4.
- Abali AJ, Puapondh Y, Desposito F. Platelet counts in thriving premature infants. *Pediatrics*. 1968; 42(4):685-9.
- Sell EJ, Corrigan JJ Jr. Platelet counts, fibrinogen concentration, and factor V and factor VIII levels in healthy infants according to gestational age. *J Pediatr*. 1973; 82(6):1028-32.
- Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 1993; 329(20):1463-6.
- Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003; 88(5):F359-64.
- Christensen RD, Paul DA, Sola-Visner MC, Baer VL. Improving platelet transfusion practices in the neonatal intensive care unit. *Transfusion*. 2008; 48(11):2281-4.
- Cremer M, Weimann A, Szekesty D, Hammer H, et al. Low immature platelet fraction suggests decreased megakaryopoiesis in neonates with sepsis or necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2013; 33(8):622-6.
- Kulshrestha M, Sola-Visner M, Widness JA, Veng-Pedersen P, et al. Mathematical model of platelet turnover in thrombocytopenic and nonthrombocytopenic preterm neonates. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 308(1):H68-73.
- Cremer M, Sallmon H, Kling PJ, Buhner C, et al. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016; 21(1):10-8.
- Cines DB, Dusak B, Tomaski A, Mennuti M, et al. Immune thrombocytopenia and pregnancy. *N Engl J Med*. 1982; 306(14):826-31.
- Cook RL, Miller RC, Katz VL, Cefalo RC. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a reappraisal of management. *Obstet Gynecol*. 1991; 78(4):578-83.
- Wanachiwanawin W, Chansung K, Visudhiphan S, Piankijagum A. Outcomes of pregnancy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Med Assoc Thai*. 1992; 75(10):584-90.
- Hwa HL, Chen RJ, Chen YC, Wang TR, et al. Maternal and fetal outcome of pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura: retrospective analysis of 25 pregnancies. *J Formos Med Assoc*. 1993; 92(11):957-61.
- Al-Mofada SM, Osman ME, Kides E, al-Momen AK, et al. Risk of thrombocytopenia in the infants of mothers with idiopathic thrombocytopenia. *Am J Perinatol*. 1994; 11(6):423-6.
- Sharon R, Tatarsky I. Low fetal morbidity in pregnancy associated with acute and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 1994; 46(2):87-90.
- Sainio S, Joutsu L, Jarvenpaa AL, Kekomaki R, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998; 77(3):272-7.
- Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, et al. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003; 102(13):4306-11.
- Samuels P, Bussel JB, Braitman LE, Tomaski A, et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1990; 323(4):229-35.
- Karparkin M, Porges RF, Karparkin S. Platelet counts in infants of women with autoimmune thrombocytopenia.

- Effect of steroid administration to the mother. *N Engl J Med.* 1981; 305(16):936-9.
34. Tchernia G, Morel-Kopp MC, Yvart J, Kaplan C. Neonatal thrombocytopenia and hidden maternal autoimmunity. *Br J Haematol.* 1993; 84(3):457-63.
  35. Oski FA, Naiman JW. Problemas Hematológicos en el Recién Nacido. Buenos Aires: Panamericana; 1982. Págs.188-237.
  36. Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am Obstet Gynecol.* 1990; 163(4 Pt 1):1147-50.
  37. Burrows RF, Kelton JG. Perinatal thrombocytopenia. *Clin Perinatol.* 1995; 22(3):779-801.
  38. Valat AS, Caulier MT, Devos P, Rugeri L, et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1998; 103(2):397-401.
  39. Van der Lugt NM, Van Kampen A, Walther FJ, Brand A, et al. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang.* 2013; 105(3):236-43.
  40. Kawaguchi K, Matsubara K, Takafuta T, Shinzato I, et al. Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2014; 9(5):570-6.
  41. Hachisuga K, Hidaka N, Fujita Y, Fukushima K, et al. Can we predict neonatal thrombocytopenia in offspring of women with idiopathic thrombocytopenic purpura? *Blood Res.* 2014; 49(4):259-64.
  42. Karakurt N, Uslu I, Albayrak C, Tomak L, et al. Neonates born to mothers with immune thrombocytopenia: 11 years experience of a single academic center. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018; 29(6):546-50.
  43. Kelton JG. Management of the pregnant patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 1983; 99(6):796-800.
  44. Ozkan H, Cetinkaya MC, Koksall N, Ali R, et al. Neonatal outcomes of pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Perinatol.* 2010; 30(1):38-44.
  45. Bussel JB, Druzin ML, Cines DB, Samuels P. Thrombocytopenia in pregnancy. *Lancet.* 1991; 337(8735):251.
  46. Chirico G, Duse M, Ugazio AG, Rondini G. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for passive immune thrombocytopenia in the neonate. *J Pediatr.* 1983; 103(4):654-5.
  47. Ballin A, Andrew M, Ling E, Perlman M, et al. High dose intravenous gamma-globulin therapy for neonatal autoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr.* 1988; 112(5):789-92.
  48. Kelton JG. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood Rev.* 2002; 16(1):43-6.
  49. British Committee for Standard in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003; 120(4):574-96.
  50. Pearson HA, McIntosh S. Neonatal thrombocytopenia. *Clin Haematol.* 1978; 7(1):111-22.
  51. Di Maria H, Parnet Mathieu F, Rio di Maria D, Maigret P, et al. Treatment of a positive Rhesus D neonate born of a mother with idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D immunoglobulins (Rh O). *Arch Fr Pediatr.* 1990; 47(2):125-7.
  52. Gaedicke G, Cremer M, Meyer O, Salama A. A therapy-refractory neonatal auto-immune thrombocytopenia treated with anti-D. *Eur J Pediatr.* 2004; 163(3):183-4.
  53. Ayromlooi J. A new approach to the management of immunologic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1978; 130(2):235-6.
  54. Andrew M, Kelton J. Neonatal thrombocytopenia. *Clin Perinatol.* 1984; 11(2):359-91.
  55. Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr, Cotton DB, Wasserstrum N, et al. Percutaneous umbilical cord blood sampling in the evaluation of fetal platelet counts in pregnant patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol.* 1988; 72(3 Pt 1):346-50.
  56. Scioscia AL, Grannum PA, Copel JA, Hobbins JC. The use of percutaneous umbilical blood sampling in immune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159(5):1066-8.
  57. Christiaens GCML, Helmerhorst FM. Validity of intrapartum diagnosis of fetal thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157(4 Pt 1):864-5.
  58. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A. High-dose IgG treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blut.* 1989; 59(1):145-6.
  59. Berry SM, Leonardi MR, Wolfe HM, Dombrowski MP, et al. Maternal thrombocytopenia. Predicting neonatal thrombocytopenia with cordocentesis. *J Reprod Med.* 1997; 42(2):276-80.
  60. Murray JM, Harris RE. The management of pregnant patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 126(4):449-51.
  61. Silver RM, Branch DW, Scott JR. Maternal thrombocytopenia in pregnancy: time for a reassessment. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173(2):479-82.
  62. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risk for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv.* 1993; 48(12):781-8.
  63. Vazquez L, Donato H. Trastornos hematológicos secundarios a patología materna. In Donato H, Rapetti MC (eds.). *Hematología Neonatal.* Buenos Aires: Fundasap; 2007. Pages 309-36.
  64. Watson R, Kang J E , May M, Kickler T, et al. Thrombocytopenia in the neonatal lupus syndrome. *Arch Dermatol.* 1988; 124(4):560-3.
  65. Su CT, Huang CB, Chung MY. Neonatal lupus erythematosus in association with anti-RNP antibody: a case report. *Am J Perinatol.* 2001; 18(8):421-6.
  66. Provost T, Watson R, Gammon W, Radowsky M, et al. The neonatal lupus syndrome associated with U(1)RNP (nRNP) antibodies. *N Engl J Med.* 1987; 316(18):1135-8.
  67. Provost T, Watson R, Gaither K, Harley J. The neonatal lupus erythematosus syndrome. *J Rheumatol.* 1987; 14(Suppl 13):199-205.
  68. Glantz J, Roberts D. Pregnancy complicated by thrombocytopenia secondary to human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol.* 1994; 83(5 Pt 2):825-7.
  69. DeVauz LO, Lahey ME, Mauer AM. Neonatal and maternal thrombocytopenic purpura due to quinine. *Pediatrics.* 1957; 19(1):84-7.
  70. Shulman NR. Immunoreactions involving platelets. I. A steric and kinetic model for formation of a complex from a human antibody, quinidine as a haptene, and platelets; and for fixation of complement by the complex. *J Exp Med.* 1958; 107(5):665-90.
  71. Mueller-Eckhardt C, Becker T, Weisheit M, Witz C, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to fetomaternal Zwb incompatibility. *Vox Sang.* 1986; 50(2):94-6.
  72. Blanchette VS, Peters MA, Pegg-Feige K. Alloimmune

- thrombocytopenia. Review from a neonatal intensive care unit. *Curr Stud Hematol Blood Transfus*. 1986; 52:87-96.
73. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, et al. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet*. 1989; 1(8634):363-6.
  74. Burrows RE, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med*. 1988; 319(3):142-5.
  75. Blanchette VS, Chen L, De Friedberg ZS, Hogan VA, et al. Alloimmunization to the PIA1 platelet antigen: results of a prospective study. *Br J Haematol*. 1990; 74(2):209-15.
  76. Taaning E, Skibsted L. The frequency of platelet alloantibodies in pregnant women and the occurrence and management of neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol Surv*. 1990; 45(8):521-5.
  77. Pearson HA, Shulman NR, Marder VJ, Cone TE Jr. Isoimmune neonatal thrombocytopenic purpura. Clinical and therapeutic considerations. *Blood*. 1964; 23:154-77.
  78. Shulman NR, Marder VJ, Hiller MC, Collier EM. Platelet and leukocyte isoantigens and their antibodies: serologic, physiologic and clinical studies. *Prog Hematol*. 1964; 4:222-304.
  79. Reznikoff-Etievant MF. Management of alloimmune neonatal and antenatal thrombocytopenia. *Vox Sang*. 1988; 55(4):193-201.
  80. Harrington WJ, Sprague CC, Minnich V, Moore CV, et al. Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 1953; 38(3):433-69.
  81. Von dem Borne AE, Von Reisz E, Verheught FW, Ten Cate JW, et al. Baka, a new platelet-specific antigen involved in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox Sang*. 1980; 39(2):113-20.
  82. Von dem Borne AEG, Van Leerwen EF, Von Riesz LE, Van Boxtel CJ, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Detection and characterization of the responsible antibodies by the platelet immunofluorescence test. *Blood*. 1981; 57(4):649-56.
  83. Mueller-Eckhardt C, Marks HJ, Baur MP, Mueller-Eckhardt G. Immunogenetic studies of the platelet-specific antigen PIA1(Zw(a)). *Immunobiology*. 1982; 160(5):375-81.
  84. De Alarcón P. Newborn platelet disorders. In: De Alarcón P, Werner E (eds.). *Neonatal Hematology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. Pages 187-253.
  85. Evans DI. Immune amegakaryocytic thrombocytopenia of the newborn: association with anti-HLA-A2. *J Clin Pathol*. 1987; 40(3):258-61.
  86. Bizzaro N, Dianese G. Neonatal alloimmune amegakaryocytosis: case report. *Vox Sang*. 1988; 54(2):112-4.
  87. Warwick RM, Vaughan J, Murray N, Lubenko A, et al. *In vitro* culture of colony forming unit-megakaryocyte (CFU-MK) in fetal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 1994; 88(4):874-7.
  88. Skogen B, Husebekk A, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J. Neonatal alloimmune thrombocytopenia is not what it was. A lesson learned from a large prospective screening and intervention program. *Scand J Immunol*. 2009; 70(6):531-4.
  89. Homans A. Thrombocytopenia in the neonate. *Pediatr Clin North Am*. 1996; 43(3):737-56.
  90. Bussel J. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2009; 7(suppl 1):253-7.
  91. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol*. 2013; 161(1):3-14.
  92. Deaver JE, Leppert PC, Zaroulis CG. Neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Perinatol*. 1986; 3(2):127-31.
  93. Blanchette VS. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: a clinical perspective. *Curr Stud Hematol Blood Transfus*. 1988; 54:112-26.
  94. Ghevaert C, Campbell K, Walton J, Smith GA, et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2007; 47(5):901-10.
  95. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, Golebiowska E, et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2007; 110(3):833-9.
  96. Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L, Lopriore E, et al. Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Pediatrics*. 2014; 133(4):715-21.
  97. Zalneraitis EL, Young RSK, Krishnamoorthy KS. Intracranial hemorrhage *in utero* as a complication of isoimmune thrombocytopenia. *J Pediatr*. 1979; 95(4):611-4.
  98. Blanchette VS, McFarland JG, Freedman J. 426: Very early thrombocytopenia in neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(1):414.
  99. Bonacossa IA, Jocelyn LJ. Alloimmune thrombocytopenia of the newborn: neurodevelopmental sequelae. *Am J Perinatol*. 1996; 13(4):211-5.
  100. Mao CY, Guo JW, Chituwo BM. Intraventricular haemorrhage and its prognosis, prevention and treatment in term infants. *J Trop Pediatr*. 1999; 45(4):237-40.
  101. Bussel JB, Tanli S, Peterson HC. Favorable neurological outcome in 7 cases of perinatal intracranial hemorrhage due to immune thrombocytopenia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1991; 13(2):156-9.
  102. Sharif U, Kuban A. Prenatal intracranial hemorrhage and neurologic complications in alloimmune thrombocytopenia. *J Child Neurol*. 2001; 16(11):838-42.
  103. Kjaer M, Bertrand G, Backchoul T, Massey E, et al. Maternal HPA-1a antibody level in predicting the severity of fetal / neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Vox Sang*. 2019; 114(1):79-94.
  104. Bussel JB, Sola-Visner M. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia. *Semin Perinatol*. 2009; 33(1):35-42.
  105. Carr R, Kelly AM, Williamson LM. Neonatal thrombocytopenia and platelet transfusion – A UK perspective. *Neonatology*. 2015; 107(1):1-7.
  106. Kaplan C, Ni H, Freedman J. Alloimmune thrombocytopenia. In: Michelson AD (eds.). *Platelets*. 3<sup>rd</sup> ed. San Diego, USA: Elsevier / Academic Press; 2013. Pages 953-70.
  107. Zdravic D, Yougbare I, Vadasz B, Li C, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonat Med*. 2016; 21(1):19-27.
  108. Adner MM, Fisch GB, Starobin GS, Aster RH. Use of "compatible" platelet transfusions in treatment of congenital isoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1969; 280(5):244-7.
  109. Vain NE, Bedros AA. Treatment of isoimmune thrombocytopenia of the newborn with transfusion of maternal platelets. *Pediatrics*. 1979; 63(1):107-9.
  110. Bertrand G, Kaplan C. How do we treat fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia? *Transfusion*. 2014;

- 54(7):1698-703.
111. Lucas GF, Bendukidize N. HPA-1a(-), 5b(-) platelets for use in neonatal alloimmune thrombocytopenia – from “Cinderella” product to standard component. *Transfus Med.* 2014; 24(2):127-9.
  112. Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies. *Expert Rev Hematol.* 2017; 10(8):729-37.
  113. Winkelhorst D, Oostweegel M, Porcelijn L, Niddelburg RA, et al. Treatment and outcomes of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: a nationwide cohort study in newly detected cases. *Br J Haematol.* 2019; 184(6):1026-9.
  114. Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussel J, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol.* 2019; 185(3):549-62.
  115. McIntosh S, O'Brien RT, Schwartz AD, Pearson HA. Neonatal isoimmune purpura: response to platelet infusion. *J Pediatr.* 1973; 82(6):1020-7.
  116. Galea P, Patrick MJ, Goel KM. Isoimmune neonatal thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child.* 1981; 56(2):112-5.
  117. Katz J, Hodder FS, Aster RS, Bennetts GA, et al. Neonatal isoimmune thrombocytopenia: the natural course and management and the detection of maternal antibody. *Clin Pediatr (Phila).* 1984; 23(3):159-62.
  118. Espinoza JP, Caradeux J, Norwitz ER, Illanes SE. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Rev Obstet Gynecol.* 2013; 6(1):e15-21.
  119. Bakchoul T, Bassler D, Heckmann M, Thiele T, et al. Management of infants born with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia: the role of platelet transfusions and intravenous immunoglobulin. *Transfusion.* 2014; 54(3):640-5.
  120. Bertrand G, Blouin L, Boehlen F, Levine E, et al. Management of neonatal thrombocytopenia in a context of maternal antiplatelet alloimmunization: Expert opinion of the French-speaking working group. *Arch Pediatr.* 2019; 26(3):191-7.
  121. Sidiropoulos D, Straume B. The treatment of neonatal isoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin (IgG i.v.). *Blut.* 1984; 48(6):383-6.
  122. Bassler D, Greinacher A, Okascharoen C, Klenner A, et al. A systematic review and survey of the management of unexpected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion.* 2008; 48(1):92-8.
  123. Tiller H, Kamphuis MM, Flodmark O, Papadogiannakis N, et al. Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicenter registry. *BMJ Open.* 2013; 3(3):e002490.
  124. Ghevaert C, Herbert N, Hawkins L, Grehab N, et al. Recombinant HPA-1a antibody therapy for treatment of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: proof of principle in human volunteers. *Blood.* 2013; 122(3):313-20.
  125. Bakchoul T, Greinacher A, Sachs UJ, Krautwurst A, et al. Inhibition of HPA-1a alloantibody-mediated platelet destruction by a deglycosylated anti-HPA-1a monoclonal antibody in mice: toward targeted treatment of fetal-alloimmune thrombocytopenia. *Blood.* 2013; 122(3):321-7.
  126. Salomon O, Rosenberg N. Predicting risk severity and response of fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2013; 162(3):304-12.
  127. Eksteen M, Tiller H, Averina M, Heide G, et al. Characterization of a human platelet antigen-1a-specific monoclonal antibody derive from a B cell from a woman alloimmunized in pregnancy. *J Immunol.* 2015; 194(12):5751-60.
  128. Mennuti M, Schwarz RH, Gill F. Obstetric management of isoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* 1974; 118(4):565-6.
  129. Sitarz A, Driscoll JM, Wolff JA. Management of isoimmune neonatal thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 124(1):39-42.
  130. Kaplan C, Morel-Kopp MC, Clemenceau S, Daffos F, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: current trends in diagnosis and therapy. *Transfus Med.* 1992; 2(4):265-71.
  131. Letsky EA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society of Haematology. *Br J Haematol.* 1996; 95(1):21-6.
  132. Bussel J, Kaplan C. The fetal and neonatal consequences of maternal alloimmune thrombocytopenia. *Baillieres Clin Haematol.* 1998; 11(2):391-408.
  133. Murphy MF, Pullon HW, Metcalfe P, Chapman JF, et al. Management of fetal alloimmune thrombocytopenia by weekly in utero platelet transfusions. *Vox Sang.* 1990; 58(1):45-9.
  134. Murphy MF, Waters AH, Doughty HA, Hambley H, et al. Antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: report of 15 affected pregnancies. *Transfus Med.* 1994; 4(4):281-92.
  135. Kanhai HH, Porcelijn L, Van Zoeren D, Klumper F, et al. Antenatal care in pregnancies at risk of alloimmune thrombocytopenia: report of 19 cases in 16 families. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 68(1-2):67-73.
  136. Sainio S, Teramo K, Kekomäki R. Prenatal treatment of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med.* 1999; 9(4):321-30.
  137. Overton TG, Duncan KR, Jolly M, Letsky E, et al. Serial aggressive platelet transfusion for fetal alloimmune thrombocytopenia: platelet dynamics and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(4):826-31.
  138. Kroll H, Kiefel V, Giers G, Bald R, et al. Maternal intravenous immunoglobulin treatment does not prevent intracranial hemorrhage in fetal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med.* 1994; 4(4):293-6.
  139. Bussel JB, Berkowitz R, McFarland JM, Lynch L, et al. Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1988; 319(21):1374-8.
  140. Mir N, Samson D, House MJ, Kovar IZ. Failure of antenatal high-dose immunoglobulin to improve fetal platelet count in neonatal allo-immune thrombocytopenia. *Vox Sang.* 1988; 55(3):188-9.
  141. Nicolini U, Tannirandon Y, González P, Fisk NM, et al. Continuing controversy in alloimmune thrombocytopenia: Fetal hyperimmunoglobulinemia fails to prevent thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163(4 Pt 1):1144-6.
  142. Kaplan C, Murphy MF, Kroll H, Waters AH. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: antenatal therapy with IVIG and steroids – more questions than answers. European Working Group of FMAIT. *Br J Haematol.* 1998; 100(1):62-5.
  143. Lynch L, Bussel JB, McFarland JG, Chitkara U, et al. Antenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol.* 1992; 80(1):67-71.
  144. Spencer JA, Burrows RF. Feto-maternal alloimmune



- thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *Aust NZ J Obstet Gynecol.* 2001; 41(1):45-55.
145. Bertrand G, Drame M, Martageix C, Kaplan C. Prediction of the fetal status in noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; 117(11):3209-13.
146. Winkelhorst D, Murphy M, Greinacher A, Shehata T, et al. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood.* 2017; 129(11):1538-47.
147. Dickinson JE, Marshall LR, Phillips JM, Barr AL. Antenatal diagnosis and management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Perinatol.* 1995; 12(5):333-5.
148. Blanchette VS, Johnson J, Rand M. The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* 2000; 13(3):365-90.

# Actualización del diagnóstico prenatal y cirugía fetal del mielomeningocele

## *Update on prenatal diagnosis and fetal surgery for myelomeningocele*

Dr. César Meller<sup>a</sup>, Dra. Delfina Covini<sup>b</sup>, Dr. Horacio Aiello<sup>a</sup>, Dr. Gustavo Izbizky<sup>a</sup>, Dr. Santiago Portillo Medina<sup>c</sup> y Dr. Lucas Otaño<sup>a</sup>

### RESUMEN

A partir del estudio seminal *Management of Myelomeningocele Study* en el año 2011, el cual demostró que la reparación prenatal del defecto del mielomeningocele antes de la semana 26 mejoraba los resultados neurológicos, la cirugía fetal fue incorporada dentro de las opciones de estándar de cuidado. Así, el diagnóstico prenatal del mielomeningocele dentro de la ventana terapéutica se convirtió en un objetivo obligatorio y, por ello, se intensificó la investigación de estrategias de tamizaje, sobre todo, en el primer trimestre. Además, se desarrollaron distintas técnicas de cirugía fetal para mejorar los resultados neurológicos y disminuir los riesgos maternos. El objetivo de la siguiente revisión es actualizar los avances en tamizaje y diagnóstico prenatal en el primer y segundo trimestre, y en cirugía fetal abierta y fetoscópica del mielomeningocele.

**Palabras clave:** mielomeningocele, terapias fetales, espina bífida, fetoscopia, atención prenatal.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e215>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e215>

- a. Servicio de Obstetricia.
- b. Servicio de Diagnóstico por Imágenes.
- c. Servicio de Neurocirugía Infantil.

Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia:**  
Dr. César H. Meller:  
cesar.meller@hospitalitaliano.org.ar

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 29-9-2020  
Aceptado: 12-11-2020

**Cómo citar:** Meller C, Covini D, Aiello H, Izbizky G, et al. Actualización del diagnóstico prenatal y cirugía fetal del mielomeningocele. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e215-e228.

### INTRODUCCIÓN

Hasta el año 2011, las estrategias de tamizaje y diagnóstico prenatal de mielomeningocele tenían como objetivo el asesoramiento adecuado a los padres en función del pronóstico para brindarles las alternativas de manejo, sea seguimiento obstétrico adecuado y nacimiento en un centro con capacidad de cirugía neonatal o, dependiendo de la legislación local, la interrupción del embarazo.<sup>1,2</sup> A partir del estudio seminal *Management of Myelomeningocele Study (MOMS)*,<sup>3</sup> el cual demostró que la reparación

prenatal del defecto antes de la semana 26 mejoraba los resultados neurológicos, la cirugía fetal fue incorporada dentro de las opciones de estándar de cuidado para el manejo del mielomeningocele.<sup>2,4-7</sup>

Esto impulsó la investigación en dos áreas fundamentales. Por un lado, el diagnóstico prenatal de mielomeningocele dentro de la ventana terapéutica se convirtió en un objetivo obligatorio y, por ello, se intensificó la investigación de estrategias de tamizaje, sobre todo, en el primer trimestre. Por otro lado, se comenzaron a evaluar distintas técnicas de cirugía fetal para mejorar los resultados neurológicos y disminuir los riesgos maternos. El objetivo de la siguiente revisión es actualizar los avances en tamizaje y diagnóstico prenatal y en cirugía fetal del mielomeningocele.

### EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de espina bífida tiene, a nivel mundial, una marcada variación étnica y geográfica.<sup>8,9</sup> En la Argentina, desde la implementación de la ley de fortificación de harinas con ácido fólico, la prevalencia disminuyó, aproximadamente, un 60 %. En la actualidad, es de alrededor de 1 cada 2000 nacidos vivos.<sup>10</sup> La prevalencia durante el embarazo es mayor y disminuye hacia el término debido a la letalidad intrauterina de la patología, en especial, en los casos sindrómicos.<sup>11</sup>

La mayor parte de los mielomeningoceles son aislados. Existen algunas anomalías que se toman como parte del espectro de la enfermedad y, por ende, se sigue

considerando un defecto aislado, como la ventriculomegalia, la malformación de Arnold-Chiari tipo II, la hipoplasia del cuerpo caloso y el pie equinovaro.<sup>2,10-12</sup>

### TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO PRENATAL DE MIELOMENINGOCELE

La detección prenatal de espina bífida ha aumentado en las últimas décadas y es incluso posible desde el primer trimestre. El registro europeo de anomalías congénitas (*European Surveillance of Congenital Anomalies*, EUROCAT) reportó, para el período 2012-2017, una sensibilidad prenatal cercana al 90 %, es decir que, aproximadamente, en un 10 % de los casos, las ecografías eran catalogadas como normales en forma errónea (falsos negativos).<sup>13</sup> A su vez, en regiones con menores recursos, como América Latina, la detección prenatal es menor y en edades gestacionales más avanzadas.<sup>8,14</sup>

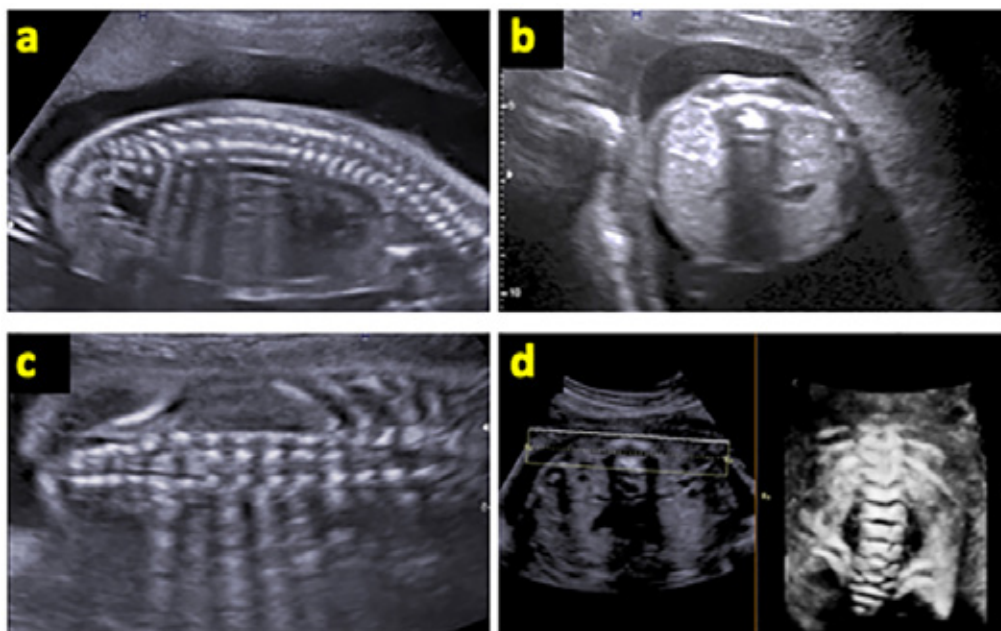
En la década de los setenta, se realizó el primer diagnóstico prenatal de espina bífida por ecografía<sup>15</sup> y se introdujo la alfafetoproteína en sangre materna para el tamizaje durante el segundo trimestre.<sup>16</sup> El análisis bioquímico casi ha dejado de utilizarse y, en la actualidad, el tamizaje y el diagnóstico suelen realizarse durante el segundo trimestre y, más recientemente, también durante la ecografía de las 11-14 semanas.<sup>17-19</sup>

### 1. Ecografía del segundo trimestre

**1. a. Evaluación directa de la columna:** se realiza dentro de la ecografía detallada de rutina, alrededor de la semana 18-24. La Sociedad Internacional de Ultrasonografía en Obstetricia y Ginecología (*International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, ISUOG) sugiere evaluar la columna en cortes axiales, sagitales y coronales (*Figura 1*).<sup>20,21</sup> Los signos **directos** de espina bífida abierta incluyen la visualización del defecto óseo y la protrusión del saco (meningocele o mielomeningocele) (*Figura 2*). Evidenciarlos puede resultar técnicamente difícil, por ejemplo, en los fetos con el dorso posterior (columna alejada del transductor) o con la columna pegada a la placenta o al útero. Por esto, es fundamental conocer los signos **indirectos** de espina bífida, descritos en la década de los ochenta, verdaderos pilares del tamizaje de mielomeningocele.<sup>22</sup>

**1. b. Evaluación de signos intracraneales de espina bífida:** existen signos indirectos a nivel craneano que funcionan como tamizaje y ayudan al diagnóstico de espina bífida. Estos son, durante el segundo trimestre, la disminución del diámetro biparietal (DBP) y de la circunferencia cefálica, el aplanamiento o concavidad de los huesos frontales ("signo del limón"), la ventriculomegalia, la obliteración de la cisterna magna y la visualización de anomalías

FIGURA 1. a) Sección sagital, b) sección axial, c) sección coronal y d) reconstrucción 3D de una columna vertebral normal a las 20 semanas de gestación



cerebelosas, que incluyen la ausencia de cerebelo en la fosa posterior, cerebelo pequeño o cerebelo con concavidad anterior (“signo de la banana”) (Figura 3).<sup>23</sup> En los fetos con mielomeningocele menores de 24 semanas, el “signo del limón” está casi invariablemente presente (en el 98 %), y el “signo de la banana” se visualiza en el 70-80 % de los casos, pero, en los fetos de mayor edad gestacional, el “signo del limón” es infrecuente, y, en la fosa posterior, el hallazgo más frecuente

es la ausencia de cerebelo debido al descenso de este a través del foramen magno.<sup>11,23,24</sup> La disminución del tamaño cefálico, con un DBP o una circunferencia cefálica menor del percentil 5, también tiende a normalizarse hacia el tercer trimestre,<sup>11</sup> en tanto que la ventriculomegalia (atrio > 10 mm) tiende a progresar a lo largo de la gestación, tanto en los fetos con manejo habitual como en aquellos en los que se realiza la cirugía prenatal.<sup>11,25</sup>

FIGURA 2. Signos directos de espina bífida abierta. a) Sección sagital y b) axial en la que se observa un defecto de la columna a través del cual se exterioriza el saco meníngeo (flechas). c) Corte coronal que muestra la separación de los procesos laterales de las vértebras lumbares

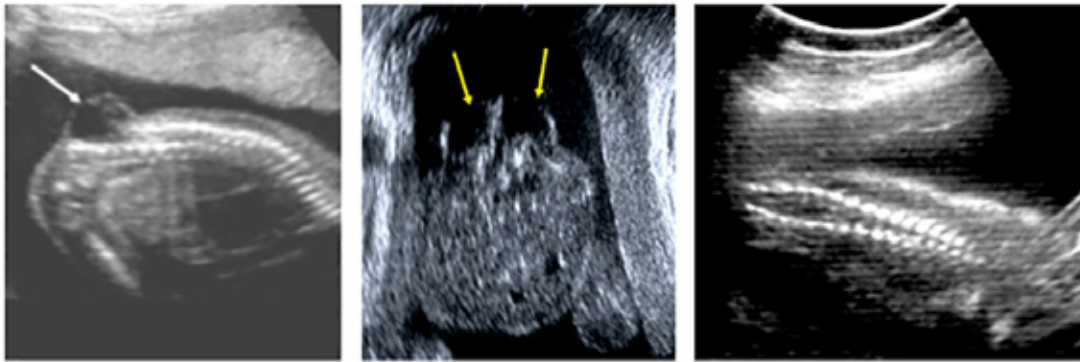
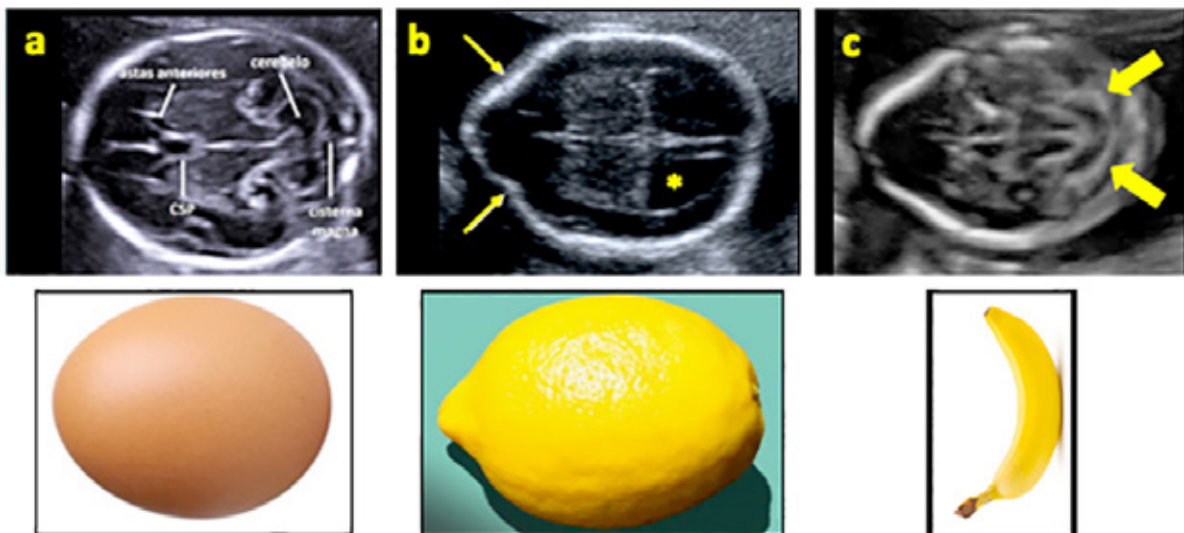


FIGURA 3. a) Corte transversal del polo cefálico en el que se visualiza la fosa posterior de un feto normal a las 21 semanas de gestación: nótese la forma ovoidea del cráneo, el complejo anterior formado por las astas anteriores de los ventrículos laterales y el cavum del septum pellucidum (CSP), y, en la fosa posterior, la apariencia del cerebelo en forma de mariposa y la presencia de la cisterna magna. b) Feto de 20 semanas con espina bífida abierta lumbosacra: se observa ventriculomegalia (\*) y una concavidad del hueso frontal (flechas finas) que da al cráneo un formato particular (signo del limón). c) Imagen de la fosa posterior de un feto de 20 semanas con mielomeningocele: se observa una obliteración de la cisterna magna debido a una anomalía de la posición y forma del cerebelo, el cual muestra una convexidad posterior (flechas gruesas), denominada signo de la banana.



## 2. Ecografía del primer trimestre

**2. a. Evaluación directa de la columna:** si bien el diagnóstico prenatal basado en la visualización directa del defecto es posible a las 11-14 semanas, es extremadamente difícil.<sup>26</sup> Por ello, se han descrito signos indirectos intracraneales.

**2. b. Evaluación de signos intracraneales:** en el mismo corte donde se mide la translucencia nucal (TN), es posible evaluar la normalidad de la fosa posterior (Figura 4). Nuestro grupo publicó recientemente una revisión de la literatura sobre la detección de espina bífida abierta en el primer trimestre, en la que se detallan los múltiples signos indirectos intracraneales descritos, tanto en cortes medio-sagitales como en cortes axiales.<sup>26</sup> La evaluación de la fosa posterior puede detectar anomalías que consisten en la disminución o ausencia de la translucencia intracraneana (o cuarto ventrículo fetal),<sup>17,27</sup> de la cisterna

magna,<sup>17,27,28</sup> o en la alteración de la relación entre la distancia del tronco del encéfalo y la distancia del tronco del encéfalo-hueso occipital (Figura 5). Este espacio puede analizarse a través de mediciones o “a simple vista” mediante la visualización de 4 líneas ecogénicas que delimitan 3 espacios hipococicos.<sup>26-27,29-31</sup> Las anomalías en los cortes axiales incluyen la visualización del “signo del limón”,<sup>27,32</sup> la disminución del DBP<sup>33,34</sup> y su relación con el diámetro transversal abdominal, que, si es < 1, detecta, aproximadamente, el 70 % de los fetos con mielomeningocele para una tasa de falsos positivos del 5 %, <sup>35</sup> o la visualización de apariencia “seca” del sistema ventricular,<sup>19,36</sup> o distintas medidas producto del desplazamiento posterior de las estructuras encefálicas.<sup>37,38</sup>

El desempeño de estos signos es variable entre estudios y entre observadores.<sup>26</sup> Sin embargo, utilizando el mismo corte medio-

FIGURA 4. a) Corte medio-sagital de un feto normal que muestra la translucencia nucal (TN), el diencéfalo (D) y el mesencéfalo (M). b) Se observan 4 líneas ecogénicas (en amarillo) que delimitan los 3 espacios hipococicos: tronco encefálico (TE), el cuarto ventrículo o translucencia intracraneana (TI) y la cisterna magna (CM)

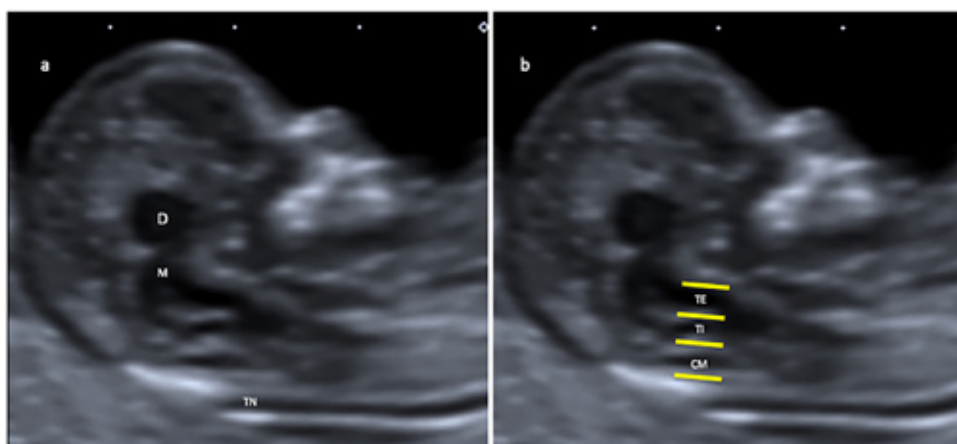
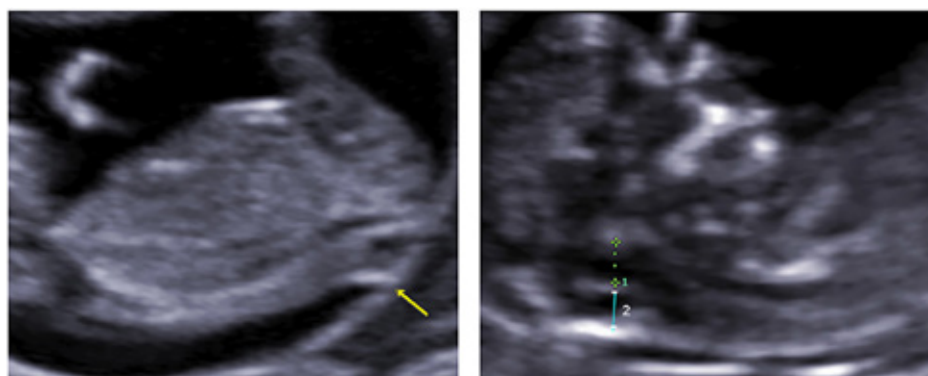


FIGURA 5. a) Visualización directa de una espina bífida abierta (flecha) en un feto de 12 semanas y b) fosa posterior que muestra solo 2 espacios hipococicos, en lugar de tres, el tronco del encéfalo (1) y el cuarto ventrículo/cisterna magna (2)



sagital que se realiza de rutina para la evaluación de la TN y evaluando “a simple vista” la fosa posterior, se podrían detectar la mayoría de los mielomeningoceles.<sup>24,26</sup>

### EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA PRENATAL DE UN MIELOMENINGOCELE

Ante la sospecha prenatal de un mielomeningocele, se debe, en primer lugar, completar la evaluación diagnóstica y, en segundo lugar, brindar asesoramiento con relación al pronóstico y a las alternativas de manejo, que incluyen cirugía posnatal, cirugía prenatal en casos seleccionados o, dependiendo de la legislación local, la terminación del embarazo.<sup>1,2</sup> Al igual que para otras anomalías congénitas, es crucial determinar si se trata de un defecto aislado o asociado a algún otro defecto o forma parte de un síndrome genético, por lo cual se deben realizar estudios por imágenes detalladas y evaluación genética.

**a. Evaluación genética:** entre el 5 % y el 20 % de los mielomeningoceles presentan anomalías de cromosomas. La más frecuente es

la trisomía 18.<sup>1,12,39,40</sup>

Todos los programas de cirugía fetal contemplan, dentro de los criterios de inclusión, al menos, un cariotipo estándar o una reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa (*Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction; QF-PCR*, por sus siglas en inglés) normal. Algunos centros exigen, además, un estudio de *microarrays* normal,<sup>2,41</sup> técnica cuyo acceso en nuestro medio es limitado por su elevado costo y baja disponibilidad.

**b. Estudios por imágenes:** incluyen una ecografía morfológica detallada, un ecocardiograma fetal y, si está disponible o si es candidato a cirugía fetal, una resonancia magnética fetal (RMF).

La ecografía detallada permitiría descartar malformaciones asociadas, la presencia de cifosis y determinar el nivel anatómico y funcional de la lesión. Cuanto más bajo es el defecto, mejor es el pronóstico (*Tabla 1*).<sup>42</sup> El nivel anatómico está dado por el nivel más alto del defecto óseo y se establece mediante ecografía (*Figura 6*) y/o RMF. El nivel motor funcional se define,

Tabla 1. Determinación del nivel funcional motor de la lesión

| Nivel | Función  | Pronóstico de ambulación y tipo de ortesis requerida                |
|-------|--|---|
| L1-L2 | Cadera: flexión y abducción (abducción no evaluable en forma prenatal) | Deambulacion interior con ortesis de rodilla-tobillo-pie y muletas  |
| L3    | Rodilla: extension   | Deambulacion comunitaria con ortesis de tobillo-pie con/sin muletas |
| L4    | Rodilla: flexion   | Deambulacion comunitaria con ortesis de tobillo-pie sin muletas     |
| L5    | Tobillo/pie: flexion dorsal  | Deambulacion comunitaria sin ortesis                                |
| S1    | Tobillo/pie: flexion plantar   | Deambulacion comunitaria sin ortesis                                |

(Adaptado de E. Carreras et al.).<sup>42</sup>

FIGURA 6. Determinación del nivel anatómico de la lesión en un feto de 22 semanas con una espina bífida abierta. Para determinar la altura de la lesión, se puede comenzar el recuento desde la región caudal (a), sabiendo que, en el segundo trimestre, la última vértebra osificada en el feto es S4, o (b) desde la última vértebra torácica, reconocible por la presencia de la última costilla (flecha). En este ejemplo, el defecto comienza aproximadamente en L4

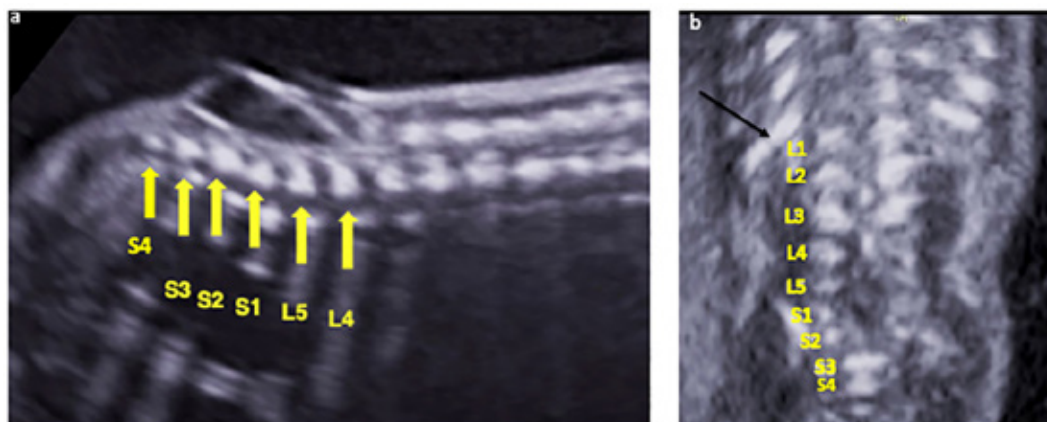


FIGURA 7. Cortes sagitales de resonancia magnética (RM) fetal que muestra la clasificación de Sutton y col. con la gradación de la herniación del tronco encefálico y cerebelo en relación con el foramen magno (línea amarilla). A. Grado 0: normal. B. Grado 1: cuarto ventrículo y cisterna magna visibles, sin descenso del cerebelo por foramen magno. Puede haber tentorio verticalmente orientado y pico del tectum. C. Grado 2: cisterna magna visible sin descenso del cerebelo por foramen magno. Cuarto ventrículo no visible. D. Grado 3: descenso del cerebelo por foramen magno y obliteración de los espacios de líquido cefalorraquídeo (LCR) de la fosa posterior. La cabeza de flecha marca el límite inferior de las amígdalas cerebelosas.

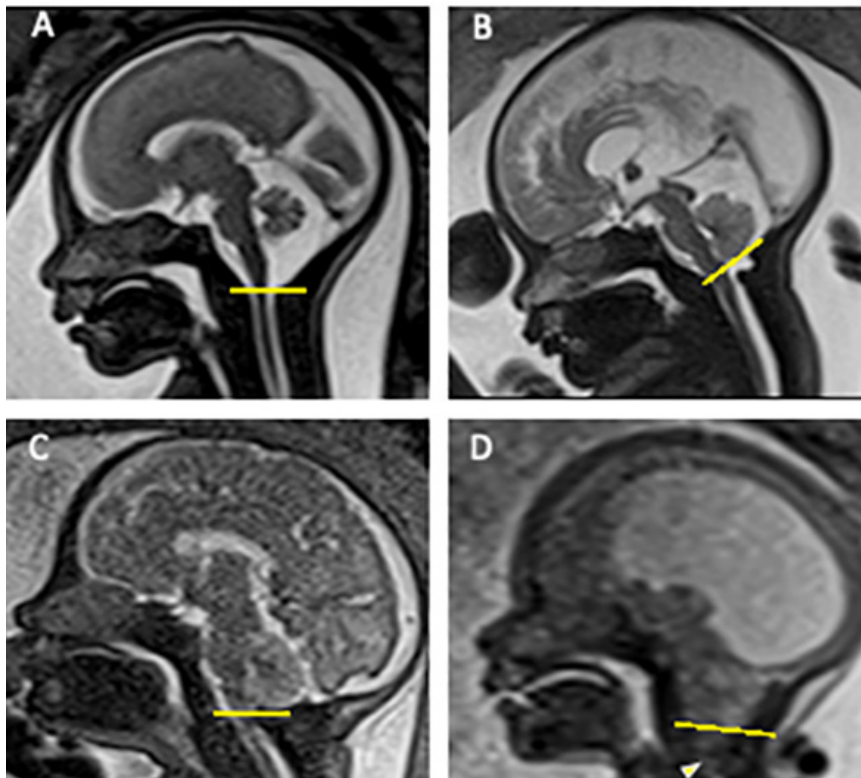
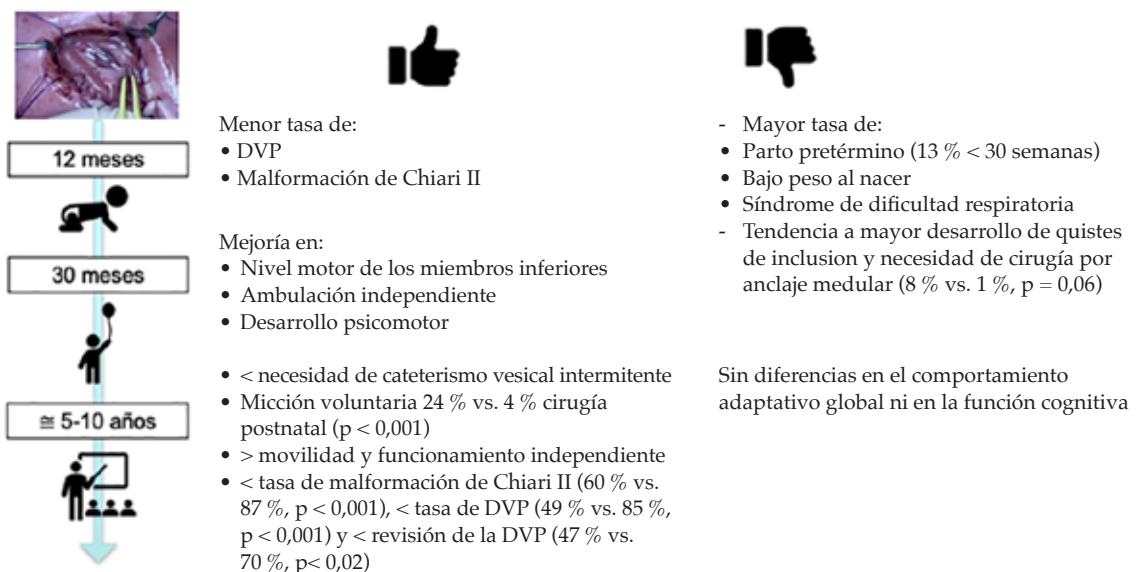


FIGURA 8. Pros y contras pediátricos de la cirugía fetal abierta de mielomeningocele comparada con la cirugía posnatal (MOMS y MOMS2)



MOMS: Management of Myelomeningocele Study. MOMS2: Follow-up of the Management of Myelomeningocele Study. DVP: Derivación ventriculoperitoneal.

(Datos extraídos de Adzick y col.,<sup>3</sup> Joyeux y col.,<sup>68</sup> Brock y col.,<sup>48</sup> Mazzola y col.,<sup>6</sup> tab y Houtrow y col.)<sup>50</sup>

principalmente, por ecografía, evaluando la motilidad de la cadera, la rodilla y el tobillo/pie, similar a un examen neurológico posnatal (Tabla 1).<sup>42</sup>

Otro aspecto evaluable por ecografía y RMF es la presencia y magnitud de ventriculomegalia. Cuando es grave ( $\geq 15$  mm), es un factor predictor de hidrocefalia y de necesidad de derivación ventriculoperitoneal (DVP), aun en los fetos operados intraútero.<sup>25</sup>

La RMF permite detectar otras anomalías intracraneales asociadas, así como también evaluar y cuantificar la magnitud de la herniación del tronco y cerebelo a través del foramen magno (clasificación de Sutton) (Figura 7).<sup>43</sup> Finalmente, se debe medir la longitud del cuello del útero como tamizaje de riesgo de parto pretérmino ( $< 20$  mm es criterio de exclusión para cirugía fetal).

### CIRUGÍA POSNATAL O CIRUGÍA FETAL

Se ha demostrado que el daño intraútero del sistema nervioso es progresivo.<sup>44</sup> La "teoría de los 2 golpes" sugiere que hay una primera lesión, el defecto anatómico en sí, y luego una segunda, dada por la continua exposición del tejido nervioso al líquido amniótico.<sup>45-47</sup> Por ello, con la hipótesis de que el cierre precoz del defecto podría asociarse a mejores resultados posnatales al disminuir la exposición del tejido neural al líquido amniótico durante un período prolongado, se introdujo el concepto de la corrección prenatal.<sup>3,44,46</sup>

En el año 2011, se publicó el MOMS, el cual comparó los resultados de la cirugía prenatal abierta con la posnatal.<sup>3</sup> El estudio fue

interrumpido precozmente debido a los claros beneficios en la rama de la cirugía prenatal, que mostró, en el seguimiento a 12 meses, una reducción de la necesidad de colocación de DVP (el 40 % en el grupo de cirugía prenatal vs. el 82 % en el grupo posnatal; riesgo relativo -RR- = 0,48; intervalo de confianza -IC- del 97,7 %: 0,36-0,64;  $p < 0,001$ ) y, en el seguimiento a 30 meses, una mejoría en el resultado compuesto de desarrollo mental y función motora.<sup>3</sup> Además, duplicó la capacidad de deambulación independiente (el 42 % vs. el 21 %,  $p < 0,01$ ) y aumentó la proporción de reversión completa de Chiari II (el 36 % vs. el 4 %,  $p < 0,001$ ). Por ello, y en función de diferentes series posteriores con seguimiento hasta la edad escolar,<sup>48-50</sup> distintas sociedades coinciden en que la cirugía fetal abierta de mielomeningocele debe ser ofrecida dentro de las opciones de manejo (Figura 8).<sup>2,4-7</sup>

Tanto en el MOMS como en series posteriores, se registró morbilidad materna significativa, como adelgazamiento/dehiscencia o ruptura uterina (el 35 % en el MOMS),<sup>47</sup> no solo en el embarazo índice, sino también en los subsiguientes. Un registro prospectivo internacional mostró que el riesgo de ruptura uterina en embarazos posteriores a una cirugía abierta de mielomeningocele fue del 9,6 % (5/52), con una mediana de edad gestacional de 28 (26,0-31,5) semanas y con 2 muertes fetales dentro de los 5 casos de ruptura uterina.<sup>51,52</sup> Con el objetivo de reducir dichos riesgos maternos, diferentes grupos introdujeron variantes a la cirugía original, con histerotomías de menor tamaño<sup>53,54</sup> y estrategias de cirugía fetoscópica del mielomeningocele.<sup>55</sup>

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión del Management of Myelomeningocele Study (Adzick y col.)<sup>3</sup>

| Inclusión                                       | Exclusión  |
|---|--|
| Embarazo único                                  | Anomalía fetal no relacionada con el mielomeningocele  |
| Edad materna $\geq 18$ años                     | Cifosis $> 30$ grados  |
| Tipo de lesión: mielomeningocele o mielosquisis | Riesgo incrementado de parto pretérmino espontáneo (historia de parto pretérmino, longitud cervical acortada $< 20$ mm, cerclaje) o iatrogénico (por ej., HTA mal controlada, diabetes pregestacional insulinodependiente) |
| 19-25 <sup>+</sup> semanas                      | Anomalías placentarias (placenta previa, sospecha de trastorno adherencial) o anomalías uterinas (por ejemplo, útero bicorne)  |
| Nivel de la lesión: T1-S1                       | Índice de masa corporal $> 35$   |
| Cariotipo normal                                | Aloimmunización materna  |
| Malformación de Chiari II presente              | Madre con test de VIH, hepatitis B o C positivo  |
| Poder permanecer cerca del centro tratante      | Antecedente de histerotomía en el segmento<br>Limitaciones psicosociales   |

HTA: hipertensión arterial; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



## CIRUGÍA FETAL DEL MIELOMENINGOCELE

### a. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión clásicos se describen en la *Tabla 2*. Estos han ido sufriendo algunas modificaciones luego de la publicación del *MOMS*, como el incremento del límite superior de edad gestacional (27-28 semanas) o del índice de masa corporal (> 35 en el *MOMS* y luego aumentado a 40), entre otros.<sup>41,56</sup> Series recientes describen que el 40-60 % de los casos con diagnóstico prenatal de espina bífida serían candidatos a cirugía fetal.<sup>57,58</sup>

### b. Aspectos técnicos de la cirugía fetal abierta

La técnica quirúrgica descrita en el *MOMS* es una cirugía a cielo abierto que consiste en una laparotomía, exteriorización del útero, histerotomía amplia, de 6-8 cm, que expone el dorso fetal para el cierre del defecto y posterior histerorrafia (*Figura 9*).<sup>3,56</sup> La técnica de cierre del defecto es similar a la utilizada en la etapa posnatal: identificación y separación de la placoda neural del epitelio que la rodea, cierre de la duramadre, cierre del plano miofacial y cierre de la piel.<sup>59</sup>

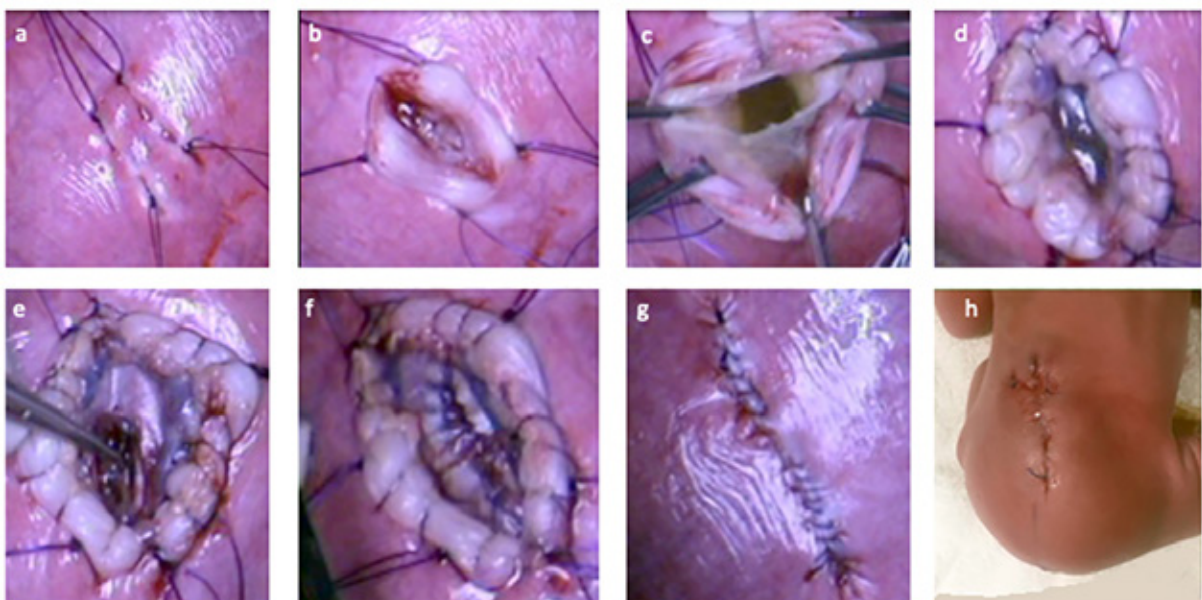
Luego del *MOMS*, distintos grupos

propusieron modificaciones a la estrategia quirúrgica. Para disminuir las complicaciones de la histerotomía, hay centros que realizan el cierre en tres capas en lugar de dos.<sup>60</sup> Se introdujo el concepto de “minihisterotomías”, que medían alrededor de 3 cm o menos,<sup>53,54</sup> y se fueron probando alternativas en el instrumental utilizado, como la incorporación de distintos tipos de retractores,<sup>53</sup> que incluyeron un retractor plástico (Alexis).<sup>61</sup> Otra modificación está dada por el uso de atosiban como tocolítico, no disponible en Estados Unidos, pero adoptado por varios centros, ya que demostró ser un mejor relajante uterino que el sulfato de magnesio y con mejor perfil de seguridad.<sup>62-64</sup>

### c. Aspectos técnicos de la cirugía fetoscópica

El abordaje fetoscópico puede ser percutáneo<sup>65-67</sup> o a través de una laparotomía con exposición del útero,<sup>5,47,55,68</sup> en la que se utilizan dos,<sup>69</sup> tres (*Figura 10*) o cuatro puertos.<sup>67</sup> Dada la heterogeneidad de las técnicas fetoscópicas y la ausencia de un estudio aleatorizado, como el *MOMS*, la reparación fetoscópica continúa en estudio. Con el objetivo de evaluar el desempeño de las distintas técnicas fetoscópicas, se creó un consorcio internacional (*International Fetoscopic*

FIGURA 9. Cirugía fetal de mielomeningocele a cielo abierto. a) Se colocan 4 suturas de tracción de monofilamento, 2 a cada lado, a través de todo el espesor de la pared uterina. b-d) Se realiza la histerotomía hasta abrir las membranas, que se fijan con un surget. e-f) Con analgesia y parálisis fetal previa, se expone el defecto fetal y se realiza su cierre a cargo del neurocirujano infantil. g) Finalmente, se restituye solución de Ringer lactato con vancomicina para reemplazar el líquido amniótico perdido y se realiza la histerorrafia en 2 planos. h) Recién nacido en la sala de recepción, desde donde fue trasladado con su madre a la sala de internación conjunta



*Myelomeningocele Repair Consortium*), del cual, en la Argentina, el Hospital Universitario Austral y el Hospital Italiano de Buenos Aires son miembros.

**ALGUNAS PREGUNTAS FRECUENTES EN RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO PERINATAL DE LA CIRUGÍA PRENATAL DE MIELOMENINGOCELE**

**a. ¿Es mejor la cirugía fetal abierta o la fetoscópica?**

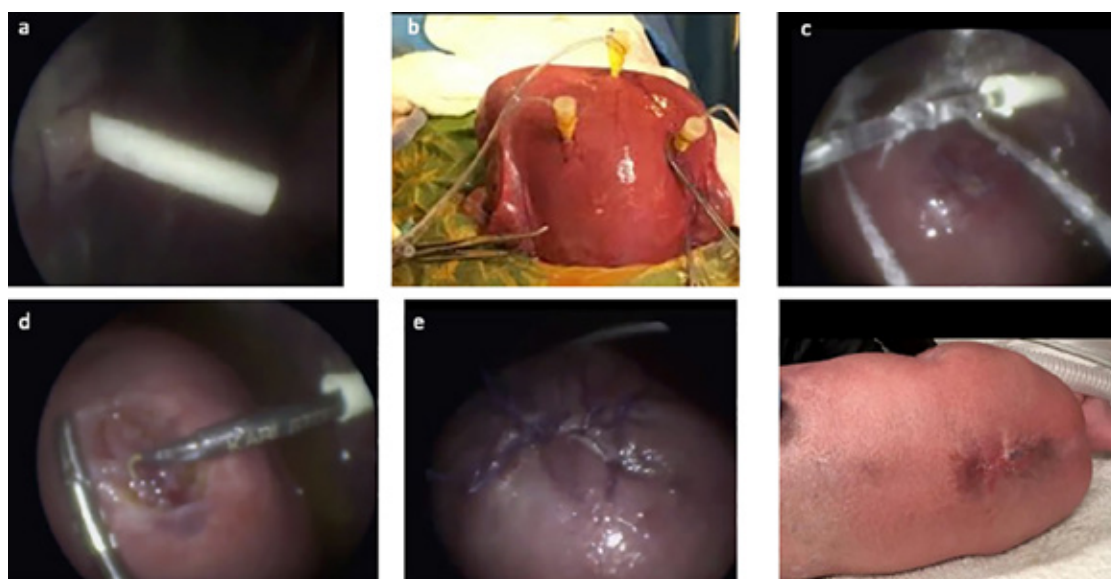
La técnica avalada por un estudio clínico aleatorizado es la abierta, en tanto que la estrategia

fetoscópica continúa en evaluación, motivo por el cual aún no se puede responder esta pregunta.<sup>47</sup> Hay alrededor de 50 centros en el mundo que ofrecen cirugía fetal de mielomeningocele. Su distribución, la vía de abordaje que utilizan y los resultados pueden verse en un mapa interactivo de la Sociedad Internacional de Diagnóstico Prenatal (ISPD) ([https://ispdhome.org/ISPD/SIGs/Fetal\\_Therapy\\_Map.aspx](https://ispdhome.org/ISPD/SIGs/Fetal_Therapy_Map.aspx)) (Figura 11). En la Argentina, se registran 2 centros, el Hospital Universitario Austral y el Hospital Italiano de Buenos Aires.<sup>64,70</sup> Además, fuera de este registro, se realiza también en el Centro de Educación

FIGURA 11. Mapa de los centros que ofrecen cirugía prenatal de mielomeningocele en el mundo (versión interactiva en [https://ispdhome.org/ISPD/SIGs/Fetal\\_Therapy\\_Map.aspx](https://ispdhome.org/ISPD/SIGs/Fetal_Therapy_Map.aspx))



FIGURA 10. Cirugía fetoscópica de mielomeningocele (placenta posterior). Luego de exteriorizar el útero, con el feto en la posición deseada, se colocan 4 puntos de fijación de membranas, a través de los cuales se introduce el primer puerto de trabajo bajo guía ecográfica (a). Luego se extrae líquido amniótico y se introduce CO<sub>2</sub> humidificado y caliente. b) El segundo y tercer puerto se colocan bajo guía fetoscópica. c) Se realiza la irrigación de las membranas cada 15 minutos. d) Tiempo neuroquirúrgico. e) Defecto fetal suturado. f) Recién nacido en la sala de recepción



Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), lugar donde, además, se llevó a cabo la primera cirugía fetal de mielomeningocele de la Argentina, en 2001, con la colaboración del Dr. Michael Harrison de la Universidad de San Francisco, California.

La cirugía fetoscópica impresionaría ser una estrategia más adecuada desde el punto de vista materno si demostrara resultados de neuroprotección similares (o mejores) que la

vía abierta. El abordaje fetoscópico percutáneo es el menos invasivo, pero presenta múltiples desafíos técnicos, con una tasa de ruptura prematura de membranas (RPM) muy elevada (del 30-55 % en < 30 semanas) y una tasa de parto pretérmino elevada, con una edad gestacional al nacer de 32-33 semanas (Tabla 3).<sup>47</sup> La vía fetoscópica con exteriorización del útero, en cambio, presenta tasas de RPM similares a la

Tabla 3. Características y resultados de las distintas técnicas de cirugía fetal de mielomeningocele. Las cifras brindadas son aproximadas y están basadas en los trabajos publicados de los centros con más experiencia y por reportes de congresos, cursos o simposios (adaptado de Danzer y col.<sup>47</sup> y Joyeux y col.).<sup>76</sup>

| Parámetro                                      | Cirugía posnatal                | Cirugía fetal abierta          |  |                                   | Cirugía fetal fetoscópica                    |                                      |
|--|---------------------------------|--------------------------------|--|-----------------------------------|--|--------------------------------------|
|  | MOMS rama posnatal <sup>3</sup> | MOMS rama fetal <sup>3</sup>   | Histerotomía estándar <sup>3,47,57,74,75,77-82</sup> | Minihisterotomía <sup>53,61</sup> | Asistido con laparotomía <sup>55,69,85</sup> | Percutáneo <sup>85,65-67,83,84</sup> |
| Histerotomía                                   | -                               | 6-8 cm                         |  | 2,5-4 cm                          | 2-3 puertos                                  | 3-4 puertos                          |
| Ingreso al útero                               | -                               | Incisión con bisturí           |  |                                   | Técnica de Seldinger, catéter 6 fr-12 fr     |                                      |
| En planos sobre placoda                        |                                 | 2-3                            |  |                                   | 1-3  | 1-2                                  |
| Vía de nacimiento                              |                                 | Cesárea electiva               |  |                                   | Parto vaginal permitido                      |                                      |
| <b>Resultados quirúrgicos</b>                  |                                 |                                |  |                                   |  |                                      |
| Muertes maternas                               | 0                               | 0                              | 0  | 0                                 | 0  | 0                                    |
| Muerte perinatal                               | ~ 2 % de muertes neonatales     | ≈ 0-2 % de muerte intrauterina |  |                                   | ≈ 2 % de muerte intrauterina                 | ≈ 2-5 % de muerte intrauterina       |
| RPM < 30 semanas                               | No reportado                    | No reportado                   | ≈ 10 %   | ≈ 2 %                             | ≈ 10 %                                       | 30-55 %                              |
| EG al nacer                                    | 37 semanas                      | 34-35 semanas                  |  |                                   | 38 semanas                                   | 32-33 semanas                        |
| < 37 semanas                                   | 15 %                            | 70-80 %                        |  | 50-80 %                           | 30-90 %                                      | 90 %                                 |
| < 30 semanas                                   | 0 %                             | 12-13 %                        |  | 0-5 %                             | 2-25 %                                       | 10-20 %                              |
| Útero adelgazado o deshicente                  | 0 %                             | 30-40 %                        |  | 5 %                               | 0 %  | 0 %                                  |
| <b>Resultados de neuroprotección</b>           |                                 |                                |  |                                   |  |                                      |
| Necesidad de tratamiento posnatal de la lesión | 6 %                             | 13 %                           | 3-7 %  | 9 %                               | * 6-36 %                                     | ~ 25 %                               |
| Mejor función motora neonatal                  | No reportado                    | No reportado                   | ≈ 55 %   | ≈ 35 %                            | 70-80 %                                      | 55-100 %                             |
| Reversión completa Chiari II a los 12 meses    | 4 %                             | 36 %                           | ≈ 70 %   |                                   | 40-45 %                                      | * 55-95 %                            |
| DVP a los 12 meses                             | 82 %                            | 44 %                           | ≈ 40 %   | ≈ 40 %                            | ≈ 40 %                                       | 30-60 %                              |
| ^ Deambulacion con/sin ayuda                   | 57 %                            | 71 %                           | ≈ 70 %   | No reportado                      | 90 %   | 70 %                                 |

DVP: derivación ventriculoperitoneal; MOMS: Management of Myelomeningocele Study; RPM: ruptura prematura de membranas; EG: edad gestacional.

Hay grupos que están trabajando con histerotomías de 1,5 cm (comunicación en simposio y manuscrito aceptado para publicación, Rogelio Cruz Martínez, 2020).

\* El grupo con más experiencia en cirugía fetal asistida por laparotomía (Texas Children Hospital) comenzó realizando el cierre en un plano y luego modificó la técnica y cerró en 3 planos, lo que disminuyó la necesidad de revisión posnatal del lecho quirúrgico y aumentó la tasa de reversión del Chiari a los 12 meses (información presentada en el curso "Simulation Training of Fetoscopic Repair of Meningomyelocele", 14<sup>th</sup>-15<sup>th</sup> December 2019, Texas Children's Hospital, Texas, USA).

^ Deambulacion a los 24-30 meses en forma independiente o con ortesis y/o muletas versus no deambulacion.

vía abierta (~ 10 % en < 30 semanas), resultados neurológicos aparentemente similares, con una edad gestacional al nacer mayor que la vía abierta.<sup>47</sup> La desventaja es que se asocia a mayor necesidad de tratamiento neonatal por una mayor tasa de dehiscencia o pérdida de líquido cefalorraquídeo a través de la herida,<sup>47</sup> aunque pareciera que el cierre en 3 planos en lugar de uno disminuiría esta complicación (Tabla 3).

**b. ¿Se puede disminuir el riesgo de ruptura prematura de membranas?**

La RPM es el “talón de Aquiles” de la cirugía fetal. En la cirugía de mielomeningocele, es posible disminuir el riesgo de RPM considerando algunos factores:

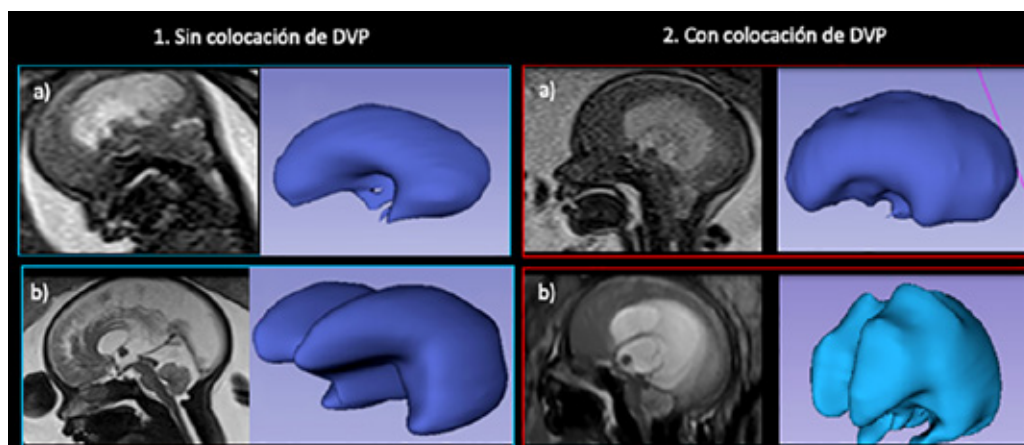
- La edad gestacional al momento de la cirugía: el riesgo parece disminuir a mayor edad gestacional del procedimiento. Soni y col.,<sup>71</sup> encontraron una tasa de RPM en la cirugía fetal abierta significativamente mayor si la cirugía se realizaba a las 20-21 semanas en comparación con las realizadas luego de las 25 semanas.
- La prevención de separación corioamniótica: es uno de los principales factores de riesgo para parto pretérmino.<sup>72,73</sup> Corroenne y col.,<sup>73</sup> analizaron 91 cirugías fetales, 52 fetoscópicas y 39 abiertas, y encontraron el 34 % de separación corioamniótica, sin diferencias entre las vías de abordaje. Las pacientes con

separación corioamniótica presentaron mayor riesgo de RPM (el 48 % vs. el 12 %,  $p < 0,01$ ) y de parto pretérmino (el 68 % vs. el 38 %,  $p < 0,01$ ), con una diferencia significativa entre aquellas en las que se evidenciaba la separación corioamniótica antes de las 30 semanas (el 90 % de parto pretérmino) vs. las tardías, a partir de las 30 semanas (el 36 %).<sup>73</sup> En las cirugías fetoscópicas, se cree que podrían influir aspectos como la deshidratación de las membranas por efecto del dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), para lo cual, actualmente, se utiliza CO<sub>2</sub> humidificado y se realiza la hidratación de las membranas cada 15 minutos (Figura 10), o la separación de las membranas durante la introducción de los puertos, por lo cual se propuso realizar 4 puntos de fijación de las membranas al miometrio por cada puerto en lugar de 2 (Figura 10).<sup>73</sup>

**c. ¿Cuáles son los factores pronósticos de necesidad de DVP en los fetos en los que se realiza cirugía prenatal?**

Se describen numerosos factores predictores de necesidad de DVP dentro del primer año de vida.<sup>25</sup> Entre los más significativos, se encuentran la ventriculomegalia grave preoperatoria (> 15 mm), la persistencia del Chiari II en la RMF a las 6 semanas posoperatorias y un incremento mayor al esperado del volumen de los ventrículos luego de la cirugía (Figura 12).<sup>25</sup>

FIGURA 12. RM y reconstrucción ventricular volumétrica 3D en fetos con corrección intrauterina de mielomeningocele que no requirieron y sí requirieron DVP. El caso 1 presentaba, antes de la cirugía, ventriculomegalia leve (12 mm), con malformación de Chiari tipo II, grado 3 (a). b) 6 semanas poscirugía. Se evidencia la resolución del Chiari y crecimiento ventricular de 3 ml/semana. En este caso, no fue necesaria la colocación de DVP. El caso 2, en cambio, presentaba, antes de la cirugía, ventriculomegalia grave (17 mm), con malformación de Chiari tipo II, grado 3 (a). 6 semanas poscirugía (b), se evidenció la persistencia de la obliteración de los espacios de LCR de la fosa posterior y crecimiento ventricular de 15 ml/semana. En este caso, se colocó DVP. DVP: derivación ventriculoperitoneal.



#### d. ¿La ventriculomegalia grave es contraindicación para la cirugía fetal?

No. Si bien los fetos que se operan con ventriculomegalias > 15 mm no muestran disminución de la necesidad de DVP, se mantendría el efecto beneficioso sobre la función motora.<sup>25,47,74,75</sup>

#### CONCLUSIONES

La presencia de signos indirectos de mielomeningocele como método de tamizaje ha permitido, en los últimos años, incrementar la detección prenatal realizando el diagnóstico a edades gestacionales más precoces. El manejo óptimo de los pacientes con mielomeningocele incluye el diagnóstico prenatal oportuno, un seguimiento pre- y posnatal adecuado, y, en casos seleccionados, la opción de cirugía fetal.

Si bien la cirugía fetal abierta convencional demostró beneficios, se asocia a riesgos maternos que deben ser considerados. La cirugía fetoscópica presenta menores riesgos maternos y no contraindica el parto vaginal, pero las técnicas utilizadas son variables y sus resultados heterogéneos y aún en evaluación. Probablemente, en los próximos años, se irán definiendo las estrategias más adecuadas que combinen los mayores beneficios fetales con los menores riesgos maternos. ■

#### Agradecimientos

A Alejandro Figar-Gutiérrez, Alejo Adrover, Daniel Deluca Bisurgi y Gustavo García Fornari (Servicio de Anestesiología), Micaela Iglesias y Maximiliano Arias (Servicio de Obstetricia), Carina Maineri (Servicio de Neurocirugía Infantil), Mariano Uzal (Servicio de Ginecología), Cristina Cortines (Servicio de Pediatría y Clínica de Mielomeningocele), Facundo Nahuel Díaz y Marcelo Pietrani (Servicio de Diagnóstico por Imágenes), Carolina Giudice, Silvia Fernández Jonusas y Gonzalo Mariani (Servicio de Neonatología) por su contribución al desarrollo y funcionamiento del Programa de Cirugía Fetal de Mielomeningocele del Hospital Italiano de Buenos Aires.

#### REFERENCIAS

1. Wilson RD; SOGC Genetics Committee; Special Contributor. Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; 36(10):927-39.
2. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 187: Neural Tube Defects. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(6):e279-90.
3. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, et al. A

randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011; 364(11):993-1004.

4. Bauer DF, Beier AD, Nikas DC, Assassi N, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on the Management of Patients With Myelomeningocele: Whether Prenatal or Postnatal Closure Affects Future Ambulatory Status. *Neurosurgery.* 2019; 85(3):E409-11.
5. Kabagambe SK, Jensen GW, Chen YJ, Vanover MA, et al. Fetal Surgery for Myelomeningocele: A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes in Fetoscopic versus Open Repair. *Fetal Diagn Ther.* 2018; 43(3):161-74.
6. Mazzola CA, Assassi N, Baird LC, Bauer D, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for Pediatric Myelomeningocele: Executive Summary. *Neurosurgery.* 2019; 85(3):299-301.
7. Tamber MS, Flannery AM, McClung-Smith C, Assassi N, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on the Incidence of Shunt-Dependent Hydrocephalus in Infants With Myelomeningocele After Prenatal Versus Postnatal Repair. *Neurosurgery.* 2019; 85(3):E405-8.
8. Sargiotto C, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, et al. Descriptive study on neural tube defects in Argentina. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015; 103(6):509-16.
9. Campaña H, Pawluk MS, López Camelo JS; Grupo de Estudio del ECLAMC. Prevalencia al nacimiento de 27 anomalías congénitas seleccionadas, en 7 regiones geográficas de la Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108(5):409-17.
10. RENAC. Reporte Anual 2018: Análisis epidemiológico sobre las anomalías congénitas en recién nacidos, registradas durante 2017 en la República Argentina. [Acceso: 24 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.anlis.gov.ar/cenagem/wp-content/uploads/2018/12/1-REPORTE-RENAC-2018-formato-web.pdf>.
11. Bianchi D, Crombleholme TM, D'Alton ME, Malone FD. Myelomeningocele. In: Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient. 2nd ed. Hong Kong: McGraw-Hill Education; 2010. Págs.151-65.
12. Timbolschi D, Schaefer E, Monga B, Fattori D, et al. Neural tube defects: the experience of the registry of congenital malformations of Alsace, France, 1995-2009. *Fetal Diagn Ther.* 2015; 37(1):6-17.
13. EUROCAT. European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies. Prenatal detection rates charts and tables. [Acceso: 20 de julio de 2020]. Disponible en: [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prenatal-screening-and-diagnosis\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prenatal-screening-and-diagnosis_en).
14. Campaña H, Ermini M, Aiello HA, Krupitzki H, et al. Prenatal sonographic detection of birth defects in 18 hospitals from South America. *J Ultrasound Med.* 2010; 29(2):203-12.
15. Campbell S, Pryse-Davies J, Coltart TM, Seller MJ, et al. Ultrasound in the diagnosis of spina bifida. *Lancet.* 1975; 1(7915):1065-8.
16. Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, Peto R, et al. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of U.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. *Lancet.* 1977; 1(8026):1323-32.
17. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, et al. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34(3):249-52.
18. Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies:

- a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(6):1160-17.
19. Van Mieghem T, Hindryckx A, Van Calsteren K. Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27(2):143-50.
  20. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(1):116-26.
  21. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29(1):109-16.
  22. Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet.* 1986; 2(8498):72-4.
  23. Van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J, Campbell S. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162(2):322-7.
  24. Sepulveda W, Wong AE, Sepulveda F, Alcalde JL, et al. Prenatal diagnosis of spina bifida: from intracranial translucency to intrauterine surgery. *Childs Nerv Syst.* 2017; 33(7):1083-99.
  25. Zarutskie A, Guimaraes C, Yepez M, Torres P, et al. Prenatal brain imaging for predicting need for postnatal hydrocephalus treatment in fetuses that had neural tube defect repair in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(3):324-34.
  26. Meller C, Aiello H, Otaño L. Sonographic detection of open spina bifida in the first trimester: review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2017; 33(7):1101-6.
  27. Engels AC, Joyeux L, Brantner C, De Keersmaecker B, et al. Sonographic detection of central nervous system defects in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2016; 36(3):266-73.
  28. Garcia-Posada R, Eixarch E, Sanz M, Puerto B, et al. Cisterna magna width at 11-13 weeks in the detection of posterior fossa anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(5):515-20.
  29. Iuculano A, Zoppi MA, Piras A, Arras M, et al. Brain stem/brain stem occipital bone ratio and the four-line view in nuchal translucency images of fetuses with open spina bifida. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 1-4.
  30. Kappou D, Papastefanou I, Pilalis A, Kavalakis I, et al. Towards detecting open spina bifida in the first trimester: the examination of the posterior brain. *Fetal Diagn Ther.* 2015; 37(4):294-300.
  31. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, et al. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011; 31(1):103-6.
  32. Sebire NJ, Noble PL, Thorpe-Beeston JG, Snijders RJ, et al. Presence of the 'lemon' sign in fetuses with spina bifida at the 10-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 10(6):403-5.
  33. Karl K, Benoit B, Entezami M, Heling KS, et al. Small biparietal diameter in fetuses with spina bifida on 11-13-week and mid-gestation ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40(2):140-4.
  34. Bernard JP, Cuckle HS, Stirnemann JJ, Salomon LJ, et al. Screening for fetal spina bifida by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy using fetal biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(4):306.e1-5.
  35. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, et al. Biparietal/transverse abdominal diameter ratio  $\leq 1$ : potential marker for open spina bifida at 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45(3):267-72.
  36. Loureiro T, Ushakov F, Montenegro N, Gielchinsky Y, et al. Cerebral ventricular system in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39(6):620-4.
  37. Finn M, Sutton D, Atkinson S, Ransome K, et al. The aqueduct of Sylvius: a sonographic landmark for neural tube defects in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38(6):640-5.
  38. Buisson O, De Keersmaecker B, Senat MV, Bernard JP, et al. Sonographic diagnosis of spina bifida at 12 weeks: heading towards indirect signs. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19(3):290-2.
  39. Shaer CM, Chescheir N, Schulkin J. Myelomeningocele: a review of the epidemiology, genetics, risk factors for conception, prenatal diagnosis, and prognosis for affected individuals. *Obstet Gynecol Surv.* 2007; 62(7):471-9.
  40. Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A, Zachary J, et al. Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(1):83-90.
  41. Moise KJ Jr, Moldenhauer JS, Bennett KA, Goodnight W, et al. Current Selection Criteria and Perioperative Therapy Used for Fetal Myelomeningocele Surgery. *Obstet Gynecol.* 2016; 127(3):593-7.
  42. Carreras E, Maroto A, Illescas T, Meléndez M, et al. Prenatal ultrasound evaluation of segmental level of neurological lesion in fetuses with myelomeningocele: development of a new technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47(2):162-7.
  43. Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, Johnson MP, et al. Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA.* 1999; 282(19):1826-31.
  44. Corroenne R, Yepez M, Pyrali M, Fox K, et al. Longitudinal evaluation of motor function in patients who underwent a prenatal or postnatal neural tube defect repair. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 10.1002/uog.22165. [En prensa].
  45. Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, Freeman JM. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery.* 1990; 26(6):987-92.
  46. Blumenfeld YJ, Belfort MA. Updates in fetal spina bifida repair. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018; 30(2):123-9.
  47. Danzer E, Joyeux L, Flake AW, Deprest J. Fetal surgical intervention for myelomeningocele: lessons learned, outcomes, and future implications. *Dev Med Child Neurol.* 2020; 62(4):417-25.
  48. Brock JW 3rd, Thomas JC, Baskin LS, Zderic S, et al. Effect of Prenatal Repair of Myelomeningocele on Urological Outcomes at School Age. *J Urol.* 2019; 202(4):812-8.
  49. Inversetti A, Van der Veecken L, Thompson D, Jansen K, et al. Neurodevelopmental outcome of children with spina bifida aperta repaired prenatally vs postnatally: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(3):293-301.
  50. Houtrow AJ, Thom EA, Fletcher JM, Burrows P, et al. Prenatal Repair of Myelomeningocele and School-age Functional Outcomes. *Pediatrics.* 2020; 145(2):e20191544.
  51. Goodnight WH, Bahtiyar O, Bennett KA, Emery S, et al. Subsequent pregnancy outcomes after open maternal-fetal surgery for myelomeningocele. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220(5):494.e1-7.
  52. Chmait RH, Kontopoulos EV, Quintero RA. Uterine legacy of open maternal-fetal surgery: preterm uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(5):535.
  53. Botelho RD, Imada V, Da Costa KJR, Watanabe LC, et al. Fetal Myelomeningocele Repair through a Mini-Hysterotomy.

- Fetal Diagn Ther.* 2017; 42(1):28-34.
54. Peralta CFA, Botelho RD, Romano ER, Imada V, et al. Fetal open spinal dysraphism repair through a mini-hysterotomy: Influence of gestational age at surgery on the perinatal outcomes and postnatal shunt rates. *Prenat Diagn.* 2020; 40(6):689-97.
  55. Sanz Cortes M, Lapa DA, Acacio GL, Belfort M, et al. Proceedings of the First Annual Meeting of the International Fetoscopic Myelomeningocele Repair Consortium. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(6):855-63.
  56. Moldenhauer JS, Flake AW. Open fetal surgery for neural tube defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 58:121-32.
  57. AlRefai A, Drake J, Kulkarni AV, Connor K, et al. Fetal myelomeningocele surgery: Only treating the tip of the iceberg. *Prenat Diagn.* 2019; 39(1):10-5.
  58. Pan ET, Pallapati J, Krueger A, Yopez M, et al. Evaluation and Disposition of Fetal Myelomeningocele Repair Candidates: A Large Referral Center Experience. *Fetal Diagn Ther.* 2020; 47(2):115-22.
  59. Gupta N. Surgical techniques for open fetal repair of myelomeningocele. *Childs Nerv Syst.* 2017; 33(7):1143-8.
  60. Zaretsky MV, Liechty KW, Galan HL, Behrendt N et al. Modified Hysterotomy Closure Technique for Open Fetal Surgery. *Fetal Diagn Ther.* 2018; 44(2):105-11.
  61. Corral E, Sepulveda W, Ravera F, Muller J, et al. Use of plastic wound retractor at hysterotomy site in prenatal repair of myelomeningocele: a new technique. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(17):3010-5.
  62. Ochsenbein-Kölbl N, Krähenmann F, Hüsler M, Meuli M, et al. Tocolysis for in utero Surgery: Atosiban Performs Distinctly Better than Magnesium Sulfate. *Fetal Diagn Ther.* 2018; 44(1):59-64.
  63. Vercauteren M, Palit S, Soetens F, Jacquemyn Y, et al. Anaesthesiological considerations on tocolytic and uterotonic therapy in obstetrics. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53(6):701-9.
  64. Figar Gutiérrez A, Adrover A, Deluca D, Alvarez Calzaretta L, et al. Peri-operative considerations for in utero repair of myelomeningocele. *Int J Obstet Anesth.* 2019; 37:135-6.
  65. Kohl T. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part I: surgical technique and perioperative outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44(5):515-24.
  66. Degenhardt J, Schürg R, Winarno A, Oehmke F, et al. Percutaneous minimal-access fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part II: maternal management and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44(5):525-31.
  67. Lapa DA. Endoscopic fetal surgery for neural tube defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 58:133-41.
  68. Joyeux L, Danzer E, Flake AW, Deprest J. Fetal surgery for spina bifida aperta. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103(6):F589-95.
  69. Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Bateni ZH, et al. Fetoscopic open neural tube defect repair: development and refinement of a two-port, carbon dioxide insufflation technique. *Obstet Gynecol.* 2017; 129(4):734-43.
  70. Etchegaray A, Palma F, De Rosa R, Russo RD, et al. Cirugía fetal de mielomeningocele: Evolución obstétrica y resultados perinatales a corto plazo de una cohorte de 21 casos. *Surg Neurol Int.* 2018; 9(Suppl 4):S73-84.
  71. Soni S, Moldenhauer JS, Spinner SS, Rendon N, et al. Chorioamniotic membrane separation and preterm premature rupture of membranes complicating in utero myelomeningocele repair. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(5):647.e1-7.
  72. Kahr MK, Winder F, Vonzun L, Meuli M, et al. Risk Factors for Preterm Birth following Open Fetal Myelomeningocele Repair: Results from a Prospective Cohort. *Fetal Diagn Ther.* 2020; 47(1):15-23.
  73. Corroenne R, Yopez M, Barth J, Pan E, et al. Chorioamniotic membrane separation following fetal myelomeningocele repair: incidence, risks factors and impact on perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 56(5):684-93.
  74. Tulipan N, Wellons JC 3rd, Thom EA, Gupta N, et al. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. *J Neurosurg Pediatr.* 2015; 16(6):613-20.
  75. Farmer DL, Thom EA, Brock JW 3rd, Burrows P, et al. The Management of Myelomeningocele Study: full cohort 30-month pediatric outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(2):256.e1-13.
  76. Joyeux L, De Bie F, Danzer E, Russo FM, et al. Learning curves of open and endoscopic fetal spina bifida closure: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55(6):730-9.
  77. Johnson MP, Bennett KA, Rand L, Burrows PK, et al. Management of Myelomeningocele Study I. The Management of Myelomeningocele Study: obstetrical outcomes and risk factors for obstetrical complications following prenatal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(6):778.e1-9.
  78. Zamlyniski J, Olejek A, Bohosiewicz J, Bodzek P, et al. [Perinatal results of intrauterine open fetal surgery of fetuses diagnosed with myelomeningocele-the clinical report of ten cases]. *Ginekol Pol.* 2007; 78(8):647-51.
  79. Moldenhauer JS, Soni S, Rintoul NE, Spinner SS, et al. Fetal myelomeningocele repair: the post-MOMS experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Fetal Diagn Ther.* 2015; 37(3):235-40.
  80. Hisaba WJ, Cavalheiro S, Almodim CG, Borges CP, et al. Intrauterine myelomeningocele repair postnatal results and follow-up at 3.5 years of age-initial experience from a single reference service in Brazil. *Childs Nerv Syst.* 2012; 28(3):461-7.
  81. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA.* 1999; 282(19):1819-25.
  82. Bennett KA, Carroll MA, Shannon CN, Braun SA, et al. Reducing perinatal complications and preterm delivery for patients undergoing in utero closure of fetal myelomeningocele: further modifications to the multidisciplinary surgical technique. *J Neurosurg Pediatr.* 2014; 14(1):108-14.
  83. Verbeek RJ, Heep A, Maurits NM, Cremer R, et al. Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54(1):15-22.
  84. Pedreira DAL, Acacio GL, Gonçalves RT, Sá RAM, et al. Percutaneous fetoscopic closure of large open spina bifida using a bilaminar skin substitute. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52(4):458-66.
  85. Baschat AA, Ahn ES, Murphy J, Miller JL. Fetal blood gas values during fetoscopic myelomeningocele repair performed under carbon dioxide insufflation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52(3):400-2.

# Update on prenatal diagnosis and fetal surgery for myelomeningocele

César Meller, M.D.<sup>a</sup>, Delfina Covini, M.D.<sup>b</sup>, Horacio Aiello, M.D.<sup>a</sup>,  
Gustavo Izbizky, M.D.<sup>a</sup>, Santiago Portillo Medina, M.D.<sup>c</sup> and Lucas Otaño, M.D.<sup>a</sup>

## ABSTRACT

A seminal study titled *Management of Myelomeningocele Study*, from 2011, demonstrated that prenatal myelomeningocele defect repaired before 26 weeks of gestation improved neurological outcomes; based on this study, fetal surgery was introduced as a standard of care alternative. Thus, prenatal myelomeningocele diagnosis within the therapeutic window became a mandatory goal; therefore, research efforts on screening strategies were intensified, especially in the first trimester. In addition, different fetal surgery techniques were developed to improve neurological outcomes and reduce maternal risks. The objective of this review is to provide an update on the advances in prenatal screening and diagnosis during the first and second trimesters, and in open and fetoscopic fetal surgery for myelomeningocele.

**Key words:** myelomeningocele, fetal therapies, spina bifida, fetoscopy, antenatal care.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e215>

**To cite:** Meller C, Covini D, Aiello H, Izbizky G, et al. Update on prenatal diagnosis and fetal surgery for myelomeningocele. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(3):e215-e228.

- a. Department of Obstetrics.
  - b. Department of Imaging Studies.
  - c. Department of Pediatric Neurosurgery.
- Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:  
César H. Meller, M.D.:  
cesar.meller@hospitalitaliano.org.ar

**Funding:**  
None.

**Conflict of interest:**  
None.

Received: 9-29-2020  
Accepted: 11-12-2020

## INTRODUCTION

Until 2011, prenatal screening and diagnosis strategies regarding myelomeningocele were aimed at providing appropriate counseling to parents based on prognosis so that they were aware of management options, either adequate obstetric follow-up and delivery in a center with neonatal surgery availability or, depending on local laws, an abortion.<sup>1,2</sup> A seminal study titled *Management of Myelomeningocele Study (MOMS)*<sup>3</sup> demonstrated that prenatal myelomeningocele repair before 26 weeks of gestation improved neurological outcomes; based on this study, fetal surgery was introduced to standard of care alternatives for myelomeningocele management.<sup>2,4-7</sup>

This powered research in two critical areas. On the one side, prenatal myelomeningocele diagnosis within the therapeutic window became a mandatory goal; therefore, research efforts on screening strategies were intensified, especially in the first trimester. On the other side, different fetal surgery techniques were assessed to improve neurological outcomes and reduce maternal risks. The objective of this review is to provide an update on the advances in prenatal screening and diagnosis and in fetal surgery for myelomeningocele.

## EPIDEMIOLOGY

The prevalence of spina bifida varies markedly worldwide based on ethnic and geographic characteristics.<sup>8,9</sup> In Argentina, since the implementation of the law for flour fortification with folic acid, spina bifida prevalence decreased approximately 60 %. Nowadays, it is approximately 1 in every 2000 live births.<sup>10</sup> Its prevalence during pregnancy is higher and decreases towards the end due to intrauterine death caused by this disease, especially in syndromic cases.<sup>11</sup>

Most myelomeningocele cases occur as a single defect. Some abnormalities are considered part of the disease spectrum and, therefore, it is still considered an isolated defect, such as ventriculomegaly, Arnold-Chiari II malformation, hypoplasia of the corpus callosum, and talipes equinovarus.<sup>2,10-12</sup>

## PRENATAL SCREENING AND DIAGNOSIS OF MYELOMENINGOCELE

Prenatal spina bifida detection has increased in recent decades, and it is now possible to do it in the



first trimester. The European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) reported, for the 2012-2017 period, a prenatal sensitivity close to 90 %, i.e., in approximately 10 % of cases, ultrasounds were wrongly classified as normal (false negative result).<sup>13</sup> In turn, in regions with fewer resources, such as Latin America, prenatal detection is not as common and it is done at a more advanced gestational age.<sup>8,14</sup>

In the 1970s, spina bifida was diagnosed by ultrasound in the prenatal period for the first time<sup>15</sup> and maternal blood alpha-fetoprotein levels were added to second trimester screening tests.<sup>16</sup> The biochemistry panel is practically not used anymore; screening and diagnosis are currently usually done in the second trimester and, more recently, also during the 11-14-week ultrasound.<sup>17-19</sup>

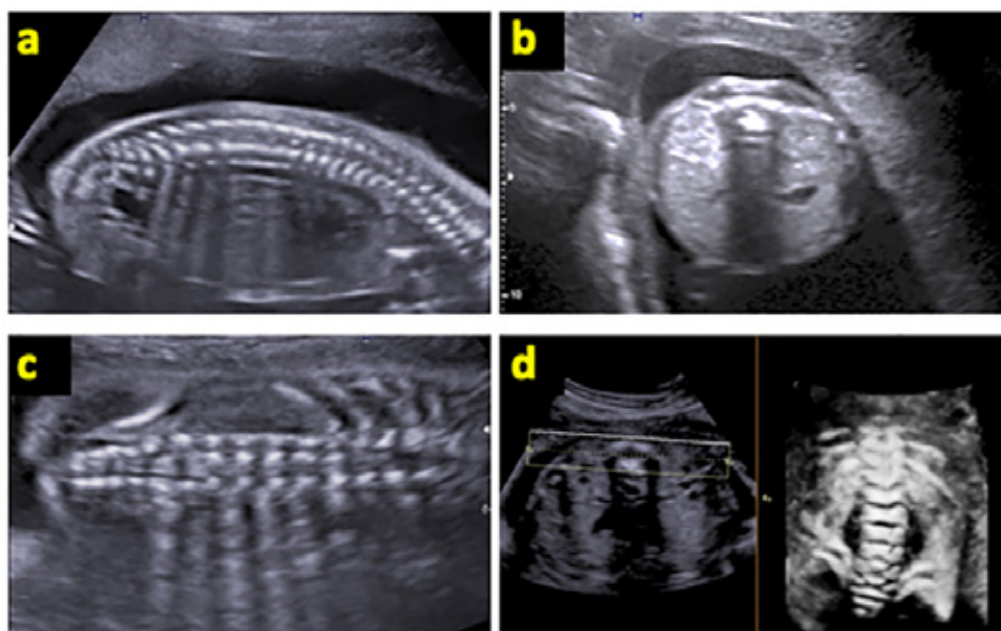
## 1. Second-trimester ultrasound

**1.a. Direct spinal assessment:** this is done as part of a routine, detailed ultrasound around week 18-24. The International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (ISUOG) suggests re-assessing the spine using axial, sagittal, and coronal sections (*Figure 1*).<sup>20,21</sup> The **direct** signs of spina bifida aperta include visualizing the bone defect and the sac protrusion (meningocele or myelomeningocele) (*Figure 2*).

It may be technically difficult to find them, such as when the fetus is back-to-back (with the spine away from the probe) or with the spine against the placenta or uterus. Therefore, it is critical to be aware of the **indirect** signs of spina bifida, which had been described in the 1980s and became the true pillars of myelomeningocele screening.<sup>22</sup>

**1.b. Assessment of intracranial signs of spina bifida:** indirect cranial signs work for screening and help to diagnose spina bifida. They include, during the second trimester, a smaller biparietal diameter (BPD) and head circumference, flattened or concave frontal bones ("lemon sign"), ventriculomegaly, obliteration of the cisterna magna, and visualization of cerebellar abnormalities, including the absence of cerebellum in the posterior fossa, a small cerebellum or anterior concave shape ("banana sign") (*Figure 3*).<sup>23</sup> In fetus with myelomeningocele at less than 24 weeks of gestation, the "lemon sign" is almost invariably present (98 %), and the "banana sign" is observed in 70-80 % of cases; however, in fetuses with an older gestational age, the "lemon sign" is uncommon and, in the posterior fossa, the most common finding is an absent cerebellum due to the downward displacement through the foramen magnum.<sup>11,23,24</sup> A smaller head size, with a BPD or head circumference below the 5<sup>th</sup> percentile, also

FIGURE 1. a) Sagittal section, b) axial section, c) coronal section, and d) 3D reconstruction of a normal spine at 20 weeks of gestation



tends to normalize towards the third trimester,<sup>11</sup> whereas ventriculomegaly (atrium > 10 mm) tends to progress throughout gestation, both in fetuses receiving routine treatment and those undergoing prenatal surgery.<sup>11,25</sup>

**2. First-trimester ultrasound**

**2.a. Direct spinal assessment:** although it is possible to make a prenatal diagnosis based on direct visualization at 11-14 weeks, it is extremely

difficult.<sup>26</sup> Therefore, intracranial indirect signs have been described.

**2.b. Assessment of intracranial signs:** while measuring nuchal translucency (NT), it is possible to assess whether the posterior fossa is normal (Figure 4). Our group recently published a bibliographic review of spina bifida aperta detection in the first trimester, which provided details on the multiple intracranial indirect signs described, both in mid-sagittal and

FIGURE 2. Direct signs of spina bifida aperta. a) Sagittal section and b) axial section showing a spinal defect through which the meningeal sac protrudes (arrows). c) Coronal section showing the separation of lateral processes of lumbar vertebrae

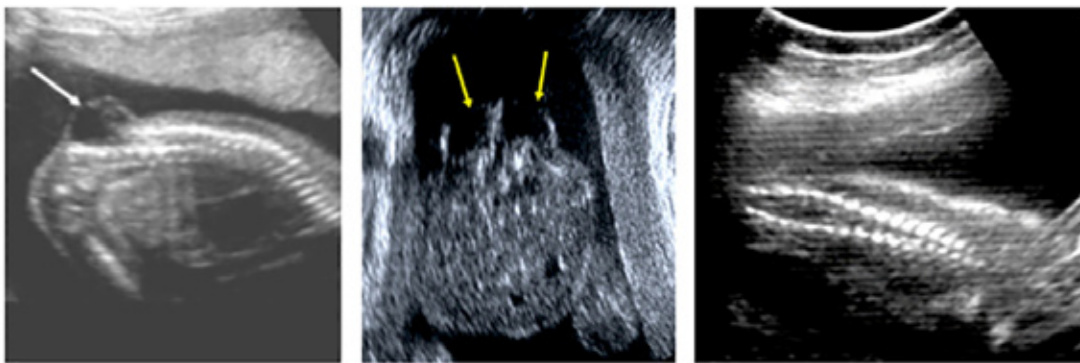
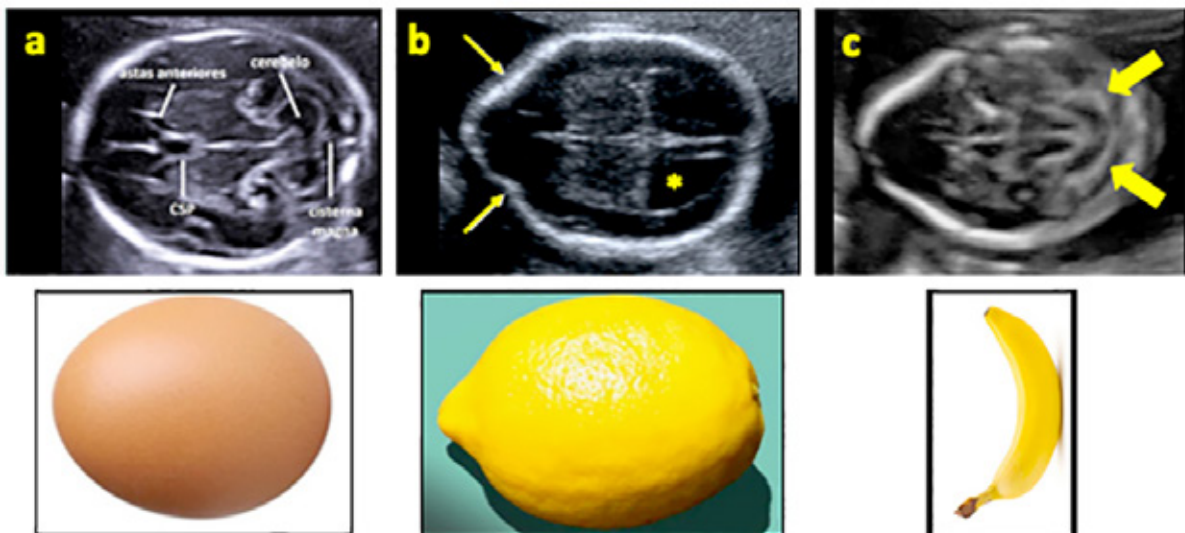


FIGURE 3. a) Transverse section of the cephalic pole showing the posterior fossa of a normal fetus at 21 weeks of gestation: note the skull ovoid shape, the anterior complex made up of the anterior horns of the lateral ventricles and the cavum septum pellucidum (CSP) and, in the posterior fossa, the butterfly-shaped cerebellum and the presence of the cisterna magna. b) Twenty-week fetus with lumbosacral spina bifida aperta: ventriculomegaly (\*) and concave frontal bone (thin arrows) shaping the skull in a particular manner (lemon sign). c) Image of posterior fossa of a 20-week fetus with myelomeningocele: obliteration of the cisterna magna caused by an abnormal cerebellum position and shape, showing posterior convexity (thick arrows), known as the banana sign.



axial sections.<sup>26</sup> The assessment of the posterior fossa may detect abnormalities such as reduced or absent intracranial translucency (or fetal fourth ventricle)<sup>17,27</sup> or cisterna magna,<sup>17,27,28</sup> or an abnormal relationship between the brainstem and the distance between the brainstem and the occipital bone (Figure 5). This space may be analyzed based on measurements or by simply looking at the 4 echogenic lines defining the 3 hypoechoic spaces.<sup>26-27,29-31</sup> Abnormalities in axial sections include observation of the “lemon sign;”<sup>27,32</sup> reduced BPD<sup>33,34</sup> and its relationship with transverse abdominal diameter, if this is < 1, it detects approximately 70 % of fetal myelomeningocele cases with a 5 % false positive rate;<sup>35</sup> or the visualization of the ventricular system with a “dried up” appearance;<sup>19,36</sup> or different measurements resulting from the posterior displacement

of brain structures.<sup>37,38</sup>

These signs have a variable performance across studies and among observers.<sup>26</sup> However, using the same mid-sagittal section of the NT and while examining the posterior fossa “at first sight,” it may be possible to detect most myelomeningocele cases.<sup>24,26</sup>

### PRENATAL DIAGNOSTIC EVALUATION OF MYELOMENINGOCELE

If myelomeningocele is suspected in the prenatal period, the diagnostic assessment should be completed in the first place; then, counseling and management alternatives should be provided, which include postnatal surgery, prenatal surgery in selected cases or, depending on local laws, abortion.<sup>1,2</sup> As with other congenital anomalies, it is critical to establish if it is an isolated defect or in combination with other type

FIGURE 4. a) Mid-sagittal section of a normal fetus showing nuchal translucency (TN), diencephalon (D), and mesencephalon (M). b) Four echogenic lines (yellow) defining the 3 hypoechoic spaces: brainstem (TE), fourth ventricle or intracranial translucency (TI), and cisterna magna (CM)

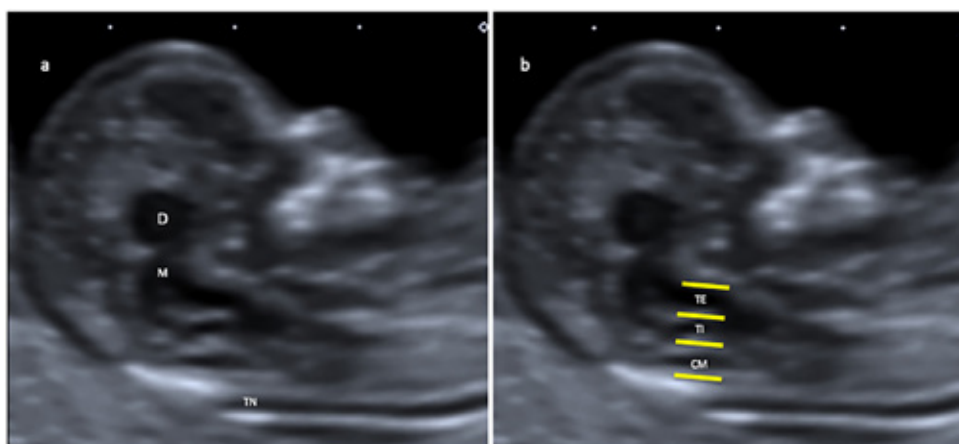
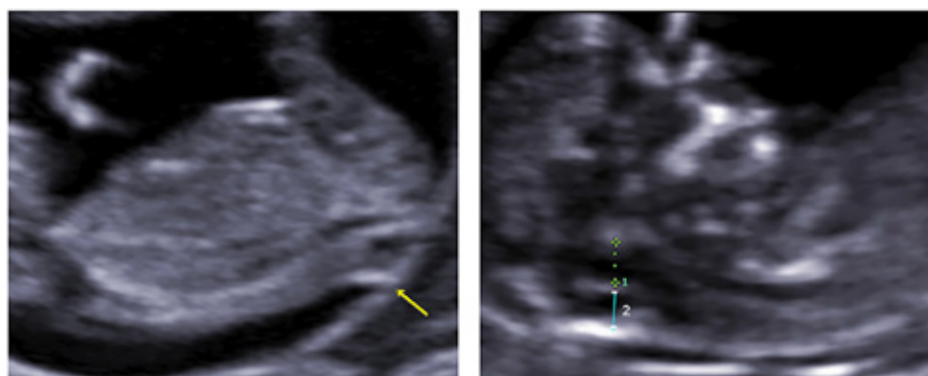


FIGURE 5. a) Direct observation of spina bifida aperta (arrow) in a 12-week fetus and b) posterior fossa showing only 2 hypoechoic spaces, instead of 3, the brainstem (1) and the fourth ventricle/cisterna magna (2)



of defect or if it is part of a genetic syndrome, so detailed imaging tests and genetic assessments are required.

**a. Genetic assessment:** between 5 % and 20 % of myelomeningocele cases have chromosomal abnormalities. The most common one is trisomy 18.<sup>1,12,39,40</sup>

The inclusion criteria of all fetal surgery programs mention, at least, a normal standard karyotyping or quantitative fluorescence polymerase chain reaction (QF-PCR). Some centers also request a normal microarray analysis,<sup>2,41</sup> a technique that is limited in our setting due to its high cost and low availability.

**b. Imaging tests:** these include a detailed morphology scan, a fetal echocardiogram, and, if available or if the patient is a candidate for fetal surgery, fetal magnetic resonance imaging (FMRI).

The detailed scan would allow to rule out associated malformations and kyphosis, and to determine the anatomical and functional levels

of the lesion. The lower the defect, the better the prognosis (Table 1).<sup>42</sup> The anatomical level is based on the highest level of the bone defect and is established via ultrasound (Figure 6) and/or FMRI. Motor function level is mainly defined by ultrasound based on the assessment of hip, knee, and ankle/foot mobility, similar to a postnatal neurological assessment (Table 1).<sup>42</sup>

Another aspect that may be assessed with an ultrasound and FMRI is the presence and size of ventriculomegaly. If it is severe ( $\geq 15$  mm), it is a predictor of hydrocephalus and ventriculoperitoneal shunt (VPS) requirement, even in fetuses undergoing intrauterine surgery.<sup>25</sup>

An FMRI allows to detect other associated intracranial abnormalities and also to assess and establish the size of cerebellar and brainstem herniation through the foramen magnum (Sutton grading) (Figure 7).<sup>43</sup> Finally, the cervix length should be measured as an indicator of risk for preterm birth ( $< 20$  mm is an exclusion criterion for fetal surgery).

TABLE 1. Determination of the lesion's motor function level

| Level | Function  | Prognosis for ambulation and type of orthosis required                  |
|-------|---|---|
| L1-L2 | Hip: flexion and adduction<br>(adduction cannot be assessed prenatally) | Indoor ambulation with knee-ankle-foot orthoses and crutches            |
| L3    | Knee: extension   | Community ambulation with ankle-foot orthoses, with or without crutches |
| L4    | Knee: flexion   | Community ambulation with ankle-foot orthoses, without crutches         |
| L5    | Ankle/foot: dorsal flexion  | Community ambulation with ankle-foot orthoses, without crutches         |
| S1    | Ankle/foot: plantar flexion   | Community ambulation without orthoses                                   |

(Adapted from E. Carreras et al.)<sup>42</sup>

FIGURE 6. Determination of the lesion's anatomical level in a 22-week fetus with spina bifida aperta. To establish the height of the lesion, you may start from the caudal region (a), knowing that, in the second trimester, the last ossified vertebra in the fetus is S4, or (b) from the last thoracic vertebra, which may be recognized by the presence of the last rib (arrow). In this example, the defect starts approximately in L4.

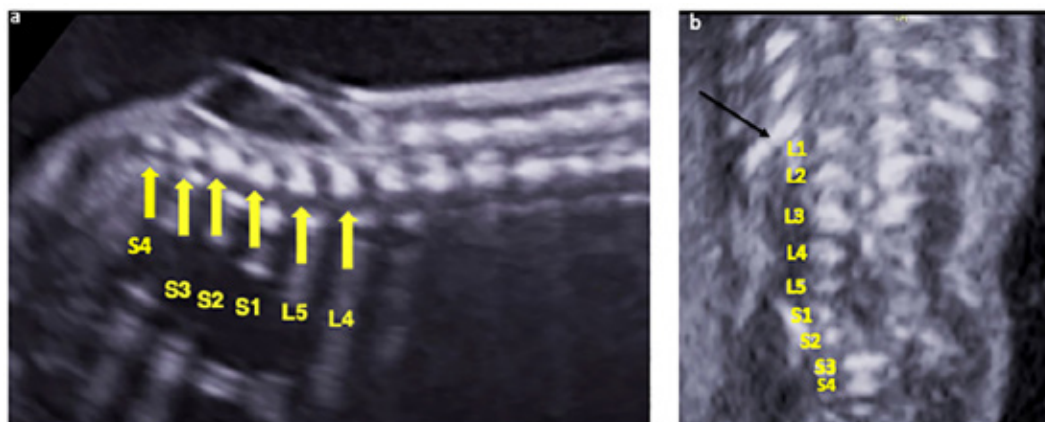


FIGURE 7. Sagittal sections of fetal magnetic resonance imaging showing the grading system of Sutton et al. of brainstem and cerebellar herniation in relation to the foramen magnum (yellow line). A. Grade 0: normal. B. Grade 1: visible fourth ventricle and cisterna magna, without cerebellar displacement below the foramen magnum. The tentorium could be vertically oriented, and tectal beaking could be present. C. Grade 2: visible cisterna magna without displacement of the cerebellum below the foramen magnum. The fourth ventricle is not visible. D. Grade 3: displacement of the cerebellum below the foramen magnum and obliteration of cerebrospinal fluid spaces in the posterior fossa. The tip of the arrow points to the lower limit of the cerebellar tonsils.

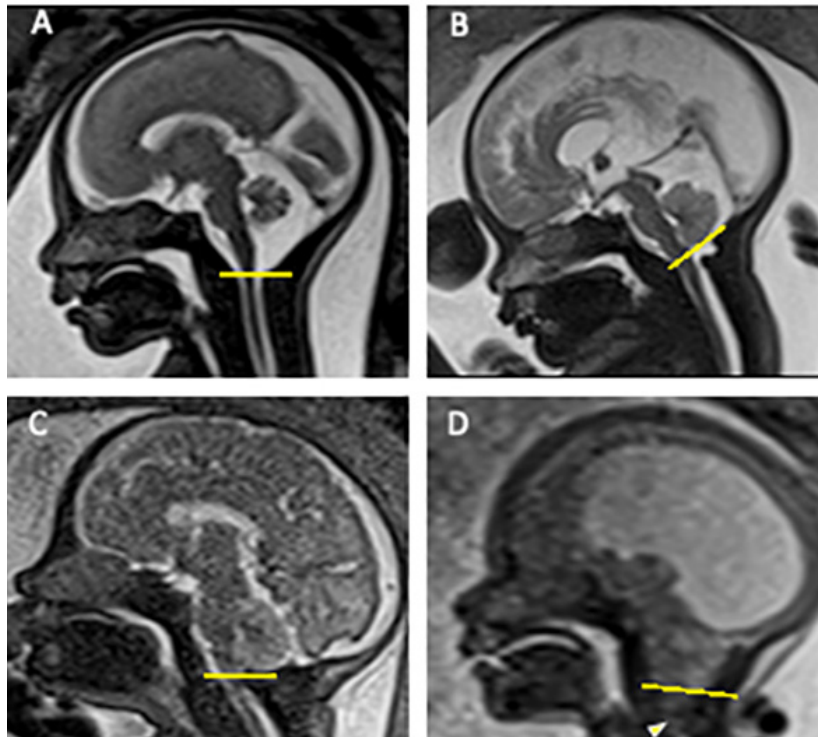
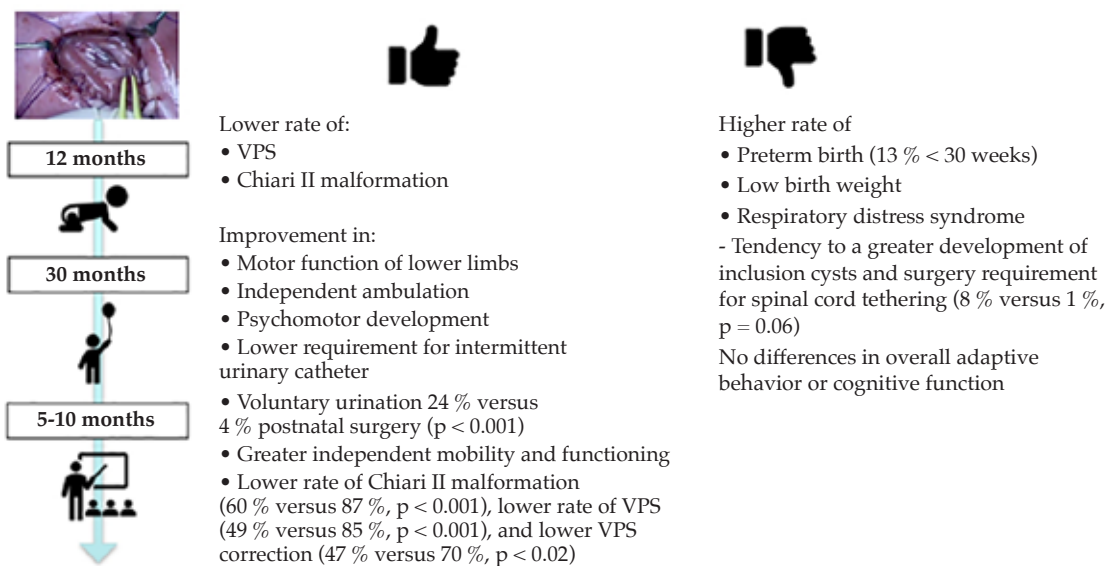


FIGURE 8. Pros and cons of open fetal surgery for myelomeningocele compared to postnatal surgery (MOMS and MOMS2)



MOMS: Management of Myelomeningocele Study. MOMS2: Follow-up of the Management of Myelomeningocele Study. VPS: ventriculoperitoneal shunt.

(Data obtained from Adzick et al.,<sup>3</sup> Joyeux et al.,<sup>68</sup> Brock et al.,<sup>48</sup> Mazzola et al.,<sup>6</sup> and Houtrow et al.<sup>50</sup>).

## POSTNATAL SURGERY OR FETAL SURGERY

It has been demonstrated that intrauterine damage of the nervous system is progressive.<sup>44</sup> The “two-hit hypothesis” suggests that an initial lesion occurs, the anatomical defect itself, and then a second lesion due to the ongoing exposure of the nervous tissue to amniotic fluid.<sup>45-47</sup> Therefore, based on the hypothesis that an early defect closure may be associated with improved postnatal outcomes by reducing exposure of the neural tissue to amniotic fluid for a prolonged time, the concept of prenatal repair was introduced.<sup>3,44,46</sup>

In 2011, the MOMS trial was published, which compared the outcomes of open prenatal surgery and postnatal surgery.<sup>3</sup> The study was ended early due to the clear benefits observed in the prenatal surgery group, which showed, at the 12-month follow-up, a reduction in VPS requirement (40 % in the prenatal versus 82 % in the postnatal surgery group; relative risk [RR] = 0.48; 97.7 % confidence interval [CI]: 0.36-0.64;  $p < 0.001$ ) and, at the 30-month follow-up, an improved composite outcome of mental development and motor function.<sup>3</sup> In addition, it doubled the ability to walk independently (42 % versus 21 %,  $p < 0.01$ ) and increased the rate of complete reversal of Chiari II (36 % versus 4 %,  $p < 0.001$ ). Therefore, based on different subsequent series with follow-up until school age,<sup>48-50</sup> various societies agree that open fetal surgery for myelomeningocele should be offered as a management option (*Figure 8*).<sup>2,4-7</sup>

Both the MOMS and subsequent series recorded significant maternal morbidity, including uterine dehiscence/thinning or rupture (35 % in the MOMS),<sup>47</sup> not only in the index pregnancy, but also in subsequent ones. An international prospective study showed that the risk for uterine rupture in pregnancies after an open surgery for myelomeningocele was 9.6 % (5/52), with a median gestational age of 28 weeks (26.0-31.5) and 2 fetal deaths included in the 5 uterine rupture cases.<sup>51,52</sup> In order to reduce such maternal risks, different groups introduced changes in the original surgery, such as a smaller hysterotomy<sup>53,54</sup> and fetoscopic surgery for myelomeningocele.<sup>55</sup>

## FETAL SURGERY FOR MYELOMENINGOCELE

### a. Inclusion and exclusion criteria

The typical inclusion and exclusion criteria are described in *Table 2*. They experienced some changes after the MOMS publication, such as an increase in the upper limit for gestational age (27-28 weeks) or body mass index (> 35 in the MOMS, then increased to 40), among others.<sup>41,56</sup> Recent series described that 40-60 % of cases with a prenatal diagnosis of spina bifida would be candidates for fetal surgery.<sup>57,58</sup>

### b. Technical aspects of open fetal surgery

The surgical technique described in the MOMS is an open surgery consisting in laparotomy, uterine exteriorization, large hysterotomy (6-8 cm), exposing the fetus' back for defect closure,

TABLE 2. Inclusion and exclusion criteria of the Management of Myelomeningocele Study (Adzick et al.)<sup>3</sup>

| Inclusion  | Exclusion   |
|--|---|
| Singleton pregnancy                              | Fetal anomaly unrelated to myelomeningocele   |
| Maternal age $\geq$ 18 years                     | Kyphosis > 30 degrees   |
| Type of lesion: myelomeningocele or myeloschisis | Increased risk for spontaneous preterm birth (history of preterm birth, short cervix < 20 mm, cerclage) or iatrogenic preterm birth (e.g., uncontrolled HTN, insulin-dependent pregestational diabetes) |
| 19-25 <sup>16</sup> weeks of gestation           | Placental abnormalities (placenta previa, suspected adhesion disorder) or uterine abnormalities (e.g., bicornate uterus)  |
| Lesion location: T1-S1                           | Body mass index > 35  |
| Normal karyotype                                 | Maternal alloimmunization   |
| Chiari II malformation present                   | Maternal HIV, hepatitis-B or hepatitis-C status positive  |
| Able to remain close to the treating center      | Previous hysterotomy in the active uterine segment<br>Psychosocial limitations  |

HTN: arterial hypertension; HIV: human immunodeficiency virus.

and subsequent hysterorrhaphy (Figure 9).<sup>3,56</sup> The defect closure technique is similar to that used in the postnatal period: identification and separation of the neural placode from the surrounding epithelium, dura mater closure, myofascial closure, and skin closure.<sup>59</sup>

After the MOMS, different groups proposed changes in surgical approach. To reduce the complications of hysterotomy, some centers perform a 3-layer, instead of a 2-layer closure.<sup>60</sup> The concept of “mini-hysterotomy” was introduced, which measured approximately 3 cm or less,<sup>53,54</sup> and alternative instruments were tested, such as using different types of retractors,<sup>53</sup> including a plastic retractor (Alexis).<sup>61</sup> Another change was the use of atosiban as a tocolytic agent, which is not available in the USA, but which has been adopted by several centers because it demonstrated to be a better uterine relaxant than magnesium sulphate, with a better safety profile.<sup>62-64</sup>

### c. Technical aspects of open fetoscopic surgery

The fetoscopic approach may be percutaneous<sup>65-67</sup> or with a laparotomy with uterine exteriorization,<sup>5,47,55,68</sup> with the use of 2,<sup>69</sup>

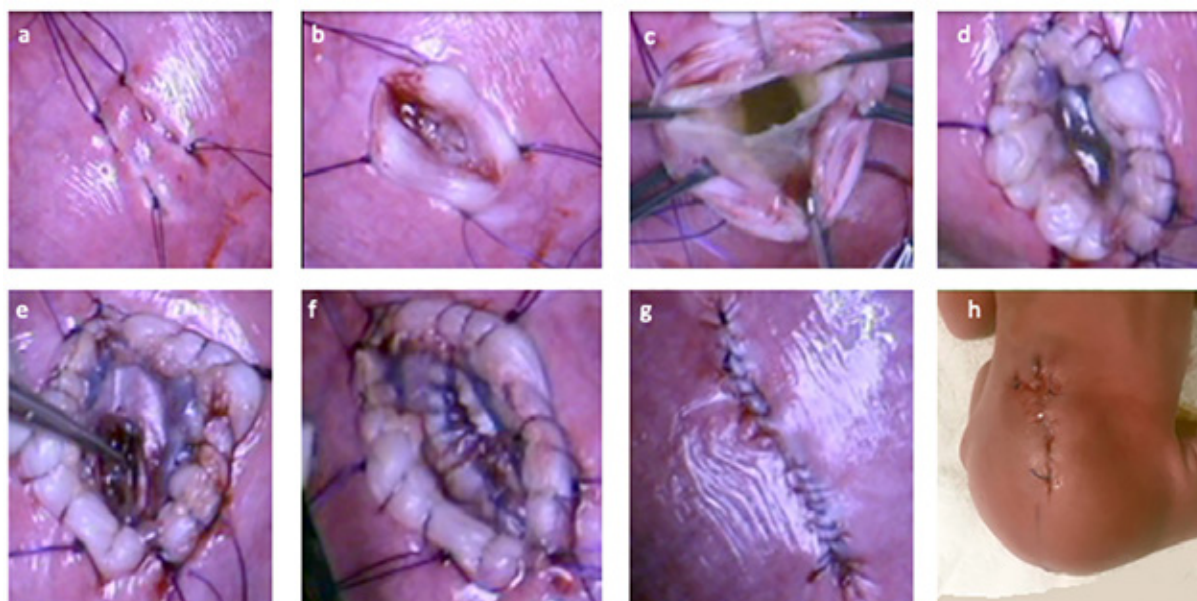
3 (Figure 10) or 4 ports.<sup>67</sup> Given that fetoscopic techniques are heterogeneous, and in the absence of a randomized trial like the MOMS, fetoscopic repair is still under study. For the purpose of assessing the performance of different fetoscopic techniques, an international consortium was established, the International Fetoscopic Myelomeningocele Repair Consortium. The Argentine members are Hospital Universitario Austral and Hospital Italiano de Buenos Aires.

### SOME FREQUENTLY ASKED QUESTIONS IN RELATION TO PERINATAL PROGNOSIS OF PRENATAL SURGERY FOR MYELOMENINGOCELE

#### a. Which one is better: open or fetoscopic fetal surgery?

The technique that has been supported by a randomized clinical trial is the open approach, whereas the fetoscopic strategy is still under study, so it is still not possible to answer this question.<sup>47</sup> There are approximately 50 centers around the world offering fetal surgery for myelomeningocele. Distribution, approach, and outcomes may be observed in an interactive map of the International Society for Prenatal

FIGURE 9. Open fetal surgery for myelomeningocele. a) Four monofilament traction sutures, 2 on each side, through the full thickness of the uterine wall. b-d) Hysterotomy performed to open the membranes, which are fixed with a continuous suture. e-f) Upon administering analgesia and prior fetal paralysis, the fetal defect is exposed and closed by the pediatric neurosurgeon. g) Finally, Ringer's lactate solution is restored with vancomycin to replace lost amniotic fluid and a 2-layer hysterorrhaphy is performed. h) Newborn infant in the reception room; from there, the baby and the mother were taken to the joint hospitalization room.



Diagnosis (ISPD) ([https://ispdhome.org/ISPD/SIGs/Fetal\\_Therapy\\_Map.aspx](https://ispdhome.org/ISPD/SIGs/Fetal_Therapy_Map.aspx)) (Figure 11). In Argentina, 2 centers have been appointed: Hospital Universitario Austral and Hospital Italiano de Buenos Aires.<sup>64,70</sup> In addition, outside this registry, the surgery is also performed in Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), where, in addition, the first ever fetal surgery for myelomeningocele in Argentina was performed in 2001, with the help of Doctor Michael Harrison from the University of San Francisco, California.

A fetoscopic approach would appear to be more adequate from a maternal perspective if similar (or better) neuroprotection outcomes were demonstrated compared to the open surgery technique. The percutaneous fetoscopic approach is less invasive, but poses several technical challenges, including a very high rate (30-55 % at < 30 weeks) of premature rupture of membranes (PROM) and a high preterm birth rate, with a gestational age at birth of 32-33 weeks (Table 3).<sup>47</sup> However, the fetoscopic approach with uterine exteriorization shows a PROM rate

FIGURE 10. Fetoscopic surgery for myelomeningocele (posterior placenta). After uterine exteriorization, with the fetus in the desired position, 4 membrane fixation points are established, through which the first port is inserted under ultrasound guidance (a). Then, the amniotic fluid is removed and heated, humidified CO<sub>2</sub> is introduced. b) The second and third ports are inserted under fetoscopic guidance. c) Membranes are irrigated every 15 minutes. d) Neurosurgical time. e) Sutured fetal defect. f) Newborn in the reception room.

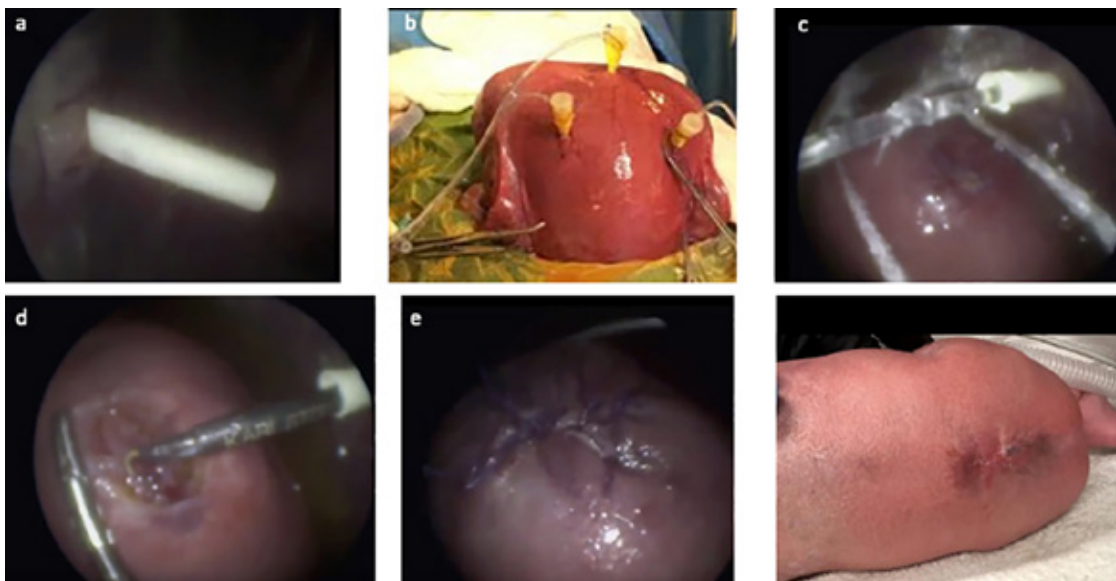


FIGURE 11. Map of centers offering prenatal surgery for myelomeningocele around the world (the interactive version can be found in [https://ispdhome.org/ISPD/SIGs/Fetal\\_Therapy\\_Map.aspx](https://ispdhome.org/ISPD/SIGs/Fetal_Therapy_Map.aspx))





similar to that of the open surgery approach (~ 10 % at < 30 weeks), apparently similar neurological outcomes, and an older gestational age at birth than the open approach.<sup>47</sup> An associated disadvantage is the greater need for neonatal treatment due to a higher rate of skin dehiscence or cerebrospinal fluid leakage through the wound,<sup>47</sup> although the 3-layer closure, versus single-layer, would reduce such complication (Table 3).

### b. Is it possible to reduce the risk for premature rupture of membranes?

PROM is the Achilles heel of fetal surgery. In the surgery for myelomeningocele, it is possible to reduce the risk for PROM considering some factors:

- Gestational age at the time of surgery: the risk appears to decrease with a longer gestational age at the time of the procedure. Soni et al.<sup>71</sup>

TABLE 3. Characteristics and outcomes of different fetal surgery techniques for myelomeningocele. The numbers are estimations based on studies published by more experienced centers and in reports from conferences, courses or symposiums (adapted from Danzer et al.<sup>47</sup> and Joyeux et al.).<sup>76</sup>

| Parameter                                   | Postnatal surgery                         | Open fetal surgery                    |   |                                   | Fetoscopic fetal surgery                 |  |
|---|---|---------------------------------------|---|-----------------------------------|--|--|
|   | MOMS Postnatal surgery group <sup>3</sup> | MOMS Fetal surgery group <sup>3</sup> | Standard hysterotomy <sup>3,47,57,74,75,77-82</sup> | Mini-hysterotomy <sup>53,61</sup> | Laparotomy-assisted <sup>55,69,85</sup>  | Percutaneous <sup>55,65-67,83,84</sup> |
| Hysterotomy                                 | -   | 6-8 cm                                |   | 2,5-4 cm                          | 2-3 ports                                | 3-4 ports                              |
| Access to uterus                            | -   | Scalpel incision                      |   |                                   | Seldinger technique, catheter 6 Fr-12 Fr |  |
| Layers over placode                         | 2-3                                       |                                       |   |                                   | 1-3                                      | 1-2                                    |
| Mode of delivery                            | Elective C-section                        |                                       |   | Vaginal delivery allowed          |  |  |
| <b>Surgical outcomes</b>                    |   |                                       |   |                                   |  |  |
| Maternal deaths                             | 0   | 0                                     | 0   | 0                                 | 0  | 0                                      |
| Perinatal deaths                            | ~ 2 % of neonatal deaths                  | ≈ 0-2 % of intrauterine deaths        |   |                                   | ≈ 2 % of intrauterine deaths             | ≈ 2-5 % of intrauterine deaths         |
| PROM < 30 weeks                             | Not reported                              | Not reported                          | ≈ 10 %  | ≈ 2 %                             | ≈ 10 %                                   | 30-55 %                                |
| GA at birth                                 | 37 weeks                                  | 34-35 weeks                           |   |                                   | 38 weeks                                 | 32-33 weeks                            |
| < 37 weeks                                  | 15 %                                      | 70-80 %                               |   | 50-80 %                           | 30-90 %                                  | 90 %                                   |
| < 30 weeks                                  | 0 %                                       | 12-13 %                               |   | 0-5 %                             | 2-25 %                                   | 10-20 %                                |
| Uterine thinning or dehiscence              | 0 %                                       | 30-40 %                               |   | 5 %                               | 0 %                                      | 0 %                                    |
| <b>Neuroprotection outcomes</b>             |   |                                       |   |                                   |  |  |
| Postnatal lesion treatment required         | 6 %                                       | 13 %                                  | 3-7 %   | 9 %                               | * 6-36 %                                 | ~ 25 %                                 |
| Improved neonatal motor function            | Not reported                              | Not reported                          | ≈ 55 %  | ≈ 35 %                            | 70-80 %                                  | 55-100 %                               |
| Complete reversal of Chiari II at 12 months | 4 %                                       | 36 %                                  | ≈ 70 %  |                                   | 40-45 %                                  | * 55-95 %                              |
| VPS at 12 months                            | 82 %                                      | 44 %                                  | ≈ 40 %  | ≈ 40 %                            | ≈ 40 %                                   | 30-60 %                                |
| ^ Ambulation with or without assistance     | 57 %                                      | 71 %                                  | ≈ 70 %  | Not reported                      | 90 %                                     | 70 %                                   |

VPS: ventriculoperitoneal shunt; MOMS: Management of Myelomeningocele Study;

PROM: premature rupture of membranes; GA: gestational age.

Some groups perform hysterotomies of 1.5 cm (reported in a symposium and manuscript accepted for publication, Rogelio Cruz Martínez, 2020).

\* The group with the most experience in laparotomy-assisted fetal surgery (Texas Children's Hospital) started with a single layer closure and then modified this technique to a 3-layer closure, which reduced the need for postnatal correction of the surgical site and increased the rate of Chiari reversal after 12 months (data reported in the course titled Simulation Training of Fetoscopic Repair of Meningomyelocele, December 14th-15th, 2019, Texas Children's Hospital, Texas, USA).

^ Ambulation at 24-30 months independently or with braces and/or crutches versus no ambulation.

observed a significantly higher PROM rate in open fetal surgery when performed at 20-21 weeks compared to those done after 25 weeks.

- Prevention of chorioamniotic separation: it is one of the main risk factors for preterm birth.<sup>72,73</sup> Corroenne et al.<sup>73</sup> analyzed 91 fetal surgeries (52 fetoscopic and 39 open surgeries) and found a 34 % of chorioamniotic separation, with no differences between both approaches. Patients with chorioamniotic separation had a higher risk for PROM (48 % versus 12 %,  $p < 0.01$ ) and preterm birth (68 % versus 38 %,  $p < 0.01$ ), and a significant difference was observed between those that showed chorioamniotic separation before 30 weeks (90 % of preterm births) versus those that occurred after 30 weeks (36 %).<sup>73</sup> In fetoscopic surgeries, it is believed that certain aspects, such as membrane dehydration due to the effect of carbon dioxide (CO<sub>2</sub>), could play a role; for this reason, a common practice now is to use humidified CO<sub>2</sub> and hydrate the membranes every 15 minutes (Figure 10) or to separate the membranes during port insertion, so it was proposed to have 4 fixation points of the membranes to the myometrium for each port, instead of 2 (Figure 10).<sup>73</sup>

### c. What are the prognostic factors for VPS requirement in fetuses subjected to prenatal surgery?

Several predictors of VPS requirement in the first year of life have been described.<sup>25</sup> The most significant ones are severe preoperative ventriculomegaly (> 15 mm), persistent Chiari II malformation in the FMRI 6 weeks after surgery, and a higher than expected increase in ventricle volume after surgery (Figure 12).<sup>25</sup>

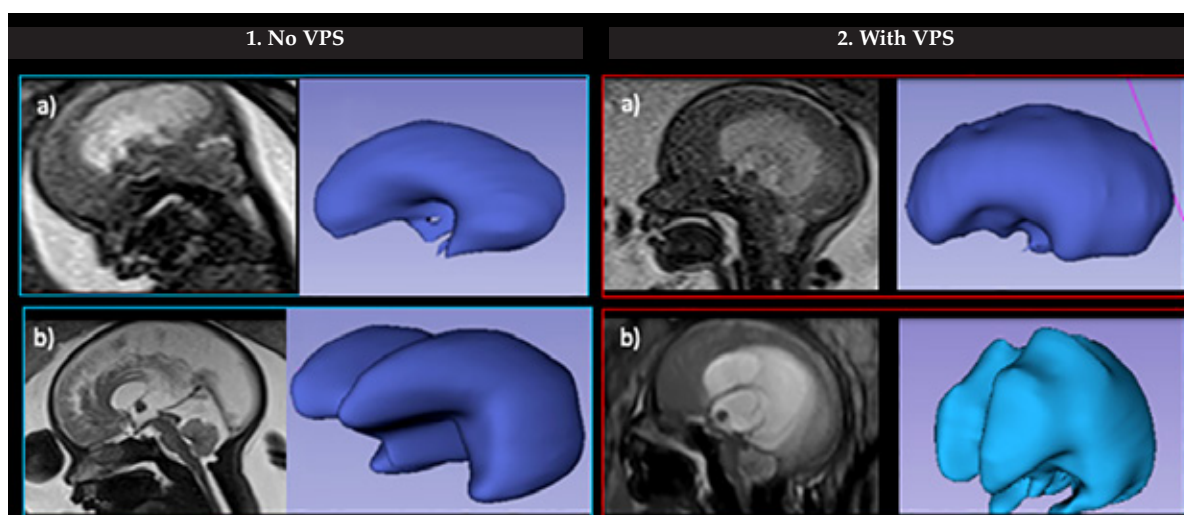
### d. Is severe ventriculomegaly a contraindication to fetal surgery?

No. Although no reduction in VPS requirement has been observed in the fetuses with ventriculomegaly > 15 mm subjected to surgery, the benefits in relation to motor function may be maintained.<sup>25,47,74,75</sup>

## CONCLUSIONS

In recent years, the presence of indirect signs of myelomeningocele as a screening method has allowed to increase prenatal detection by making a diagnosis at an earlier gestational age. An optimal management of myelomeningocele patients includes a timely prenatal diagnosis, adequate pre- and postnatal follow-up, and, in selected cases, an optional fetal surgery.

FIGURE 12. MRI and volumetric ventricular 3D reconstruction with intrauterine myelomeningocele repair that did not require and did require VPS. Before surgery, case 1 had mild ventriculomegaly (12 mm), Chiari II malformation, grade 3 (a). b) Six weeks after surgery. Evidence of Chiari resolution and ventricular growth of 3 mL/week. In this case, no VPS was required. However, before surgery, case 2 had severe ventriculomegaly (17 mm), Chiari II malformation, grade 3 (a). Six weeks after surgery (b), evidence of persistent obliteration of CSF spaces of the posterior fossa and ventricular growth of 15 mL/week. In this case, a VPS was placed. VPS: ventriculoperitoneal shunt.



Although traditional open fetal surgery has shown benefits, it is associated with maternal risks that should be taken into consideration. Fetoscopic surgery has fewer maternal risks and is not a contraindication to vaginal delivery; however, fetoscopic techniques vary and outcomes are heterogeneous and still under study. Most likely, in the coming years, more adequate techniques that combine the greatest fetal benefits and the fewest maternal risks will be defined. ■

### Acknowledgments

We would like to thank Alejandro Figar-Gutiérrez, Alejo Adrover, Daniel Deluca Bisurgi, and Gustavo García Fornari (Department of Anesthesiology), Micaela Iglesias and Maximiliano Arias (Department of Obstetrics), Carina Maineri (Department of Pediatric Neurosurgery), Mariano Uzal (Department of Gynecology), Cristina Cortines (Department of Pediatrics and Myelomeningocele Clinic), Facundo Nahuel Díaz and Marcelo Pietrani (Department of Imaging Studies), Carolina Giudice, Silvia Fernández Jonusas, and Gonzalo Mariani (Department of Neonatology) for their help with the development and operation of the *Fetal Myelomeningocele Surgery Program of Hospital Italiano de Buenos Aires*.

### REFERENCES

- Wilson RD; SOGC Genetics Committee; Special Contributor. Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; 36(10):927-39.
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 187: Neural Tube Defects. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(6):e279-90.
- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3<sup>rd</sup>, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011; 364(11):993-1004.
- Bauer DF, Beier AD, Nikas DC, Assassi N, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on the Management of Patients With Myelomeningocele: Whether Prenatal or Postnatal Closure Affects Future Ambulatory Status. *Neurosurgery.* 2019; 85(3):E409-11.
- Kabagambe SK, Jensen GW, Chen YJ, Vanover MA, et al. Fetal Surgery for Myelomeningocele: A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes in Fetoscopic versus Open Repair. *Fetal Diagn Ther.* 2018; 43(3):161-74.
- Mazzola CA, Assassi N, Baird LC, Bauer D, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines for Pediatric Myelomeningocele: Executive Summary. *Neurosurgery.* 2019; 85(3):299-301.
- Tamber MS, Flannery AM, McClung-Smith C, Assassi N, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on the Incidence of Shunt-Dependent Hydrocephalus in Infants With Myelomeningocele After Prenatal Versus Postnatal Repair. *Neurosurgery.* 2019; 85(3):E405-8.
- Sargiotto C, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, et al. Descriptive study on neural tube defects in Argentina. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015; 103(6):509-16.
- Campaña H, Pawluk MS, López Camelo JS; Grupo de Estudio del ECLAMC. Prevalencia al nacimiento de 27 anomalías congénitas seleccionadas, en 7 regiones geográficas de la Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108(5):409-17.
- RENAC. Reporte Anual 2018: Análisis epidemiológico sobre las anomalías congénitas en recién nacidos, registradas durante 2017 en la República Argentina. [Accessed on: August 24<sup>th</sup>, 2020]. Available at: <http://www.anlis.gov.ar/cenagem/wp-content/uploads/2018/12/1-REPORTE-RENAC-2018-formato-web.pdf>.
- Bianchi D, Crombleholme TM, D'Alton ME, Malone FD. Myelomeningocele. In: *Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient*. 2<sup>nd</sup> ed. Hong Kong: McGraw-Hill Education; 2010. Pages 151-65.
- Timbolschi D, Schaefer E, Monga B, Fattori D, et al. Neural tube defects: the experience of the registry of congenital malformations of Alsace, France, 1995-2009. *Fetal Diagn Ther.* 2015; 37(1):6-17.
- EUROCAT. European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies. Prenatal detection rates charts and tables. [Accessed on: July 20<sup>th</sup>, 2020]. Available at: [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prenatal-screening-and-diagnosis\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prenatal-screening-and-diagnosis_en).
- Campaña H, Ermini M, Aiello HA, Krupitzki H, et al. Prenatal sonographic detection of birth defects in 18 hospitals from South America. *J Ultrasound Med.* 2010; 29(2):203-12.
- Campbell S, Pryse-Davies J, Coltart TM, Seller MJ, et al. Ultrasound in the diagnosis of spina bifida. *Lancet.* 1975; 1(7915):1065-8.
- Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, Peto R, et al. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of U.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. *Lancet.* 1977; 1(8026):1323-32.
- Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, et al. Assessment of intracranial translucency in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34(3):249-52.
- Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(6):1160-17.
- Van Mieghem T, Hindryckx A, Van Calsteren K. Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27(2):143-50.
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(1):116-26.
- International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29(1):109-16.
- Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet.* 1986; 2(8498):72-4.
- Van den Hof MC, Nicolaides KH, Campbell J, Campbell S. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol.*

- 1990; 162(2):322-7.
24. Sepulveda W, Wong AE, Sepulveda F, Alcalde JL, et al. Prenatal diagnosis of spina bifida: from intracranial translucency to intrauterine surgery. *Childs Nerv Syst.* 2017; 33(7):1083-99.
  25. Zarutskie A, Guimaraes C, Yopez M, Torres P, et al. Prenatal brain imaging for predicting need for postnatal hydrocephalus treatment in fetuses that had neural tube defect repair in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(3):324-34.
  26. Meller C, Aiello H, Otaño L. Sonographic detection of open spina bifida in the first trimester: review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2017; 33(7):1101-6.
  27. Engels AC, Joyeux L, Brantner C, De Keersmaecker B, et al. Sonographic detection of central nervous system defects in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2016; 36(3):266-73.
  28. Garcia-Posada R, Eixarch E, Sanz M, Puerto B, et al. Cisterna magna width at 11-13 weeks in the detection of posterior fossa anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(5):515-20.
  29. Iuculano A, Zoppi MA, Piras A, Arras M, et al. Brain stem/brain stem occipital bone ratio and the four-line view in nuchal translucency images of fetuses with open spina bifida. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;1-4.
  30. Kappou D, Papastefanou I, Pilalis A, Kavalakis I, et al. Towards detecting open spina bifida in the first trimester: the examination of the posterior brain. *Fetal Diagn Ther.* 2015; 37(4):294-300.
  31. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, et al. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011; 31(1):103-6.
  32. Sebire NJ, Noble PL, Thorpe-Beeston JG, Sniijders RJ, et al. Presence of the 'lemon' sign in fetuses with spina bifida at the 10-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 10(6):403-5.
  33. Karl K, Benoit B, Entezami M, Heling KS, et al. Small biparietal diameter in fetuses with spina bifida on 11-13-week and mid-gestation ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40(2):140-4.
  34. Bernard JP, Cuckle HS, Stirnemann JJ, Salomon LJ, et al. Screening for fetal spina bifida by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy using fetal biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(4):306.e1-5.
  35. Simon EG, Arthuis CJ, Haddad G, Bertrand P, et al. Biparietal/transverse abdominal diameter ratio  $\leq 1$ : potential marker for open spina bifida at 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45(3):267-72.
  36. Loureiro T, Ushakov F, Montenegro N, Gielchinsky Y, et al. Cerebral ventricular system in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39(6):620-4.
  37. Finn M, Sutton D, Atkinson S, Ransome K, et al. The aqueduct of Sylvius: a sonographic landmark for neural tube defects in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38(6):640-5.
  38. Buisson O, De Keersmaecker B, Senat MV, Bernard JP, et al. Sonographic diagnosis of spina bifida at 12 weeks: heading towards indirect signs. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19(3):290-2.
  39. Shaer CM, Chescheir N, Schulkin J. Myelomeningocele: a review of the epidemiology, genetics, risk factors for conception, prenatal diagnosis, and prognosis for affected individuals. *Obstet Gynecol Surv.* 2007; 62(7):471-9.
  40. Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A, Zachary J, et al. Association of copy number variants with specific ultrasonographically detected fetal anomalies. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(1):83-90.
  41. Moise KJ Jr, Moldenhauer JS, Bennett KA, Goodnight W, et al. Current Selection Criteria and Perioperative Therapy Used for Fetal Myelomeningocele Surgery. *Obstet Gynecol.* 2016; 127(3):593-7.
  42. Carreras E, Maroto A, Illescas T, Meléndez M, et al. Prenatal ultrasound evaluation of segmental level of neurological lesion in fetuses with myelomeningocele: development of a new technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47(2):162-7.
  43. Sutton LN, Adzick NS, Bilaniuk LT, Johnson MP, et al. Improvement in hindbrain herniation demonstrated by serial fetal magnetic resonance imaging following fetal surgery for myelomeningocele. *JAMA.* 1999; 282(19):1826-31.
  44. Corroenne R, Yopez M, Pyarali M, Foxk, et al. Longitudinal evaluation of motor function in patients who underwent a prenatal or postnatal neural tube defect repair. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;10.1002/uog.22165. [In press].
  45. Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, Freeman JM. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. *Neurosurgery.* 1990; 26(6):987-92.
  46. Blumenfeld YJ, Belfort MA. Updates in fetal spina bifida repair. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018; 30(2):123-9.
  47. Danzer E, Joyeux L, Flake AW, Deprest J. Fetal surgical intervention for myelomeningocele: lessons learned, outcomes, and future implications. *Dev Med Child Neurol.* 2020; 62(4):417-25.
  48. Brock JW 3<sup>rd</sup>, Thomas JC, Baskin LS, Zderic S, et al. Effect of Prenatal Repair of Myelomeningocele on Urological Outcomes at School Age. *J Urol.* 2019; 202(4):812-8.
  49. Inversetti A, Van der Veeken L, Thompson D, Jansen K, et al. Neurodevelopmental outcome of children with spina bifida aperta repaired prenatally vs postnatally: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(3):293-301.
  50. Houtrow AJ, Thom EA, Fletcher JM, Burrows P, et al. Prenatal Repair of Myelomeningocele and School-age Functional Outcomes. *Pediatrics.* 2020; 145(2):e20191544.
  51. Goodnight WH, Bahtiyar O, Bennett KA, Emery S, et al. Subsequent pregnancy outcomes after open maternal-fetal surgery for myelomeningocele. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220(5):494.e1-7.
  52. Chmait RH, Kontopoulos EV, Quintero RA. Uterine legacy of open maternal-fetal surgery: preterm uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(5):535.
  53. Botelho RD, Imada V, Da Costa KJR, Watanabe LC, et al. Fetal Myelomeningocele Repair through a Mini-Hysterotomy. *Fetal Diagn Ther.* 2017; 42(1):28-34.
  54. Peralta CFA, Botelho RD, Romano ER, Imada V, et al. Fetal open spinal dysraphism repair through a mini-hysterotomy: Influence of gestational age at surgery on the perinatal outcomes and postnatal shunt rates. *Prenat Diagn.* 2020; 40(6):689-97.
  55. Sanz Cortes M, Lapa DA, Acacio GL, Belfort M, et al. Proceedings of the First Annual Meeting of the International Fetoscopic Myelomeningocele Repair Consortium. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(6):855-63.
  56. Moldenhauer JS, Flake AW. Open fetal surgery for neural tube defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 58:121-32.
  57. AlRefai A, Drake J, Kulkarni AV, Connor K, et al. Fetal myelomeningocele surgery: Only treating the tip of the iceberg. *Prenat Diagn.* 2019; 39(1):10-5.
  58. Pan ET, Pallapati J, Krueger A, Yopez M, et al. Evaluation and Disposition of Fetal Myelomeningocele Repair Candidates: A Large Referral Center Experience. *Fetal Diagn Ther.* 2020; 47(2):115-22.

59. Gupta N. Surgical techniques for open fetal repair of myelomeningocele. *Childs Nerv Syst.* 2017; 33(7):1143-8.
60. Zaretsky MV, Liechty KW, Galan HL, Behrendt N et al. Modified Hysterotomy Closure Technique for Open Fetal Surgery. *Fetal Diagn Ther.* 2018; 44(2):105-11.
61. Corral E, Sepulveda W, Ravera F, Muller J, et al. Use of plastic wound retractor at hysterotomy site in prenatal repair of myelomeningocele: a new technique. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(17):3010-5.
62. Ochsenbein-Kölbl N, Krähenmann F, Hüsler M, Meuli M, et al. Tocolysis for in utero Surgery: Atosiban Performs Distinctly Better than Magnesium Sulfate. *Fetal Diagn Ther.* 2018; 44(1):59-64.
63. Vercauteren M, Palit S, Soetens F, Jacquemyn Y, et al. Anaesthesiological considerations on tocolytic and uterotonic therapy in obstetrics. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53(6):701-9.
64. Figar Gutiérrez A, Adrover A, Deluca D, Alvarez Calzaretta L, et al. Peri-operative considerations for in utero repair of myelomeningocele. *Int J Obstet Anesth.* 2019; 37:135-6.
65. Kohl T. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part I: surgical technique and perioperative outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44(5):515-24.
66. Degenhardt J, Schürg R, Winarno A, Oehmke F, et al. Percutaneous minimal-access fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part II: maternal management and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44(5):525-31.
67. Lapa DA. Endoscopic fetal surgery for neural tube defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 58:133-41.
68. Joyeux L, Danzer E, Flake AW, Deprest J. Fetal surgery for spina bifida aperta. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103(6):F589-95.
69. Belfort MA, Whitehead WE, Shamshirsaz AA, Bateni ZH, et al. Fetoscopic open neural tube defect repair: development and refinement of a two-port, carbon dioxide insufflation technique. *Obstet Gynecol.* 2017; 129(4):734-43.
70. Etchegaray A, Palma F, De Rosa R, Russo RD, et al. Cirugía fetal de mielomeningocele: Evolución obstétrica y resultados perinatales a corto plazo de una cohorte de 21 casos. *Surg Neurol Int.* 2018; 9(Suppl 4):S73-84.
71. Soni S, Moldenhauer JS, Spinner SS, Rendon N, et al. Chorioamniotic membrane separation and preterm premature rupture of membranes complicating in utero myelomeningocele repair. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(5):647.e1-7.
72. Kahr MK, Winder F, Vonzun L, Meuli M, et al. Risk Factors for Preterm Birth following Open Fetal Myelomeningocele Repair: Results from a Prospective Cohort. *Fetal Diagn Ther.* 2020; 47(1):15-23.
73. Corroenne R, Yepez M, Barth J, Pan E, et al. Chorioamniotic membrane separation following fetal myelomeningocele repair: incidence, risks factors and impact on perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 56(5):684-93.
74. Tulipan N, Wellons JC 3<sup>rd</sup>, Thom EA, Gupta N, et al. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. *J Neurosurg Pediatr.* 2015; 16(6):613-20.
75. Farmer DL, Thom EA, Brock JW 3<sup>rd</sup>, Burrows P, et al. The Management of Myelomeningocele Study: full cohort 30-month pediatric outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(2):256.e1-13.
76. Joyeux L, De Bie F, Danzer E, Russo FM, et al. Learning curves of open and endoscopic fetal spina bifida closure: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55(6):730-9.
77. Johnson MP, Bennett KA, Rand L, Burrows PK, et al. Management of Myelomeningocele Study I. The Management of Myelomeningocele Study: obstetrical outcomes and risk factors for obstetrical complications following prenatal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(6):778.e1-9.
78. Zamlyniski J, Olejek A, Bohosiewicz J, Bodzek P, et al. [Perinatal results of intrauterine open fetal surgery of fetuses diagnosed with myelomeningocele-the clinical report of ten cases]. *Ginekol Pol.* 2007; 78(8):647-51.
79. Moldenhauer JS, Soni S, Rintoul NE, Spinner SS, et al. Fetal myelomeningocele repair: the post-MOMS experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Fetal Diagn Ther.* 2015; 37(3):235-40.
80. Hisaba WJ, Cavalheiro S, Almodim CG, Borges CP, et al. Intrauterine myelomeningocele repair postnatal results and follow-up at 3.5 years of age-initial experience from a single reference service in Brazil. *Childs Nerv Syst.* 2012; 28(3):461-7.
81. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA.* 1999; 282(19):1819-25.
82. Bennett KA, Carroll MA, Shannon CN, Braun SA, et al. Reducing perinatal complications and preterm delivery for patients undergoing in utero closure of fetal myelomeningocele: further modifications to the multidisciplinary surgical technique. *J Neurosurg Pediatr.* 2014; 14(1):108-14.
83. Verbeek RJ, Heep A, Maurits NM, Cremer R, et al. Fetal endoscopic myelomeningocele closure preserves segmental neurological function. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54(1):15-22.
84. Pedreira DAL, Acacio GL, Gonçalves RT, Sá RAM, et al. Percutaneous fetoscopic closure of large open spina bifida using a bilaminar skin substitute. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52(4):458-66.
85. Baschat AA, Ahn ES, Murphy J, Miller JL. Fetal blood gas values during fetoscopic myelomeningocele repair performed under carbon dioxide insufflation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52(3):400-2.

# Pancreatitis autoinmune en pediatría. Caso clínico

## *Autoimmune pancreatitis in children. Clinical case*

Dra. Ma. Alejandra Mortarini<sup>a</sup>, Dra. Johana Hincapie<sup>a</sup> y Dra. Ana Rocca<sup>a</sup>

### RESUMEN

La pancreatitis recurrente ocurre en el 15-35 % en la edad pediátrica. Se define como 2 o más episodios distintos de pancreatitis aguda con normalización de enzimas pancreáticas entre cada episodio. Una de sus causas es la pancreatitis autoinmune. En los últimos 10 años se controlaron, en el Hospital Garrahan, 10 pacientes con diagnóstico de pancreatitis recurrente, de los cuales solo uno tuvo diagnóstico de pancreatitis autoinmune. Se describe el caso clínico de una paciente, que, inicialmente, tenía estudios normales de función y anatomía pancreática y, en la evolución, luego de un episodio de pancreatitis aguda, desarrolló estenosis del conducto de Wirsung sugestiva de pancreatitis autoinmune. Se considera importante describir esta patología infrecuente en pediatría, pero que se encuentra en auge.

**Palabras clave:** pancreatitis, pancreatitis crónica, pancreatitis aguda necrotizante.

### ABSTRACT

**Introduction.** Recurrent pancreatitis occurs in children between 15 and 35 % of the cases. It is defined as two or more separate episodes of acute pancreatitis with normalization of the pancreatic enzymes between episodes. One of the causes is autoimmune pancreatitis. Over the last 10 years, 10 patients with recurrent pancreatitis were sent at our center. Only one was considered to have autoimmune pancreatitis. We described a clinical case about a patient, who had, at the beginning, normal functional and anatomical studies, and then was finally diagnosed with autoimmune disease based on findings on the magnetic resonance cholangiopancreatography with a duct of Wirsung abnormality. We considered important to describe this uncommon disorder in childhood, in spite of having an increasing incidence.

**Key words:** pancreatitis, chronic pancreatitis, acute necrotizing pancreatitis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e229>

**Cómo citar:** Mortarini MA, Hincapie J, Rocca A. Pancreatitis autoinmune en pediatría. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e229-e233.

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

### Correspondencia:

Dra. Ma. Alejandra Mortarini: [alimortarini@gmail.com](mailto:alimortarini@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 1-6-2020

Aceptado: 30-9-2020

### INTRODUCCIÓN

La pancreatitis recurrente (PR) ocurre en un 15-35 % en la edad pediátrica. Según el grupo INSPPIRE (por las siglas en inglés de *International Study Group of Pediatric Pancreatitis*), se define como 2 o más episodios distintos de pancreatitis aguda (PA) con resolución completa del dolor (por lo menos, 1 mes de intervalo entre los diagnósticos de PA) o normalización completa de enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) antes del diagnóstico del próximo episodio, junto con la resolución del dolor, independientemente del tiempo transcurrido entre episodios de PA.<sup>1,2</sup>

La incidencia reportada es de 0,71 a 0,82/100 000, con una media de edad de presentación de 13 años.<sup>3</sup> Existen dos tipos de pancreatitis autoinmune (PAI): el primero es más frecuente en Asia, y el segundo, en Europa y en Estados Unidos.<sup>4</sup> Fue descrita inicialmente por Sarles, en 1961, como pancreatitis inflamatoria y luego pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria, y, finalmente, como PAI por Yoshida, en 1995.<sup>5</sup>

Si bien la PAI es una causa infrecuente dentro de las PR, es importante sospecharla e indagar antecedentes de autoinmunidad familiar para poder realizar un tratamiento oportuno. Se describe un caso clínico de una paciente que fue seguida en el Hospital Garrahan por PR, finalmente considerada PAI. Luego del tratamiento, se observó una mejoría en las imágenes y una disminución del número y de la gravedad de episodios de PA. Se considera también la importancia de un diagnóstico oportuno para prevenir lesiones crónicas e irreversibles en el páncreas.

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 7 años, con historia previa de 5 episodios totales de PA, uno de los cuales requirió manejo en Cuidados Intensivos. Antecedentes personales: convulsión febril medicada con fenobarbital desde los dos años, que fue suspendido luego del segundo episodio de pancreatitis. Autoinmunidad familiar de primer grado (tiroiditis de Hashimoto en el padre y abuela con hipotiroidismo).

En el primer episodio de PA, requirió

internación en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). En la ecografía abdominal, se evidenció líquido anecoico, sin litiasis vesicular, páncreas hipoeoico aumentado de tamaño con colección laminar en porción cefálica. Tomografía computada con derrame pleural bilateral, con aumento de líquido peripancreático, con aumento de tamaño y áreas de necrosis tras la administración de contraste. Se colocó nutrición parenteral y presentó buena evolución, con descenso progresivo de amilasa. Requirió internación por 9 días en la UTIP y 5 días en sala.

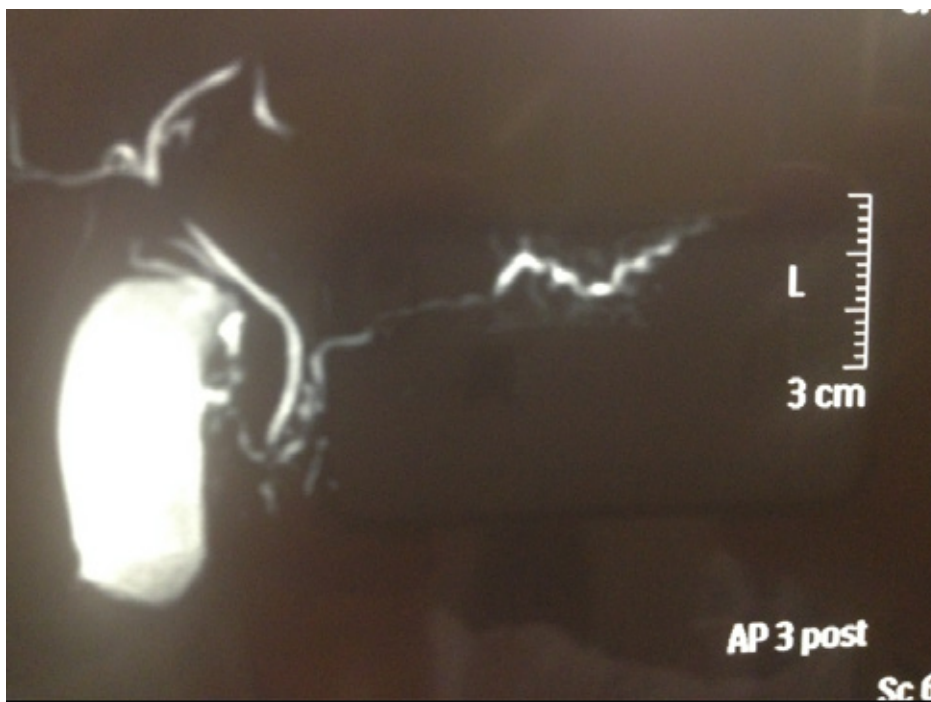
A los 2 meses del primer episodio, se reinternó por dolor abdominal intenso, vómitos alimentarios y análisis de laboratorio con hiperamilasemia (530 U/l) e hiperlipasemia (720 U/l). Se realizó una tomografía computada (TC) de abdomen, en la que se observó el páncreas aumentado de tamaño. Presentó resolución clínica con ayuno sin requerimientos de nutrición parenteral. Los siguientes episodios de pancreatitis fueron leves y mejoraron rápidamente con la suspensión de la vía oral.

Concurrió a nuestro Hospital, donde se realizaron los siguientes estudios: test del

sudor y estudio molecular para fibrosis quística, lipidograma, prueba de Van de Kamer y elastasa, normales, anticuerpos para enfermedad celíaca negativos, anticuerpos antitiroideos positivos con hormonas periféricas normales, anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) con especificidad actina y anti-nucleares (FAN) positivos, dosaje de IgG4 normal. En la colangiopancreatorresonancia se observó la vía biliar intra y extrahepática sin alteraciones, alteración del conducto de Wirsung sugestivo de PAI (Figura 1).

Inició tratamiento con meprednisona a razón de 1 mg/kg/día por 1 mes. Recibió, en total, tres meses de corticoides con descenso paulatino, resolución de la clínica y mejoría de las imágenes (Figura 2). En los primeros dos años luego de la suspensión de los corticoides, no presentó nuevos episodios. En el tercer año, requirió internación en dos oportunidades por dolor y elevación de amilasa y lipasa, que se resolvieron luego de 48 a 72 horas de ayuno. No presentó cambios significativos en las imágenes y mantuvo adecuado progreso pondoestatural (índice de masa corporal -IMC-: 18; peso/talla: del 115 %; superficie corporal: 1 m<sup>2</sup>) y suficiencia pancreática (elastasa normal).

FIGURA 1. Colangiopancreatorresonancia, alteraciones del conducto de Wirsung



Colangiopancreatorresonancia: Conducto pancreático principal de calibre irregular, diámetro mayor de 2,6 mm a nivel del cuerpo y cola.

## DISCUSIÓN

La PAI es una causa infrecuente de PR, sobre todo, en pediatría. Se define como una enfermedad fibroinflamatoria sistémica que afecta al páncreas y a otros órganos, como los conductos biliares, las glándulas salivares, el retroperitoneo y los nódulos linfáticos, caracterizada por una buena respuesta clínica a los corticosteroides.<sup>4-6</sup> Es una patología infrecuente, pero en auge en las últimas décadas, y es considerada como un tipo de pancreatitis crónica, con características histológicas, morfológicas y clínicas propias. Afecta a todas las razas y edades. En pediatría, es más frecuente en la adolescencia; presenta dolor abdominal, ictericia obstructiva y/o masa pancreática que podría simular cáncer pancreático.

En el análisis de laboratorio, es usual encontrar fosfatasa alcalina y transaminasas elevadas, mientras que amilasa y lipasa pueden ser normales al inicio de la PAI.<sup>6</sup> Se presenta de forma aislada o en asociación a otras enfermedades autoinmunes, que pueden aparecer en cualquier momento de la enfermedad, particularmente, artritis reumatoide, hipotiroidismo, síndrome de Sjögren y enfermedad inflamatoria intestinal, además de cirrosis biliar primaria y pseudotumores inflamatorios.<sup>1,2</sup>

En la actualidad, se cuenta con criterios que facilitan el diagnóstico y tienen como principal objetivo excluir el de cáncer de páncreas. Afortunadamente en pediatría, a

diferencia de los adultos, la principal sospecha ante un cuadro de ictericia obstructiva y masa pancreática es la PAI y no patología neoplásica del páncreas. La discriminación de PAI vs. cáncer de páncreas puede predecirse por los hallazgos que surgen de la ecoendoscopia, la TC y la colangiopancreatorresonancia. Sin embargo, la histología es obligatoria, aunque el riesgo de malignidad pancreática es muy bajo en los niños. En los adultos, el riesgo de desarrollar cáncer pancreático es 15 veces mayor que en la población general.<sup>6</sup>

Según el Consenso Internacional de 2011, se describen dos tipos de PAI con diferentes formas clínicas, histopatológicas (que observan la presencia o ausencia de lesiones epiteliales granulocíticas), asociaciones (IgG4 y colitis ulcerosa) y evolución clínica.<sup>7-10</sup> En pediatría, la mayoría corresponden al tipo 2, que ocurre con dosaje normal de IgG4 y es más frecuente en los jóvenes. Las causas de neoplasia pancreática en pediatría son raras.

Con respecto a los criterios diagnósticos, el Consenso Internacional de 2011 se basa en 5 características para el diagnóstico de PAI en el adulto: imágenes pancreáticas, serologías, manifestaciones extrapancreáticas (colangitis esclerosante, nefritis o masa renal, fibrosis retroperitoneal, masas o ganglios submandibulares), histología e inmunomarcación pancreática y la respuesta al tratamiento con corticoides.<sup>8</sup>

FIGURA 2. Colangiopancreatorresonancia postratamiento



Colangiiorresonancia postratamiento: Sin estenosis de conducto pancreático.



En la PAI-1 o pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria, el compromiso extrapancreático es frecuente, y está asociada con enfermedades relacionadas con la IgG4. Mientras que la tipo 2 se limita a la enfermedad pancreática en sí, no asociada a IgG4. Es más común en los individuos jóvenes, caracterizada por el infiltrado de neutrófilos en el epitelio de los conductos pancreáticos, con buena respuesta a los corticoides. Se observaron pocos reportes con respecto a la recaída, a diferencia del tipo 1, en la que es frecuente. Si bien existe una clara relación con la enfermedad inflamatoria intestinal y la PAI-2, un 5 % de los pacientes con PAI-1 también pueden desarrollarla.<sup>11</sup>

La mayoría de los pacientes pediátricos reportados en la literatura corresponden al tipo 2, que presenta dosaje normal de IgG4. Aquí se solicitó dosaje de IgG4 a los pacientes con PR sin otro diagnóstico etiológico. En nuestro caso, la paciente presentaba niveles de IgG4 normales y suficiencia pancreática. Fue considerada, finalmente, como PAI por hallazgos de la colangiopancreatorresonancia y los antecedentes de autoinmunidad personal y familiar, y presentó excelente respuesta clínica y evolución luego de recibir un ciclo de corticoides. Coincidiendo con la bibliografía, se observó una mejoría de las imágenes pancreáticas luego del tratamiento con corticoides y disminución del número y de la gravedad de los episodios.

Además, nuestra paciente presentó autoanticuerpos positivos sin etiología clara. Según los datos obtenidos por Pagliari, entre los estigmas inmunológicos definidos en niños con PAI, se ha demostrado la presencia de factor reumatoide en suero. La positividad de los anticuerpos antinucleares y el aumento de las inmunoglobulinas, en particular, de IgE, son considerados marcadores de baja especificidad para la PAI. Otro dato inmunológico fue el consumo del complemento C3 y C4 en un tercio de los pacientes, particularmente, en aquellos con altos niveles de complejo inmunitario circulante.<sup>6</sup>

Cabe resaltar que la IgG4 no es específica para PAI. Se ha visto elevada en enfermedades parasitarias, asma, dermatitis atópica, entre otras. Sin embargo, sí puede utilizarse para el seguimiento y el monitoreo de estos pacientes.

En cuanto al tratamiento, es de primera línea el uso de corticoides (de 1 a 1,5 mg/kg/día con un máximo de 40-60 mg/día) durante 2-4 semanas y luego se realiza un descenso paulatino. La introducción de un inmunomodulador, como

6-mercaptopurina, azatioprina, micofenolato o infliximab (si asocian enfermedad inflamatoria intestinal), es una alternativa para aquellos que requieran tratamiento de mantenimiento.<sup>11,12</sup>

La respuesta al tratamiento con corticoides se evalúa clínicamente a las 2 semanas y con ecografía y colangiopancreatorresonancia luego de 3 meses de inicio del tratamiento. La tasa de recaída es alta (del 30-40 %), y es mayor para la PAI-1. Se recomienda repetir un curso de esteroides seguido por una dosis baja de mantenimiento con prednisona.<sup>13,14</sup> Nuestra paciente no presentó recaída hasta el momento.

Una de las limitantes en esta paciente fue la falta de estudio genético para el estudio de PR por no contar con dicho estudio. En la actualidad, hay insuficiente información para conocer las complicaciones a largo plazo, como insuficiencia pancreática exócrina y diabetes. Por lo tanto, los pacientes con PAI deberían ser controlados regularmente.<sup>12</sup> ■

#### Agradecimiento

A la Dra. Sandra Basso.

#### REFERENCIAS

- Morinville VD, Husain SZ, Bai H, Bath B, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(3):261-5.
- Uc A, Yen E, Wilschanski M, Werlin S, et al. Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Report From INSPPIRE Consortium. *Gastroenterology.* 2014; 146(5) Supp 1:S4.
- Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, Wilschanski M, et al. Autoimmune pancreatitis in children: characteristic features, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(10):1604-11.
- Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol.* 2011; 46(3):277-88.
- Lariño Noia J, Iglesias García J, Domínguez Muñoz JE. Pancreatitis recurrente y crónica. *Medicine.* 2012; 11(8): 465-72.
- Pagliari D, Rossella C, Rigante D. The Challenge of Autoimmune Pancreatitis: A Portrayal From the Pediatric Perspective. *Pancreas.* 2019; 48(5):605-12.
- Ohara H, Nakazawa T, Ando T, Joh T. Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007; 42(Suppl 18):15-21.
- Jackson Muñoz G. Pancreatitis Autoimmune. *Rev Med Costa Rica Centrom.* 2014; 71(613):765-71.
- Galloway D, Wallihan D, Smith M, Abu-El-Haija M. An Unusual Presentation of Pediatric Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas.* 2016; 45(2):e1-2.
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatologists. *Pancreas.* 2011; 40(3):352-8.
- Bolia R, Chong SY, Coleman L, MacGregor D, et al. Autoimmune Pancreatitis and IgG4 Related Disease in Three Children. *ACG Case Rep J.* 2016; 3(4):e115.

12. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, Wilschanski M, et al. Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis in Childhood: Consensus from INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(2):232-6.
13. Kubota K, Watanabe S, Uchiyama T, Kato S, et al. Factors predictive of relapse and spontaneous remission of autoimmune pancreatitis patients treated / not treated with corticosteroids. *J Gastroenterol.* 2011; 46(6):834-42.
14. Oshima A. Factors predictive of relapse /spontaneous remission in autoimmune pancreatitis patients on /not on corticos-teroid treatment. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL. Tu 193

# Síndrome de DRESS en una paciente con fibrosis quística: reporte de un caso pediátrico

## *DRESS syndrome in a patient with cystic fibrosis: a pediatric case report*

Dra. Verónica Kohn<sup>a</sup>, Dra. Daniela Carrizo<sup>a</sup>, Dra. Gisela Arato<sup>a</sup> y Dra. Fanny Arroyo<sup>a</sup>

### RESUMEN

El síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos o síndrome de DRESS según sus siglas en inglés (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) se encuentra entre las reacciones medicamentosas cutáneas graves. Este consiste en una tríada clínica que incluye fiebre, exantema y compromiso sistémico, acompañado de eosinofilia y/o linfocitos atípicos.

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino con fibrosis quística, de 18 meses de edad, quien desarrolló esta patología durante un tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol para erradicar *Staphylococcus aureus* metilino resistente en esputo. Los pacientes con fibrosis quística reciben múltiples esquemas antibióticos según bacteriología en secreciones respiratorias para evitar el deterioro de la función pulmonar y colonización por gérmenes resistentes. Es menester conocer y sospechar este síndrome, debido al riesgo incrementado de hipersensibilidad a drogas en fibrosis quística, pronóstico ominoso y su elevada morbimortalidad.

**Palabras clave:** *síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, fibrosis quística, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, combinación trimetoprim y sulfametoxazol, pediatría.*

### ABSTRACT

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms or DRESS syndrome is among severe cutaneous drug reactions. This constitutes a clinical triad that includes fever, skin rash and systemic compromise, accompanied by eosinophilia and/or atypical lymphocytes.

We present the case of an 18-month-old female patient with cystic fibrosis, who develops this pathology during a trimethoprim-sulfamethoxazole cycle as an eradicating treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in bronchial secretions. Cystic fibrosis patients receive multiple antibiotic regimens according to bacteriology in sputum, to avoid impairment in their lung function and colonization by resistant germs. Due to the increased risk of drug hypersensitivity in cystic fibrosis, an ominous prognosis and high morbidity and mortality, knowledge and a high index of suspicion of this syndrome are necessary.

a. Servicio de Neumonología Infantil, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, Centro de Fibrosis Quística.

### Correspondencia:

Dra. Daniela Carrizo: mdanielacarrizo86@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 1-6-2020

Aceptado: 26-10-2020

**Key words:** *drug hypersensitivity syndrome, cystic fibrosis, drug-related side effects and adverse reactions, trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination, pediatrics.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e234>

**Cómo citar:** Kohn V, Carrizo D, Arato G, Arroyo F. Síndrome de DRESS en una paciente con fibrosis quística: reporte de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e234-e238.

### INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas medicamentosas pueden afectar a más del 70 % de la población. En pediatría, la prevalencia representa menos del 0,6 %, aunque, en los pacientes con fibrosis quística (FQ), el riesgo está incrementado.<sup>1</sup>

El síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS, por sus siglas en inglés) es una rara entidad de hipersensibilidad inducida por drogas (HID), cuya gravedad puede comprometer la vida.<sup>2</sup> Se caracteriza por fiebre, erupción cutánea y linfadenopatías, asociadas a elevación de enzimas hepáticas, leucocitosis y eosinofilia, que puede afectar otros órganos.<sup>3</sup> Su incidencia es de entre 1 : 1000 y 1 : 10 000 exposiciones a drogas.<sup>4</sup> La mayoría de los casos están relacionados con drogas antiepilépticas,<sup>5,6</sup> alopurinol y antibióticos.

El diagnóstico temprano y el adecuado manejo es crucial. Se reporta una mortalidad del 2 % al 10 %, debida, fundamentalmente, a necrosis hepática.<sup>3</sup> Se describe la ocurrencia de síndrome de DRESS en una paciente con FQ.

### REPORTE DE CASO

Paciente femenino de 18 meses de edad con diagnóstico de FQ a los 2 meses de vida, que consultó por exantema maculopapular en el rostro, el tronco y los miembros, acompañado de fiebre intermitente de ocho días de evolución. Recibió tratamiento sintomático con antipiréticos y antialérgicos. Inició dicho cuadro clínico tras recibir nueve días de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) a razón de 10 mg/kg/día como tratamiento de erradicación de

*Staphylococcus aureus* metilicilino resistente (SAMR) en secreciones bronquiales.

Al momento del examen físico, estaba febril, con buen estado general. Se observó exantema faucial y, en la piel, lesiones eritematosas maculopapulares, confluentes y pruriginosas distribuidas en el rostro, el tronco y los miembros, que respetaban las palmas y las plantas (Figura 1).

FIGURA 1. Exantema maculopapular eritematoso difuso en el rostro, el tronco y los miembros que respeta las palmas y las plantas



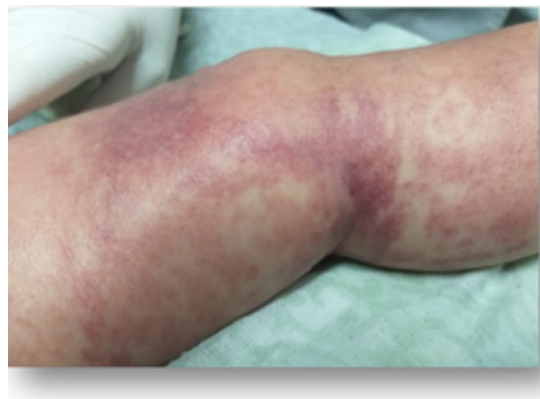
Se palpaban adenopatías cervicales y occipitales. La analítica sanguínea descartó riesgo de infección bacteriana grave. La serología viral (sarampión, rubeola, citomegalovirus, Epstein-Barr, parvovirus, virus del herpes humano 6 VHH 6) y antígenos virales en secreciones fueron negativos. Se hospitalizó para estudios diagnósticos.

Cuarenta y ocho horas luego del ingreso, presentó mala perfusión periférica, taquicardia, taquipnea, hipoxemia, oligoanuria y somnolencia. Empeoró el exantema en el rostro, el cuello, el tronco y los miembros, y se agregaron lesiones purpúricas en los muslos, las regiones extensoras de las rodillas y el hueco poplíteo, asociado a edema generalizado (Figura 2).

Se trató con expansión de volumen y oxígeno. Se trasladó a Cuidados Intensivos. La analítica sanguínea mostró elevación de alanina aminotransferasa (ALT): 52 UI/l; aspartato aminotransferasa (AST): 145 UI/l; fosfatasa alcalina (FAL): 789 UI/l; gamma-glutamil transpeptidasa (GGT): 45 UI/l; glóbulos blancos (GB): 30300/mm<sup>3</sup>; hemoglobina: 12,2 mg/dl. No se visualizaron opacidades ni adenopatías en la radiografía de tórax. Se policultivó y, ante la sospecha de farmacodermia, se suspendió TMP-SMX e inició metilprednisolona endovenosa a razón de 2 mg/kg/día. Se tomó una conducta expectante respecto a la cobertura antibiótica.

Al tercer día de recibir corticoide, se encontraba estable hemodinámicamente, sin requerimiento de oxígeno, pero persistía febril. Se observó una mejoría del exantema, leve disminución del edema y descamación en el

FIGURA 2. Lesiones purpúricas localizadas en el muslo, la región extensora de la rodilla y el hueco poplíteo izquierdo asociado a edema



rostro (Figura 3). Una ecografía abdominal mostró hepatomegalia leve. Los cultivos de sangre y orina fueron negativos. Se aisló en secreciones bronquiales SAMR y primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que inició piperacilina-tazobactam con vigilancia clínica y analítica.

Al cabo de cinco días, se suspendió el corticoide endovenoso y continuó con cetirizina a razón de 2,5 mg/kg por vía oral. Veinticuatro horas luego de la suspensión del corticoide, la

paciente estaba estable, con mejoría progresiva del exantema. Se recibió analítica sanguínea con hemoglobina: 7,3 mg/dl; plaquetas: 11 000/mm<sup>3</sup>; glóbulos blancos (GB): 45 000/mm<sup>3</sup> con eosinofilia del 10 %, enzimas hepáticas y bilirrubina elevadas (ALT: 49 UI/l; AST: 305 UI/l; FAL: 1367 UI/l; GGT: 802 UI/l; bilirrubina total: 1,07 mg/dl; bilirrubina directa: 0,89 mg/dl) y coagulopatía con tiempo de protrombina (APP: actividad protrombínica del plasma) del 68 % y tiempo de tromboplastina parcial activada (*kaolin activated partial thromboplastin time*; KPTT, por sus siglas en inglés) de 58 segundos.

Frente a esta alteración de coagulación, se infundió plasma fresco congelado y crioprecipitados, con su resolución. Un examen de médula ósea descartó enfermedades hematológicas. Según el Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (*European Register of Severe Cutaneous Adverse Reactions*, RegiSCAR), se consideró que la paciente cumplía con criterios diagnósticos de síndrome de DRESS con puntaje de 8 (Tabla 1).

El exantema mejoró paulatinamente, con involución total del edema. Tras siete días de tratamiento antibiótico endovenoso y, ante la nueva elevación de enzimas hepáticas (ALT: 1116 UI/l; AST: 1062 UI/l; FAL: 1779 UI/l; GGT: 1076 UI/l), se discontinuó y comenzó con tobramicina y fosfomicina nebulizados con el objetivo de erradicar *P. aeruginosa* y SAMR en secreciones bronquiales. Se otorgó el alta médica después de diecinueve días de internación.

Actualmente, la paciente se encuentra asintomática, en seguimiento con el equipo multidisciplinario de FQ y Alergia. No

FIGURA 3. Descamación en el rostro, predominante en la región peribucal



TABLA 1. Puntaje de RegiSCAR utilizado para el diagnóstico de síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

| Manifestación clínica/laboratorio          | Paciente  | Puntuación |
|--|-----------|------------|
| Fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$         | SÍ        | 0          |
| Adenopatías                                | SÍ        | 1          |
| Eosinofilia $\geq 700 \geq 10\%$           | SÍ        | 2          |
| Linfocitos atípicos                        | NO        | 0          |
| Rash en el 50 % de la superficie corporal  | SÍ        | 1          |
| Rash cutáneo sugestivo de DRESS            | SÍ        | 1          |
| Biopsia cutánea sugestiva de DRESS         | No aplica | 0          |
| Compromiso hepático                        | SÍ        | 1          |
| Resolución $\geq 15$ días                  | SÍ        | 1          |
| Evaluación de otras causas potenciales (*) | Negativas | 1          |
| <b>Puntaje total</b>                       |           | <b>8</b>   |

(\*) Incluye anticuerpos antinucleares, hemocultivo, serología para virus de la hepatitis (VH) A/VHB/VHC, *Chlamydia* / *Mycoplasma pneumoniae*, otras serologías / proteína C reactiva (PCR)  $\geq 3$  realizados y negativos.

Puntaje final < 2: excluye; puntaje final 2-3: caso posible; puntaje final 4-5: caso probable; y puntaje final > 5: caso definitivo.

es candidata a la desensibilización por haber presentado una reacción grave. Tiene contraindicación absoluta de uso de TMP/SMX.

## DISCUSIÓN

Las reacciones de HID se clasifican en inmediatas y no inmediatas. Las primeras incluyen urticaria, angioedema y anafilaxia, y ocurren dentro de las primeras seis horas después de administrada la medicación. Las segundas aparecen varios días después de haberse iniciado el tratamiento, por un mecanismo dependiente de células T. El síndrome de *DRESS* corresponde a este tipo de reacción.<sup>7</sup>

Las reacciones de HID son impredecibles, aunque existen grupos de pacientes con mayor predisposición, entre ellos, los que padecen FQ.<sup>6</sup> Sin embargo, son pocos los casos reportados de pacientes con FQ y síndrome de *DRESS*.<sup>3,4,8</sup>

Las drogas implicadas incluyen antiepilépticos, alopurinol, antibióticos (TMP-SMX, vancomicina, minociclina), así como antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la bomba de protones.<sup>3</sup> Varios de estos fármacos se usan con frecuencia en FQ.

El síndrome de *DRESS* se caracteriza clínicamente por fiebre > 38,5 °C, edema facial, exantema generalizado y linfadenopatías. En la analítica sanguínea, se encuentra eosinofilia mayor del 10 % o igual, leucocitosis, plaquetopenia, elevación de las enzimas hepáticas y, menos frecuentemente, alteración de la función renal.

El hígado es el órgano afectado con más frecuencia (el 75 % de los casos), cuya gravedad varía entre la elevación asintomática de transaminasas y una falla hepática aguda. El riñón (nefritis intersticial) y el pulmón (neumonitis intersticial) también pueden verse comprometidos.<sup>7,9</sup>

Dada su presentación clínica variable,<sup>10</sup> en el diagnóstico diferencial, deben considerarse otras entidades, como infecciones virales agudas, sepsis, hepatitis, enfermedades autoinmunes y alteraciones hematológicas. El mecanismo que subyace a esta patología no está claro. Podrían estar involucradas anomalías en las enzimas que metabolizan las diferentes drogas, reactivación de virus, tales como VHH, Epstein-Barr o citomegalovirus, así como factores genéticos.<sup>7</sup>

Bocquet et al., propusieron los criterios originales para establecer el diagnóstico de síndrome de *DRESS*, los cuales fueron ampliados por el RegiSCAR. Estos últimos se basaban

en hallazgos clínicos, evolución y datos de laboratorio.<sup>7-11</sup> Dicha puntuación lo clasificaba en síndrome de *DRESS* definido, probable o posible. Otros criterios han sido propuestos por el Comité de Investigación Japonés sobre Reacciones Adversas Cutáneas Graves (J-SCAR), que destacaba el papel del VHH 6 en este síndrome.<sup>11</sup>

Nuestra paciente desarrolló signos propios del síndrome de *DRESS* (fiebre, erupción cutánea extendida en más del 50 % de la superficie corporal, linfadenopatías) luego de 9 días de tratamiento con TMP-SMX. Durante su evolución, presentó anomalías citoquímicas (linfocitosis, plaquetopenia, eosinofilia > 10 %, enzimas hepáticas elevadas y alteración de los factores de coagulación). Se excluyeron otros diagnósticos (infecciones bacterianas, virosis especialmente, VHH 6, enfermedades hematológicas). Se obtuvo una puntuación de 8 del RegisCAR (diagnóstico definitivo).

El tratamiento consiste en discontinuar la droga sospechosa, aunque, a veces, esto no es suficiente para resolver la clínica y las alteraciones de laboratorio. El enfoque farmacológico no está bien definido. Sin embargo, el uso de corticoides endovenosos, seguidos o no de corticoides por vía oral, ha demostrado ser efectivo. Tampoco hay consenso respecto a la dosis de corticoides y la vía de administración.<sup>7,11</sup> Otros tratamientos que se han usado son inmunoglobulinas endovenosas, plasmaféresis y otras drogas inmunosupresoras.<sup>7,12</sup> En la paciente, frente a la sospecha de alergia a TMP-SMX, se discontinuó dicho antibiótico y se trató con corticoide endovenoso por cinco días. La paciente mejoró rápidamente y normalizó las alteraciones de laboratorio. La respuesta al tratamiento ayudó a apoyar el diagnóstico.

En la mayoría de los casos, existe una recuperación completa al cabo de varias semanas de haber suspendido la droga responsable. Sin embargo, los individuos afectados parecen tener, a futuro, un riesgo aumentado de reacciones de HID, o bien de desarrollar enfermedades autoinmunes: enfermedad de Graves, anemias hemolíticas autoinmunes, enfermedad de Hashimoto y diabetes *mellitus* tipo 1.<sup>13,14</sup> Cabe notar que nuestra paciente tiene una hermana que padece diabetes tipo 1, por lo cual se debe controlar de cerca este aspecto.

Este caso resalta la importancia de reconocer las reacciones de HID en los pacientes con FQ. Lamentablemente, pueden afectar de manera adversa el manejo de estos pacientes al restringir las opciones terapéuticas en futuras

exacerbaciones respiratorias.<sup>14</sup> Es necesario un alto índice de sospecha para el diagnóstico de síndrome de DRESS, dada su presentación clínica variable, ya que los primeros signos y síntomas pueden confundirse con los de una infección. ■

### Agradecimientos

Dra. Valeria Baud, Dr. Julio Orellana, Dr. Carlos Dávila.

A la familia del paciente por permitirnos presentar este caso.

### REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Alergia. Reacciones alérgicas a betalactámicos en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(Supl 1):S24-36.
2. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105(4):259-73.
3. Castellazzi M, Esposito S, Claut L, Daccò V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in two young children: the importance of an early diagnosis. *Ital J Pediatr*. 2018; 44(1):93.
4. Gohy S, Froidure A, Lebecque P. DRESS syndrome in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(4):E18-21.
5. Pereira-Ospina R, Bejarano-Quintero AM, Suescún-Vargas JM, Pinzón-Salamanca J. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos debido a la carbamazepina. Caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(3):e433-6.
6. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011; 124(7):588-97.
7. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014; 69(4):420-37.
8. Blanco M, Erenchun L, Granillo Fernández M, Rositto A, et al. A propósito de un caso de Síndrome de DRESS en Fibrosis Quística. Póster presentado en 7º Congreso Argentino de Neumología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría; del 18 al 20 de noviembre de 2015; Mar del Plata, Argentina.
9. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(5):693.e1-14.
10. Sultan SJ, Sameem F, Ashraf M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: manifestations, treatment, and outcome in 17 patients. *Int J Dermatol*. 2015; 54(5):537-42.
11. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007; 156(3):609-11.
12. Marcus N, Smuel K, Almog M, Prais D, et al. Successful intravenous immunoglobulin treatment in pediatric severe DRESS Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(4):1238-42.
13. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(5):709.e1-9.
14. Wright MFA, Bush A, Carr SB. Hypersensitivity reactions to intravenous antibiotics in Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2018; 27:9-12.

# Epifisiolisis distal del fémur en un recién nacido

## *Distal epiphysiolysis of the femur in a newborn*

Dr. Andrés Bertseche<sup>a</sup>, Dr. Ariel Aguilar<sup>b</sup>, Dra. Sandra Díaz<sup>a</sup>, Dr. Agustín Bernatzky<sup>a</sup>, Dr. José Marmo Lupano y Dr. Juan P. Berazategui<sup>a</sup>

### RESUMEN

La separación por fractura de la epífisis del fémur distal es una lesión relativamente poco frecuente en los recién nacidos, pero se ha documentado como una complicación del parto distócico. La mayoría de los casos ocurren a nivel distal del húmero y, de manera excepcional, afectan al fémur. La epifisiolisis distal del fémur casi no está descrita en la literatura. Se localizan normalmente en el tercio superior del fémur por un movimiento de torsión de este en los partos en posición podálica e incluso en cesáreas distócicas. El diagnóstico diferencial al inicio de la exploración suele ser con artritis séptica del recién nacido. A partir de un paciente de 3 días de vida que se presenta a su control posterior al alta con tumefacción en una de sus rodillas, se plantea este difícil e infrecuente diagnóstico.

**Palabras clave:** epifisiolisis, fémur, recién nacido, cesárea.

### ABSTRACT

Fracture separation of the epiphysis from the distal femur is a relatively rare lesion in newborns, but it has been documented as a difficult complication of labor. Most of the cases occur at the distal humeral level and exceptionally affect the femur. Epiphysiolysis of the distal femur is practically not described. They are normally located in the upper third of the femur due to a twisting movement of the femur in breech deliveries and even in difficult caesarean sections. The differential diagnosis at the beginning of the examination is usually with septic arthritis of the newborn. This difficult and infrequent diagnosis arises from a 3-day-old baby who presents for his post-discharge check-up with swelling in one of his knees.

**Key words:** epiphysiolysis, femur, infant newborn, cesarean section.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e239>

**Cómo citar:** Bertseche A, Aguilar A, Díaz S, Bernatzky A, et al. Epifisiolisis distal del fémur en un recién nacido. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e239-e241.

a. Unidad de Neonatología.  
b. Traumatología Infantil.  
Sanatorio Anchorena, San Martín, Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dr. Juan P. Berazategui: [jberazategui@sasm.com.ar](mailto:jberazategui@sasm.com.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 16-6-2020

Aceptado: 22-10-2020

### INTRODUCCIÓN

Las fracturas del nacimiento suelen involucrar la clavícula, el húmero y el fémur. Aunque la del fémur es una lesión relativamente infrecuente, es la más común de la extremidad inferior en el recién nacido.<sup>1</sup> La separación por fractura de la epífisis distal del fémur es una lesión poco frecuente en los recién nacidos. La mayoría de las fracturas femorales neonatales están descritas después de un parto en podálica.

Sin embargo, se encuentra en debate si la cesárea previene o favorece estas fracturas.<sup>2,3</sup> El mecanismo sugerido para este tipo de lesión es la tracción forzada de la extremidad con angulación aguda o torsión durante el parto.<sup>4</sup> Se presenta este caso para que esta patología sea incluida entre los diagnósticos diferenciales de recién nacidos con tumefacción temprana en los miembros inferiores.

### CASO CLÍNICO

Niña nacida de 38 semanas de edad gestacional, con peso adecuado (2780 g), por cesárea, por posición podálica, que, a las 72 horas de vida, concurre a la consulta de control posalta, y la madre refirió que observaba tumefacción, sin enrojecimiento en el muslo derecho, de carácter progresivo con postura antiálgica. Ante la sospecha de osteomielitis aguda, el recién nacido fue admitido en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro Centro.

Se realizaron hemocultivos, urocultivo y cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR). Se inició antibioticoterapia empírica con vancomicina y amikacina. Se realizaron radiografías, así como análisis de laboratorio, en los que no se observaron reactantes de fase aguda significativos. Se procedió a realizar una ecografía para evaluar la articulación y realizar la eventual punción articular, y se observó líquido laminar suprarrotuliano, sin ecos ni septos, con leve hiperemia sinovial y moderado edema de tejido celular subcutáneo. Se realizó una resonancia magnética nuclear, la cual mostró una fractura distal del fémur (*Figura 1*).

Con este diagnóstico, se realizó la interconsulta con Traumatología Infantil, quienes indicaron

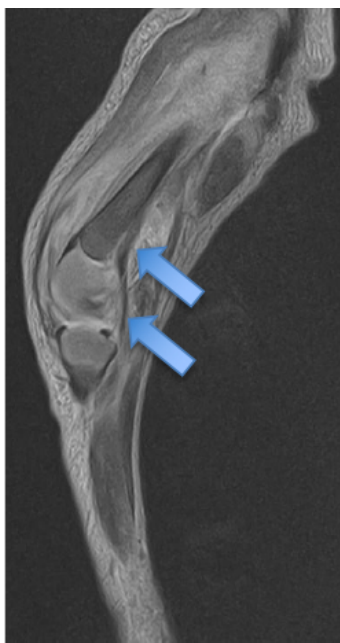


la inmovilización con férula y, con cultivos negativos, se suspendió el tratamiento antibiótico. Se realizó el tratamiento conservador y se programó el seguimiento periódico en consultorio con radiografías al mes, a los 6 meses y al año de vida. En la evolución, durante el seguimiento en consultorio, se observó, en las radiografías al mes de vida, la consolidación de la fractura con callo hipertrófico (Figura 2). Se indicó continuar el tratamiento inmovilizador con férula hasta los próximos controles.

## DISCUSIÓN

En la fractura traumática, la separación de la epífisis femoral distal durante el parto, la inflamación de los tejidos blandos alrededor de la articulación, la sensibilidad focal, el dolor y la irritabilidad, a menudo, aparecen al segundo o tercer día de vida.<sup>5</sup> Los principales diagnósticos diferenciales incluyen artritis séptica, osteomielitis y luxación congénita de la rodilla y la rótula.<sup>6</sup> Todas las afecciones mencionadas anteriormente son poco frecuentes al nacer y, por lo tanto, el diagnóstico de una fractura de tipo 1 de Salter-Harris debe ser considerada.

FIGURA 1. Imagen de la resonancia magnética nuclear del fémur en corte sagital obtenida a los 4 días de vida



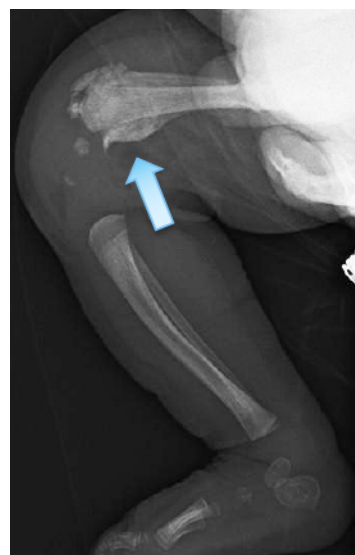
Se observa el desprendimiento perióstico de la región distal del fémur y un pequeño desplazamiento de metáfisis y epífisis

La epífisis femoral distal, normalmente, se osifica alrededor de las 38 semanas de edad gestacional. Las radiografías simples son el medio principal para evaluar estas fracturas epifisarias después de las 38 semanas de gestación y, por lo general, muestran desplazamiento epifisario, ensanchamiento de la fisis y turbidez de los márgenes lisos normales de la metáfisis y la epífisis.

Sin embargo, el diagnóstico basado en radiografías en recién nacidos es un desafío cuando el centro de osificación aún no es visible. En tales casos, la ecografía puede ser muy útil, ya que proporciona imágenes detalladas de la epífisis cartilaginosa y muestra la elevación perióstica asociada con la fractura. La ecografía se ha convertido en el mejor método diagnóstico de otras fracturas de separación epifisaria, incluida la epífisis femoral proximal<sup>7,8</sup> y la de húmero distal,<sup>9</sup> por lo que podría extenderse su utilidad a las fracturas distales del fémur en los recién nacidos.

La resonancia magnética se puede utilizar para confirmar el diagnóstico de fracturas epifisarias, pero la ecografía es sustancialmente más rápida, más fácil y no requiere sedación. Las radiografías de seguimiento pueden confirmar el diagnóstico al mostrar una reacción perióstica y nueva formación de hueso en el sitio lesionado.

FIGURA 2. Radiografía lateral del fémur distal obtenida a los 15 días de vida



Se observa irregularidad de la metáfisis y formación de callo compatibles con fractura fisaria distal del fémur. Es difícil observar la epífisis debido a su falta de osificación.

La mayoría de las fracturas neonatales ocurren en recién nacidos de alto peso con dificultades en el parto,<sup>10</sup> pero también pueden ocurrir en recién nacidos con peso adecuado y sin dificultades en el parto, como fue en nuestro caso. Las fracturas femorales en la cesárea son eventos poco frecuentes.

En otros casos publicados en la literatura,<sup>4,6,11-13</sup> en los pacientes que presentaron este tipo en particular de fractura, fue variable tanto la vía de parto como la presentación o la edad gestacional, pero, en todos los casos, se trató de pacientes con peso adecuado para la edad gestacional. Dado que las lesiones de la epífisis afectan la lámina de crecimiento, siempre existe la posibilidad de deformidad del miembro y, por lo tanto, es necesaria la observación a largo plazo.

A partir de la presentación de nuestro caso, se enfatiza que la cesárea no reduce a cero la morbilidad traumática en los recién nacidos de peso adecuado para la edad gestacional. La epifisiolisis femoral distal de causa obstétrica es una entidad pocas veces descrita en la literatura para tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de los recién nacidos con tumefacción e hipomotilidad en los miembros inferiores. ■

## REFERENCIAS

1. Mangurten HH: Birth injuries. In Behrman R. *Behrman's Neonatal/Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant*. 3rd ed. St. Louis: CV Mosby; 1983. Pág.235.
2. Morris S, Cassidy N, Stephens M, McCormack D, et al. Birth-Associated Femoral Fractures: Incidence and Outcome. *J Pediatr Orthop*. 2002; 22(1):27-30.
3. Toker A, Perry ZH, Cohen E, Krymko H. Cesarean section and the risk of fractured femur. *Isr Med Assoc J*. 2009; 11(7):416-8.
4. Jain R, Bielski RJ. Fracture of lower femoral epiphysis in an infant at birth: a rare obstetrical injury. *J Perinatol*. 2001; 21(8):550-2.
5. Mann DC, Rajmaira S. Distribution of physeal and nonphyseal fractures in 2,650 long-bone fractures in children aged 0-16 years. *J Pediatr Orthop*. 1990; 10(6):713-6.
6. Bain C, Mackel JV. Posterior displacement of a distal femoral epiphysal fracture: case report. *Can Fam Physician*. 1996; 42:1995-6,1999.
7. Diaz MJ, Hedlund GL. Sonographic diagnosis of traumatic separation of the proximal femoral epiphysis in the neonate. *Pediatr Radiol*. 1991; 21(3):238-40.
8. Sferopoulos NK, Papavasiliou VA. Proximal epiphyseal separation of the femur in the newborn: early ultrasonic diagnosis [in French]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1994; 80(4):338-41.
9. Ziv N, Litwin A, Katz K, Merlob P, et al. Definitive diagnosis of fracture-separation of the distal humeral epiphysis in neonates by ultrasonography. *Pediatr Radiol*. 1996; 26(7):493-6.
10. Beta J, Khan N, Khalil A, Fiolna M, et al. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 54(3):308-18.
11. Franco A, Chaturvedi A. Neonatal distal femoral physeal injury secondary to mechanical trauma of birth: A case report. *Clin Imaging*. 2018; 51:65-7.
12. Eliahou R, Simanovsky N, Hiller N, Simanovsky N. Fracture-separation of the distal femoral epiphysis in a premature neonate. *J Ultrasound Med*. 2006; 25(12):1603-5.
13. Banagale RC, Kuhns LR. Traumatic separation of the distal femoral epiphysis in the newborn. *J Pediatr Orthop*. 1983; 3(3):396-

# Síndrome hipotalámico como presentación inusual de recaída en el sistema nervioso central de leucemia linfoblástica aguda en niños: reporte de 4 casos

*Hypothalamic syndrome as an unusual presentation of CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia in children: report of 4 cases*

Dra. Marina Mathey<sup>a</sup>, Dra. Myriam Gutter<sup>a</sup>, Dr. Jorge Rossi<sup>b</sup>, Dr. Antonio Latella<sup>c</sup> y Dra. M. Sara Felice<sup>a</sup>

## RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la patología oncológica más frecuente en pediatría, y corresponde al 23 % de las neoplasias en menores de 15 años. Alrededor del 20 % de los pacientes con LLA presentan recaídas, en la mayoría de los casos, en la médula ósea. Las recaídas extramedulares son inusuales y las dos localizaciones más frecuentes son el sistema nervioso central (SNC) y los testículos. Cuando las recaídas ocurren en el SNC, suelen manifestarse con un síndrome meníngeo. El síndrome hipotalámico se define como la presencia de hiperfagia, obesidad y/o cambios en el estado de ánimo, y es una forma de presentación clínica inusual de las recaídas en el SNC y debe alertar al pediatra para mantener un alto índice de sospecha.

Se describen cuatro casos que se presentaron con síndrome hipotalámico al momento de desarrollar una recaída de LLA en el SNC.

**Palabras clave:** enfermedades hipotalámicas, leucemia linfoblástica aguda, pediatría.

## ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in childhood, corresponding to 23 % of cancer in children younger than 15 years old. About 20 % of ALL cases will relapse, commonly in the bone marrow. Extramedullary relapses are unusual, and the two most frequent locations are CNS and testicles. ALL relapses, when diagnosed in the CNS, frequently present with clinical features of a meningeal syndrome. The hypothalamic syndrome, consisting of hyperphagia, obesity and / or behavior disturbances, corresponds to an unusual presentation of relapses in this location and should alert pediatricians to suspect it.

We describe 4 ALL cases of hypothalamic syndrome at the time of CNS relapse.

**Key words:** hypothalamic diseases, acute lymphoblastic leukemia, pediatrics.

a. Servicio de Hematología y Oncología.

b. Servicio de Inmunología y Reumatología.

c. Centro de atención integral del paciente hemato-oncológico. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

## Correspondencia:

Dra. Marina Mathey: mmathey.mm@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 20-7-2020

Aceptado: 29-12-2020

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e242>

**Cómo citar:** Mathey M, Gutter M, Rossi J, Latella A, Felice MS. Síndrome hipotalámico como presentación inusual de recaída en el sistema nervioso central de leucemia linfoblástica aguda en niños: reporte de 4 casos. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e242-e246.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la patología oncológica más frecuente en pediatría y corresponde aproximadamente al 23 % de las enfermedades malignas en menores de 15 años.<sup>1,2</sup> En nuestro país, según el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA), cada año se presentan de 30 a 34 casos nuevos de LLA por millón de niños menores de 15 años, y cerca de 400 nuevos casos por año.<sup>3</sup>

La LLA pediátrica tiene buen pronóstico, con una sobrevida global del 80 %, aproximadamente. Hoy en día, en Argentina, la sobrevida libre de eventos es de 70-80 %. La recaída de la enfermedad es la principal causa de fracaso del tratamiento, se presenta en aproximadamente el 20 % de los pacientes y, en la mayoría de los casos, se localiza en la médula ósea (MO) (recaída hematológica). Las recaídas extramedulares son inusuales y las dos localizaciones más frecuentes son el sistema nervioso central (SNC) y los testículos.<sup>1</sup>

En el momento del diagnóstico, el compromiso de SNC se presenta en menos del 5 % de las LLA de subtipo precursor B, y entre el 10-15 % de las LLA subtipo precursor T. Los factores de riesgo predisponentes para el compromiso del SNC (tanto inicial como en la recaída) son: inmunofenotipo T, recuento inicial de leucocitos elevado (hiperleucocitosis), edad menor de 1 año al diagnóstico y la presencia del gen de fusión *TCF3-PBX1* de la t (1;19).<sup>1,2</sup>

Tanto el compromiso inicial como la recaída de la LLA en el SNC pueden resultar un hallazgo en pacientes asintomáticos en quienes se realiza

una punción lumbar (PL) con análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). Cuando la presentación es sintomática, los cuadros clínicos más frecuentes son el síndrome meníngeo o la hipertensión endocraneana con cefalea, convulsiones, vómitos, compromiso focal neurológico y/o alteración en el fondo de ojo.<sup>1</sup>

El compromiso del SNC se define por la presencia de  $>5$  células/ $\mu\text{L}$  en el LCR con confirmación de la presencia de blastos en una muestra de PL no traumática, presencia de lesiones en el cerebro o las meninges en estudios por imágenes (tomografía computada y resonancia magnética nuclear), alteración en los pares craneanos no relacionada con otro origen, y/o compromiso retiniano en el fondo de ojo.<sup>1,2</sup>

El síndrome hipotalámico, también conocido como obesidad hipotalámica, se define por la presencia de hiperfagia, obesidad y/o cambios en el estado de ánimo y corresponde a una forma de presentación clínica inusual de la LLA. Su fisiopatogenia podría estar relacionada con la infiltración o destrucción de los núcleos ventromediales (centro de la saciedad) y/o paraventriculares (eje corticotropo) del hipotálamo, lo que causa hiperfagia (apetito insaciable), incremento de peso patológico y/o diabetes insípida.<sup>1,4</sup> En este artículo se presenta la experiencia de los autores con cuatro pacientes con diagnóstico LLA en quienes el síndrome hipotalámico fue la primera manifestación de la recaída en el SNC, y se revisa la bibliografía sobre este tipo de hallazgos inusuales.

## PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Se presentan cuatro casos de niños con un rango de edades de entre 2 y 9 años (dos niños y dos niñas) con diagnóstico previo de LLA de subtipo precursor B sin alteraciones citogenéticas recurrentes, sin compromiso inicial de SNC (SNC1) y sin factores de riesgo. Solo uno de los pacientes había presentado un evento adverso (una recaída temprana aislada en MO) a los 29 meses de la primera remisión completa (RC). Ninguno de los pacientes presentaba compromiso de SNC ni pertenecía al grupo de alto riesgo en la estadificación inicial, por lo que recibieron quimioterapia intratecal profiláctica con metotrexato y no tenían indicación de recibir radioterapia en su primer tratamiento de acuerdo con los protocolos administrados. El paciente con antecedente de la recaída en la MO tampoco recibió radioterapia en el SNC en su segundo tratamiento.

Tres de los pacientes se encontraban en la primera RC (a 18, 20 y 33 meses) al momento del inicio de los síntomas, y uno de ellos, en la segunda RC (a 17 meses).

Tres pacientes presentaron recaída aislada en el SNC, mientras que uno de ellos presentó una recaída combinada en la MO y el SNC.

Los cuatro pacientes presentaron hiperfagia e incremento patológico del peso (entre 7 kg y 20 kg en un lapso de 2 a 6 meses). Uno de ellos presentó cambios en el humor (irritabilidad) y otro, cambios en la conducta. Los síntomas neurológicos acompañantes fueron disminución de la agudeza visual en dos los pacientes y dolor lumbar asociado a dificultad para la micción en el paciente que presentó, además, compromiso de la médula espinal. En el paciente que presentó recaída combinada se observó pancitopenia y hepatoseplenomegalia.

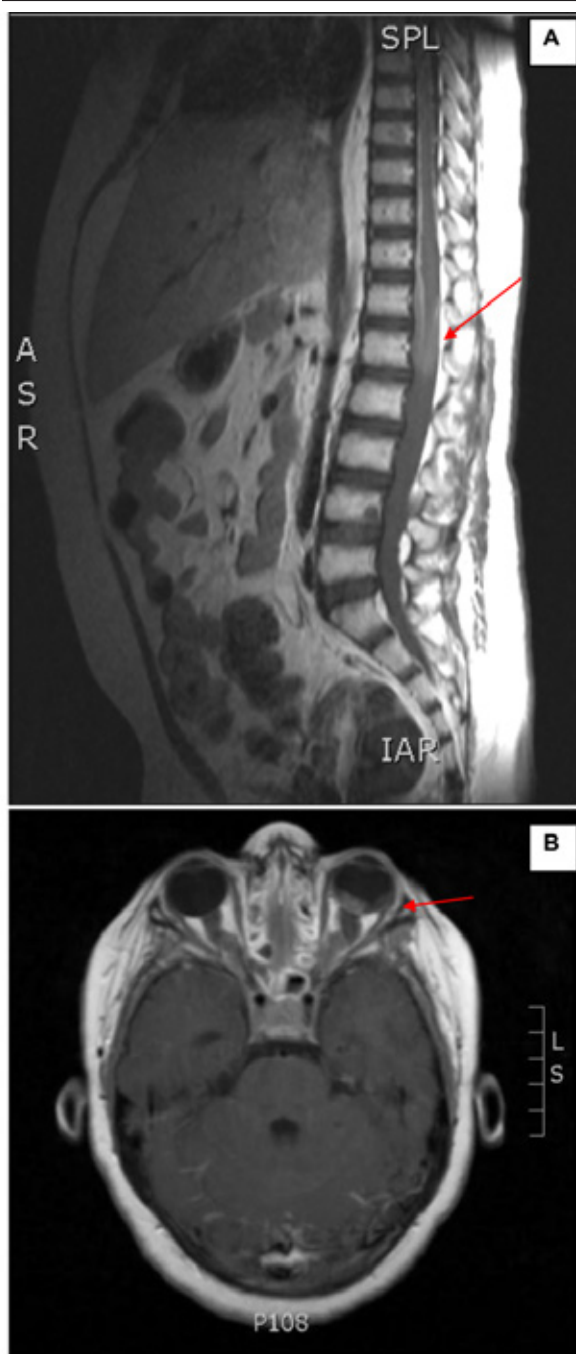
Solo un paciente presentó, en los estudios por imágenes, hallazgos compatibles con compromiso del SNC, con infiltración en el fondo del globo ocular izquierdo (desprendimiento de retina) e infiltración leptomeníngea que se extendía al *filum terminale* y a la cola de caballo, acompañados de manifestaciones clínicas acordes (Figura 1). Los otros pacientes presentaban imágenes inespecíficas.

En tres pacientes se efectuó el diagnóstico con la realización de PL; el LCR mostró pleocitosis (430, 432 y 1400 células/ $\text{mm}^3$ ). En el conteo realizado en cámara, se observaron elementos que correspondían morfológicamente a linfoblastos, y se confirmó que se trataba de precursores B (CD19+, CD22+, CD10+, CD56+, CD45+ y CD20+) por citometría de flujo. En un paciente fue necesario realizar una biopsia de leptomeníngeas debido a que presentaba bloqueo del canal medular, lo que impidió la obtención de LCR mediante PL; los resultados de anatomía patológica confirmaron el diagnóstico.

Todos los pacientes recibieron tratamiento para recaída de LLA: dos alcanzaron una segunda RC, uno no respondió al tratamiento y falleció por progresión de la enfermedad, y el cuarto paciente falleció durante la fase de inducción por sangrado en SNC como complicación. De los dos pacientes que alcanzaron una segunda RC, uno de ellos desarrolló una segunda enfermedad maligna, un tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial (PNET, por sus siglas en inglés) según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2007 (no se contó con el taco para reclasificarlo según los parámetros de la

OMS de 2016) y falleció posteriormente debido a la progresión del mismo; el otro paciente presentó

FIGURA 1. Hallazgos compatibles con compromiso neurológico en la resonancia magnética nuclear. (A) ponderada en T1: ocupación del espacio aracnoideo espinal perimedular y adyacente al cono, con refuerzo poscontraste (infiltración leptomeníngea) y extensión al filum terminale y a la cola de caballo; (B) tejido con señal isoíntensa en T1, refuerzo con contraste por vía intravenosa en el fondo del globo ocular izquierdo (desprendimiento de retina)



una segunda recaída de LLA en el SNC a los ocho meses de la segunda RC y falleció por progresión de enfermedad.

## DISCUSIÓN

A partir del análisis de estos cuatro casos que presentaron una recaída de LLA en el SNC con una forma de presentación inusual, se plantean dos mecanismos fisiopatológicos que justificarían el síndrome clínico, también llamado de obesidad hipotalámica:<sup>1,4</sup>

1. La disfunción hipotalámica anterior (paraventricular) por infiltración leucémica puede provocar un déficit en el eje corticotropo, con alteración en el sistema de la hormona liberadora de corticotropina (CRH); esto causa un aumento de la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por la hipófisis y un exceso de cortisol periférico de origen hipofisario (con manifestación clínica de síndrome de Cushing).<sup>4</sup>
2. El daño (por destrucción o infiltración) de los núcleos mediales del hipotálamo, donde se encuentra el centro de la saciedad. Los más afectados suelen ser los núcleos arcuato, paraventricular, ventromedial, dorsomedial y dorsal. El compromiso resulta en una incapacidad para integrar diversas señales aferentes de hormonas y neuropéptidos. El mecanismo fisiopatológico no se conoce bien, probablemente es multifactorial y causa desregulación de la saciedad, aumento de la ingesta (hiperfagia) y, en consecuencia, obesidad.<sup>5</sup>

Entre las causas más frecuentes de síndrome hipotalámico se encuentran las lesiones directas en el SNC (debidas a irradiación, cirugías o traumatismos) o las enfermedades propias del eje hipotálamo-hipofisario, como algunas enfermedades congénitas (síndrome de Prader-Willi o síndrome de Laurence-Moon-Biedl) o tumorales (adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, tumores germinales de SNC, hamartomas). La leucemia se encuentra dentro de las causas infrecuentes de este síndrome.<sup>4,6</sup>

Existen escasas publicaciones acerca del síndrome hipotalámico como manifestación de compromiso del SNC en la LLA. En una búsqueda bibliográfica, se encontraron solo ocho informes de casos pediátricos en inglés (Tabla 1): siete sobre LLA<sup>7-13</sup> y uno sobre linfoma linfoblástico de tipo B.<sup>14</sup> Todos ellos, en coincidencia con los cuatro casos aquí descritos, presentaron clínica de hiperfagia (6/8), incremento patológico de peso

(7/8) y/o alteraciones del humor (5/8).<sup>7-14</sup>

Siete de ellos habían alcanzado la RC al momento del inicio del cuadro clínico, con el síndrome hipotalámico como manifestación clínica de recaída de la enfermedad<sup>7-13</sup> y, en un paciente, fue la manifestación inicial al diagnóstico.<sup>14</sup>

En seis de los pacientes se realizó PL. En cinco se hallaron elementos que correspondían

a linfoblastos de estirpe B y, en un paciente, aumento de la presión de apertura del LCR.<sup>7-14</sup>

Si bien el síndrome hipotalámico es una forma de presentación inusual, se debe sospechar su presencia ante cuadros de hiperfagia, aumento patológico de peso y/o cambios en el estado de ánimo como una posible manifestación del compromiso de SNC en pacientes con LLA, como fue el caso de los niños descritos.

TABLA 1. Casos de síndromes hipotalámicos en leucemia linfoblástica aguda y linfoma descritos en la literatura

| Autor (año)                        | Edad (años) | Sexo | Tipo de Leucemia   | Estatus oncológico    | Tratamiento previo en SNC  | Presentación clínica   | LCR  |
|------------------------------------|-------------|------|--|-----------------------|--|--|--|
| Bastrup-Madsen (1963) <sup>7</sup> | 2           | M    | LLA  | Segunda RC (4 meses)  | No   | Hiperfagia<br>Incremento de peso (9,3 kg en 4 meses)<br>Cambio de ánimo: impaciente por la comida                          | PL no realizada  |
| Barak (1968) <sup>8</sup>          | 4           | M    | LLA  | RC                    | No   | Hiperfagia<br>Incremento de peso (4 kg)<br>Comportamiento bizarro (ira, llanto inexplicado)<br>Leucocitosis, adenomegalias | PL no realizada  |
| Al-Rashid (1971) <sup>9</sup>      | 4           | F    | LLA  | RC (8 meses)          | No   | Incremento de peso (6,6 kg en 2 meses)<br>Papiledema<br>Escasos blastos  | Presión de apertura aumentada  |
| Tilley (1989) <sup>10</sup>        | 5           | M    | LLA  | RC (24 meses)         | QT II:<br>metotrexato<br>RDT: 18,08 Gy   | Incremento de peso<br>Cambios de ánimo   | Presencia de blastos   |
| Ritchey (2000) <sup>11</sup>       | 4           | F    | LLA  | Segunda RC            | QT II:<br>metotrexato<br>+ citarabina<br>+ hidrocortisona<br>No realizó RDT en SNC | Hiperfagia<br>Hipertensión endocraneana  | Presencia de blastos   |
| Satyanarayana (2006) <sup>12</sup> | 13          | M    | LLA (3 años de edad)<br>Recaída testicular y hematológica (9 años) | Segunda RC (30 meses) | No realizó RDT en SNC  | Hiperfagia<br>Incremento de peso (20 kg en 3 meses)<br>Cambios abruptos de comportamiento<br>Cefalea                       | 131 elementos/mm <sup>3</sup> (89 % de blastos)  |
| Li-Dan Zhang (2012) <sup>13</sup>  | 6           | M    | LLA preB SNC1  | RC (24 meses)         | QT II:<br>metotrexato<br>+ dexametasona  | Hiperfagia<br>Incremento de peso (11 kg en 3 meses)<br>Cambios de humor: introvertido, taciturno<br>CD19+, CD79a+          | 18 × 10 <sup>6</sup> elementos/L<br>CF: CD22+, HLA-DR+, CD10+, CD34+,                      |
| Quigg (2012) <sup>14</sup>         | 3           | M    | LNH: linfoma linfoblástico B                                       | Diagnóstico inicial   | --   | Hiperfagia<br>Incremento de peso (14,5 kg en 6 meses)  | 788 elementos/mm <sup>3</sup><br>CF: CD10+, CD19+, TdT+<br>Inmunohistoquímica: PAX5+, TdT+ |

M: masculino; F: femenino; RC: remisión completa; SNC: sistema nervioso central; SNC1: sin compromiso de SNC; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LLA preB: leucemia linfoblástica aguda subtipo precursor B; LNH: linfoma no Hodgkin; QT II: quimioterapia intratecal; RDT: radioterapia; Gy: grays; CF: citometría de flujo.

La obtención de LCR por PL es una técnica sencilla, que permite el análisis mediante citometría de flujo de los blastos leucémicos para confirmar el diagnóstico en forma precisa.

Desafortunadamente, el pronóstico de las recaídas de la LLA en SNC es malo, y está marcado por la dificultad de erradicar la enfermedad de esta localización, aún con el agregado de radioterapia al tratamiento (que, además, aumenta el riesgo de desarrollo de segundas neoplasias, como fue el caso de uno de los pacientes aquí descritos). ■

## REFERENCIAS

1. Rabin K, Gramatges M, Margolin J, Poplack D. Acute Lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. Págs.480-491.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4<sup>th</sup> ed. Lyon, France: IARC Press; 2008.
3. Moreno F, Chapli MA. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. Tendencia de Incidencia 2000-2016 Supervivencia a 5 años 2005-2011 Tendencia de Supervivencia secular: 2000-04, 2005-09 y 2010-14. 6ta ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2018.
4. Sucunza Alfonso N, Barahona MJ, Webb SM. Síndromes hipotalámicos. Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Estrategias diagnósticas. *Medicine (Barc., Internet)*. 2008; 10(13):823-8.
5. Abuzzahab MJ, Roth CL, Shoemaker AH. Hypothalamic Obesity: Prologue and Promise. *Horm Res Paediatr*. 2019; 91(2):128-36.
6. Kim JH, Choi J. Pathophysiology and clinical characteristics of hypothalamic obesity in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013; 18(4):161-7.
7. Bastrup-Madsen P, Greisen O. Hypothalamic obesity in acute leukaemia. Report of a case. *Acta Haematol*. 1963; 29:109-16.
8. Barak Y, Liban E. Hypothalamic hyperphagia, obesity and disturbed behaviour in acute leukemia. *Acta Paediatr Scand*. 1968; 57(2):153-6.
9. Al-Rashid RA. Hypothalamic syndrome in acute childhood leukemia. *Clin Pediatr (Phila)*. 1971; 10(1):53-4.
10. Tilley E, Ryalls MR, Williams MP. Ct demonstration of pituitary stalk relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Radiol*. 1989; 40(6):634-5.
11. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, Andejeski Y, et al. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*. 1999; 17(12):3745-52. [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2000; 18(3):703].
12. Satyanarayana S, Cummings EA, Fernandez CV, Barnard D. Hyperphagia following childhood acute lymphoblastic leukemia: a symptom worth heeding. *Clin Pediatr*. 2006; 45(3):271-3.
13. Zhang LD, Li YH, Ke ZY, Huang LB, Luo XQ. Obesity as the initial manifestation of central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia: Case report and literature review. *J Cancer Res Ther*. 2012; 8(1):151-3.
14. Quigg TC, Haddad NG, Buchsbaum JC, Shih CS. Hypothalamic obesity syndrome: rare presentation of CNS B-Cell lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(5):930-3.

# Síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos asociado a herpesvirus humano 6. Caso pediátrico tratado con ciclosporina y corticoides

*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome associated with human herpesvirus 6. A pediatric case treated with cyclosporine and corticosteroids*

Dra. Margarita Sánchez Chacón<sup>a</sup>, Dr. Yercó Goldman Pérez<sup>a</sup>, Dra. Stephanie Saavedra Portales<sup>a</sup>,  
Dr. Javier Arellano<sup>a,b</sup>, Dra. Elena Kakarieka<sup>c</sup> y Dra. Yamile Corredoira<sup>c</sup>

## RESUMEN

La reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos es una reacción adversa cutánea rara, potencialmente grave. Puede presentar fiebre, erupción cutánea polimorfa, edema facial y/o linfadenopatías. La reactivación del virus herpes humano tipo 6 se asocia a un curso más grave y/o prolongado. Un lactante de 22 meses en tratamiento con fenobarbital presentó lesiones eritematopapulares, fiebre, leucocitosis, proteína C reactiva elevada y alteración de pruebas hepáticas. Se realizó biopsia de piel compatible con reacción adversa a drogas. Se trató con corticoides sistémicos e inmunoglobulina intravenosa sin respuesta. La reacción en cadena de la polimerasa para virus herpes humano tipo 6 resultó positiva. Se inició ciclosporina más prednisona, con buena respuesta. Existe poca evidencia del uso de ciclosporina en adultos, cuando los corticoides sistémicos son inefectivos. Este es el primer reporte pediátrico. Podría ser una alternativa efectiva o un complemento de los corticosteroides sistémicos cuando no responde a tratamientos convencionales.

**Palabras clave:** síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, herpesvirus humano 6, ciclosporina, pediatría.

## ABSTRACT

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms is a rare and potentially serious skin adverse reaction, with fever, polymorphous skin rash, facial edema, and/or lymphadenopathy. Reactivation of human herpes virus type 6 has been associated with a more severe and/or prolonged course. A 22-month-old infant under phenobarbital treatment developed erythematous-papular lesions, fever, leukocytosis,

elevated C-reactive protein, and abnormal liver tests. The skin biopsy was compatible with an adverse drug reaction. Treatment with systemic corticosteroids and intravenous immunoglobulin had no response. Polymerase chain reaction for human herpesvirus type 6 was positive, and cyclosporine plus prednisone was started with a good response. There is little evidence for the use of cyclosporine in adults when systemic corticosteroids are ineffective. This is the first report of pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms treated with cyclosporine, which could be an effective alternative or an adjunct to systemic corticosteroid therapy unresponsive to conventional treatments.

**Key words:** drug hypersensitivity syndrome, human herpesvirus 6, cyclosporine, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e247>

**Cómo citar:** Sánchez Chacón M, Goldman Pérez Y, Saavedra Portales S, Arellano J, et al. Síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos asociado a herpesvirus humano 6. Caso pediátrico tratado con ciclosporina y corticoides. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e247-e251.

- Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Servicio de Dermatología, Hospital Clínico San Borja de Arriarán, Santiago, Chile.
- Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

## Correspondencia:

Dra. Margarita Sánchez Chacón: Mar.sanchez.1191@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 2-7-2020

Aceptado: 6-11-2020

## INTRODUCCIÓN

La reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS, por sus siglas en inglés; o *drug-induced hypersensitivity*; DIHS, por sus siglas en inglés) es una reacción farmacológica adversa cutánea rara pero potencialmente grave, con una tasa de mortalidad de hasta un 10%.<sup>1</sup> El cuadro clásico del síndrome de DRESS comienza con fiebre y, posteriormente, se desarrolla una erupción cutánea polimorfa de larga duración junto con edema facial y linfadenopatías. En los exámenes de laboratorio, se puede encontrar eosinofilia, linfocitosis atípica y hepatitis. Otras manifestaciones sistémicas menos frecuentes incluyen la carditis, neumonitis, nefritis, entre otras, que le configuran gravedad al estar presentes.<sup>2</sup>



A diferencia de otras reacciones adversas a drogas graves, se caracteriza por presentar un largo período de latencia desde la exposición farmacológica (de 2 a 6 semanas).<sup>3</sup> La reactivación del virus del herpes, especialmente, el virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6), a menudo, descrito en el *DRESS* e incluso considerado un criterio diagnóstico para el *DIHS* por la literatura japonesa, se ha asociado a un curso más grave y/o prolongado.<sup>4,5</sup> Se ha reportado en un 36 % de los casos del Registro Europeo de Reacciones Cutáneas Graves Adversas a Medicamentos (*European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions*, RegiSCAR).<sup>3</sup> Sin embargo, en algunas series asiáticas, puede alcanzar hasta un 60 %.<sup>5</sup> A continuación, se presenta un caso pediátrico de un síndrome de *DRESS* asociado a VHH-6 positivo, tratado con ciclosporina y corticoides.

### CASO CLÍNICO

Lactante de 22 meses de edad, con antecedentes de síndrome bronquial obstructivo crónico, alergia a la proteína de la leche de vaca y síndrome convulsivo. Por este último, se inició, por primera vez, tratamiento con fenobarbital hacía 4 semanas. Presentó la aparición de lesiones eritematopapulares infiltradas con áreas más violáceas de aspecto purpúrico en los hombros, el pliegue inguinal y los muslos, que, posteriormente, se extendieron a la cara, el tronco y las extremidades, no pruriginosas, asociado a linfadenopatías cervicales y axilares, sin edema ni compromiso de mucosas (*Figura 1*).

A las 48 horas de evolución, se agregó fiebre hasta 38,5 °C. Debido a esto, consultó al Servicio de Urgencia, donde se sospechó exantema viral, y se tomaron exámenes generales, que destacaron hematocrito: el 44,6 %; leucocitos: 16050/ml (eosinófilos: el 1,4 %); proteína C reactiva (PCR): 8,9 mg/l; orina completa y radiografía de tórax: normales. Se indicó el manejo sintomático y control ambulatorio. Sin embargo, dado el aumento del exantema y cuadro febril de 5 días de evolución, volvió a consultar en el Servicio de Urgencia, donde se decidió hospitalizar para el estudio y manejo.

Al ingresar, se tomaron exámenes de laboratorio, en los que se destacó hemoglobina: 12,9 g/dl; leucocitos: 19 390/ml, sin linfocitos atípicos; eosinófilos: el 1,5 %; velocidad de eritrosedimentación: 5 mm/h; PCR: 17,5 mg/l; bilirrubina total: 0,3 mg/dl; gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT): 656 U/l; glutámico-oxalacética transaminasa (GOT): 206 U/l;

fosfatasa alcalina (FA): 287 U/l.

Se realizaron los siguientes exámenes para evaluar causas infecciosas del exantema: hemocultivos I y II, panel respiratorio por FilmArray, serología de virus de la hepatitis B y C, test para virus de la inmunodeficiencia humana mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; *ELISA*, por sus siglas en inglés), examen de prueba serológica para la sífilis (*venereal disease research laboratory*; *VDRL*, por sus siglas en inglés), títulos de antiestreptolisina O, cultivo faríngeo, prueba de Paul-Bunnell, PCR en sangre para virus de Epstein-Barr, parvovirus B19 y citomegalovirus. Todos ellos, negativos.

Además, se realizó un ecocardiograma, que resultó normal, y ferritina, en rangos normales: 104 mg/dl. Fue evaluado por Dermatología, donde se sospechó reacción adversa a medicamentos grave y se decidió realizar una biopsia incisional de piel, que mostró una dermatitis perivascular linfocitaria compatible con

FIGURA 1. Exantema maculopapular eritematoso, confluyente, con zonas de aspecto purpúrico, en la espalda



reacción adversa a drogas (Figura 2) y presentó un puntaje RegiSCAR 6/8. Se inició prednisona (1 mg/kg/día). Sin embargo, después de 7 días de tratamiento, el paciente evolucionó eritrodérmico, con un aumento de parámetros inflamatorios y persistencia de alteraciones hepáticas. Se destacaron leucocitos: 40 100/ml; eosinófilos: el 5%; GOT: 357 U/l; GPT: 422 U/l; GGT: 600 U/l; FA: 400 U/l; bilirrubina total: 0,6 mg/dl; lactato deshidrogenasa: 2256 UI/l; razón normalizada internacional (*international normalized ratio*; *INR*, por sus siglas en inglés): 1,78. Debido a esto, se iniciaron bolos de 30 mg/kg de metilprednisolona, 1 g/kg de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en dos días y, dado el aumento del tiempo de protrombina, se administró vitamina K parenteral (0,5 mg/kg/peso).

Después de 8 días, el paciente evolucionó en malas condiciones generales, somnoliento, con persistencia de fiebre, asociado a ascitis y deterioro de exámenes de laboratorio, a pesar del tratamiento con vitamina K, compatibles con falla hepática aguda. Se observó la presencia de leucocitos: 18 300/ml; eosinófilos: el 17%; GOT: 556 U/l; GPT: 467 U/l; GGT: 547 U/l; bilirrubina total: 6,6 mg/dl; tiempo de protrombina: el 31%; *INR*: 2,6. Se decidió solicitar reacción en cadena

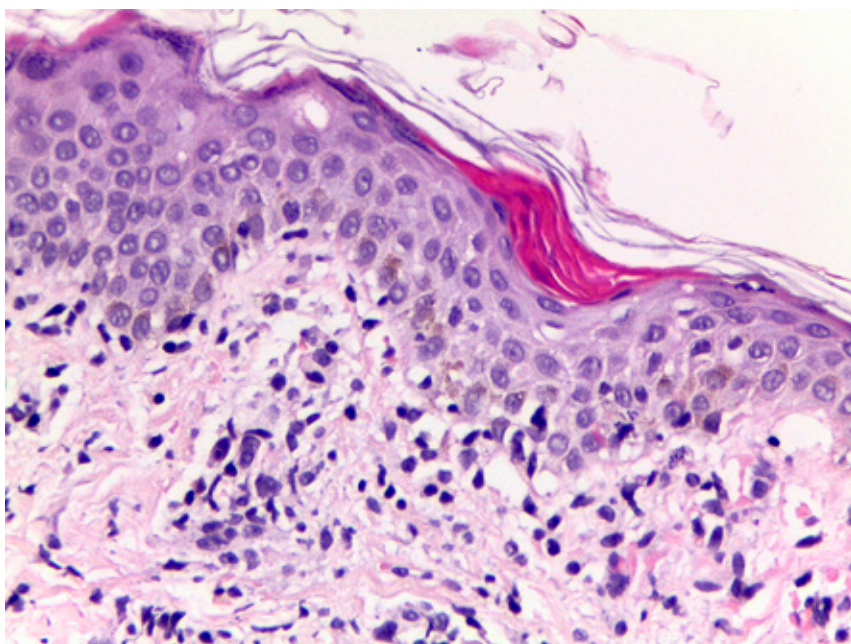
de la polimerasa (*polymerase chain reaction*; *PCR*, por sus siglas en inglés) de VHH-6 en sangre, la cual resultó positiva. Posteriormente, debido al empeoramiento clínico, a pesar del tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas, se decidió el inicio de ciclosporina en primera instancia con 5 mg/kg/día, pero, dados los niveles sanguíneos bajos, se decidió aumentar a 10 mg/kg/día, con el consentimiento previo de los padres de su uso *off-label*, asociado a prednisona (2 mg/kg/día), con buena respuesta clínica y de laboratorio a los 5 días de tratamiento.

Finalmente, se dio el alta luego de 30 días de hospitalización, habiendo completado 2 semanas de tratamiento con ciclosporina y prednisona, y manteniéndose la terapia por un mes. Luego, se inició el descenso gradual de ambos tratamientos y se suspendieron a los 2 meses de haber comenzado el descenso sin efectos adversos ni recidiva de lesiones en la piel.

## DISCUSIÓN

El *DRESS* es una reacción farmacológica grave, con tasas de mortalidad de hasta un 10%, asociada comúnmente a la disfunción hepática (el 51-87%), que es la causa más común de muerte.<sup>6,7</sup> Los medicamentos más frecuentemente asociados

FIGURA 2. *Dermatitis de interfase vacuolar linfocitaria y extravasación de eritrocitos con paraqueratosis focal (400X. Hematoxilina y eosina)*



con el síndrome de *DRESS* en niños incluyen, en especial, los llamados anticonvulsivantes aromáticos (aquellos con una estructura de aminas aromáticas). Estos incluyen fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, felbamato, oxcarbazepina y zonisamida. Una gran cantidad de otras drogas también pueden estar involucradas. Una revisión de 12 años de los casos reportados encontró 44 presuntos fármacos incitantes.<sup>8</sup> El más común fue la carbamazepina, que representaba, aproximadamente, una cuarta parte de todos los informes de casos.

El *DRESS* representa una serie de desafíos para el clínico, dado que debe distinguirse de otras reacciones adversas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada, infecciones virales, síndrome hipereosinofílico, linfoma o enfermedades autoinmunes. Especialmente en la población pediátrica, el síndrome de *DRESS* comparte características con muchas enfermedades graves, como la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de piel escaldada estafilocócica o la artritis inflamatoria juvenil sistémica.<sup>9</sup> El diagnóstico es clínico, y el manejo incluye el retiro del agente causal y el manejo de soporte. En los casos de afectación de órganos internos, generalmente, se utilizan los corticosteroides sistémicos.

En la población pediátrica, Oh *et al.*,<sup>10</sup> realizaron una revisión retrospectiva de 47 casos de reacciones adversas a medicamentos graves y concluyeron que 36 pacientes (el 76,6 %) recibieron esteroides sistémicos; 21 (el 44,7 %), IGIV, y 13 (el 27,7 %), esteroides sistémicos e IGIV. Se administró ciclosporina solo a un paciente, junto con corticoides sistémicos, y este caso fue un síndrome de Stevens-Johnson.

A pesar de la poca evidencia, basada, generalmente, en reportes de casos clínicos, existen datos del uso exitoso de ciclosporina en pacientes adultos, como terapia inmunosupresora, cuando el tratamiento con corticoides sistémicos no es efectivo,<sup>11-13</sup> o está contraindicado. Recientemente, Nguyen *et al.*,<sup>14</sup> realizaron una revisión retrospectiva de 5 casos de *DRESS* en adultos en los que se utilizó como terapia de primera línea ciclosporina versus el tratamiento con corticoides sistémicos. Concluyeron que el uso de ciclosporina se asociaba a una progresión más corta de la enfermedad, mejores resultados en los marcadores clínicos y de laboratorio en comparación con los esteroides y una menor estadía hospitalaria. Sin embargo, no existen,

hasta la fecha, datos publicados de su uso exitoso en la población pediátrica.

En nuestro caso, el paciente representaba un desafío terapéutico debido a la escasa literatura pediátrica y a múltiples marcadores de mal pronóstico, entre ellos: mala respuesta al tratamiento con corticoide e IGIV, falla hepática aguda y reactivación de VHH-6. Sin embargo, en relación con este último, no está claro si la reactivación viral es el evento inicial que induce la expansión de células T (que reaccionarían de forma cruzada con el fármaco) o si la reactivación es un marcador temprano de la estimulación de las células del sistema inmune (linfocitos T y monocitos/macrófagos).<sup>15</sup> Son necesarios más estudios para aclarar el papel de los virus en la patogenia de *DRESS*.

En nuestro paciente, se utilizó la ciclosporina como terapia de tercera línea y con buena respuesta clínica, a pesar de los factores de mal pronóstico. Este es el primer reporte de *DRESS* pediátrico tratado con ciclosporina, una droga que podría ser una alternativa efectiva o un complemento a la terapia con corticosteroides sistémicos en la población pediátrica que no responde a tratamientos convencionales. ■

## REFERENCIAS

1. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol.* 2010; 146(12):1373-9.
2. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(5):693.e1-14.
3. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013; 169(5):1071-80.
4. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpes viruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int.* 2006; 55(1):1-8.
5. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2007; 157(5):934-40.
6. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22(9):1044-9.
7. Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol.* 2009; 145(1):67-72.
8. Camous X, Calbo S, Picard D, Musette P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an update on pathogenesis. *Curr Opin Immunol.* 2012; 24(6):730-5.
9. Fernando SL. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome.

- Australas J Dermatol.* 2014; 55(1):15-23.
10. Oh HL, Kang DY, Kang HR, Kim S, et al. Severe cutaneous adverse reactions in Korean pediatric patients: A study from the Korea SCAR Registry. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019; 11(2):241-53.
  11. Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol.* 2005; 64(2):155-8.
  12. Kirchhof MG, Wong A, Dutz JP. Cyclosporine treatment of drug-induced hypersensitivity syndrome. *JAMA Dermatol.* 2016; 152(11):1254-7.
  13. Harman KE, Morris SD, Higgins EM. Persistent anticonvulsant hypersensitivity syndrome responding to ciclosporin. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28(4):364-5.
  14. Nguyen E, Yanes D, Imadojemu S, Kroshinsky D. Evaluation of Cyclosporine for the Treatment of DRESS Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2020; 156(6):704-6.
  15. Roujeau JC, Dupin N. Virus Reactivation in Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Dress) Results from a Strong Drug-Specific Immune Response. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(3):811-2.

# Fracaso multiorgánico secundario a infección por coronavirus no COVID-19

## *Multiple-organ failure as a result of non-COVID-19 coronavirus infection*

Dr. José M. López Álvarez<sup>a,d</sup>, Dr. Joaquín Quiralte Castillo<sup>a</sup>, Dra. Olivia Pérez Quevedo<sup>a</sup>,  
Dr. Jano Rubio García<sup>b</sup>, Dra. Carmen Pérez González<sup>c</sup> y Dr. Dionisio L. Lorenzo Villegas<sup>d</sup>

### RESUMEN

Las infecciones por coronavirus son habituales en los pacientes pediátricos. Por lo general, producen un cuadro clínico leve de infección del tracto respiratorio superior que no suele afectar a los pulmones, salvo en prematuros y niños con enfermedades crónicas de base. Excepcionalmente, afectan a otros órganos (corazón, cerebro, tracto gastrointestinal) e incrementan su gravedad.

En relación con la coincidencia temporal con el inicio de la actual pandemia por el nuevo beta coronavirus (SARS-CoV-2), responsable de su enfermedad asociada (COVID-19), se presenta el caso clínico de un paciente de 5 años con fracaso multiorgánico y secuelas neurológicas por afectación bulbar y trombosis vascular ocasionados por un alfa coronavirus (CoV-NL63) debido a su gravedad y excepcionalidad.

**Palabras clave:** infecciones por coronavirus no COVID-19, falla multiorgánica, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e252>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e252>

**Cómo citar:** López Álvarez JM, Quiralte Castillo J, Pérez Quevedo O, Rubio García J, et al. Fracaso multiorgánico secundario a infección por coronavirus no COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e252-e255.

### INTRODUCCIÓN

En los pacientes pediátricos, las infecciones virales, en su mayoría, son respiratorias (virus de la influenza, adenovirus, rinovirus, coronavirus).

- Unidad de Medicina Intensiva Pediátrica, Hospital Materno-Infantil de Las Palmas de Gran Canaria, España.
- Servicio de Radiología, Hospital Materno-Infantil de Las Palmas de Gran Canaria, España.
- Servicio de Microbiología, Hospital Dr. Negrín de Las Palmas de Gran Canaria, España.
- Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Fernando Pessoa-Canarias, Las Palmas de Gran Canaria, España.

#### Correspondencia:

Dr. José M. López Álvarez: [jmloal@hotmail.com](mailto:jmloal@hotmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 31-7-2020

Aceptado: 11-11-2020

Suelen presentar un curso clínico limitado, que progresa, excepcionalmente, hacia una insuficiencia respiratoria grave con afectación pulmonar en forma de bronquiolitis o síndrome de distrés respiratorio, sobre todo, en los niños con antecedentes de prematuridad o enfermedades crónicas subyacentes.<sup>1,2</sup>

La afectación extrapulmonar secundaria a la infección por coronavirus es más infrecuente<sup>2,3</sup> y, en los casos graves, se deriva de la afectación pulmonar primaria. Se presenta un caso de fracaso multiorgánico y secuelas neurológicas asociadas al aislamiento de CoV-NL63 en el lavado nasofaríngeo de un niño de 5 años.

### Presentación del caso clínico

Niño de 5 años, que, el 3 de diciembre de 2019, presentó alteración del nivel de conciencia, con irritabilidad y letargia alternantes, en el contexto de un cuadro de fiebre de 39 °C, odinofagia y vómitos de contenido alimenticio de 24 horas de evolución. En la exploración física, se destacó lo siguiente: a) bradicardia sinusal (frecuencia cardíaca: 60 latidos por minuto –lpm–), hipertensión arterial (presión arterial: 166/109 mmHg), bradipnea (frecuencia respiratoria: 10 respiraciones por minuto –rpm–), cianosis (saturación arterial de oxígeno-SatO<sub>2</sub>- del 92 %); b) exploración neurológica sugestiva de hipertensión endocraneal con tríada de Cushing (bradicardia, hipertensión arterial y respiración bradipneica); c) auscultación cardiorrespiratoria normal y exploración abdominal con distensión abdominal no dolorosa.

En las exploraciones complementarias, se destacó lo siguiente: a) Gasometría arterial (con mascarilla con reservorio a 15 l/m y fracción inspirada de oxígeno -FiO<sub>2</sub>-: 1), con hipoxemia y acidosis mixta: pH de 7,26; presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>): 82,6 mmHg; presión parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>): 50,0 mmHg; HCO<sub>3</sub>: 20,6 mmol/l; SatO<sub>2</sub>: del 95,3 %. b) Hemograma: leucocitos de 7,86 x 10<sup>9</sup>/l; hemoglobina: 13,20 g/dl; plaquetas: 247 x 10<sup>9</sup>/l. c) Bioquímica: glucosa de 122 mg/dl; urea: 8 mg/dl; creatinina: 0,44 mg/l

dl; sodio: 137 mmol/l; potasio: 3,4 mmol/l; procalcitonina < 0,05 mg/ml; proteína C reactiva (PCR): 1,24 mg/dl. d) Estudio de coagulación: actividad de protrombina del 56 %; fibrinógeno: 6 g/l (valores normales: 2-4 g/l). e) Estudios microbiológicos: lavado nasofaríngeo de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) + CoV-NL63; hemocultivo; urocultivo; cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR): bacterias y virus del herpes, enterovirus, parechovirus negativos.

En su ingreso hospitalario, presentó clínica compatible con hipertensión intracraneal, que se trató con bolo intravenoso de suero salino hipertónico al 3 % e intubación orotraqueal. Se realizó una tomografía computada (TC) craneal, en la que no se observaron hallazgos patológicos.

El paciente evolucionó, en las primeras 24 horas de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, hacia lo siguiente: a) Falla neurológica, compatible con afectación encefálica, por lo que se realizó una punción lumbar. Estudio citoquímico e inmunológico del LCR: 13 leucocitos/mm<sup>3</sup>. Glucosa: 110 mg/dl. Proteínas: 60 mg/dl. Anticuerpos anti receptor N-metil aspartato (anti-NMDA) en LCR y sangre negativos. Anti glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos (anti-MOG) y anti acuaporina-4 (anti neuromielitis óptica, anti-NMO): negativos. b) Shock cardiogénico con edema agudo de pulmón secundario a insuficiencia cardíaca en relación con miocarditis: 1. Electrocardiograma: taquicardia sinusal a 160 lpm; 2. Ecocardiografía con disfunción ventricular sistólica moderada con fracción de acortamiento del 20 % y 3. Parámetros bioquímicos de afectación muscular cardíaca: elevación de troponina de alta sensibilidad de

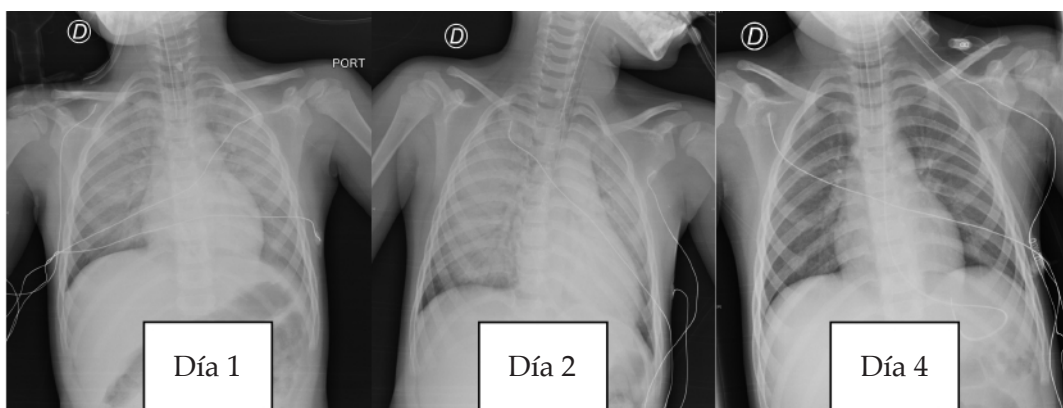
2966 pg/ml (valor normal de laboratorio: 0,0-19,8 pg/ml) y pro-péptido natriurético tipo B (*pro-brain natriuretic peptide; proBNP*, por sus siglas en inglés): 31 122 pg/ml (valor normal de laboratorio: < 300 pg/ml); ácido láctico: 2 mmol/l (valor normal de laboratorio: 0,40-2,00 mmol/l); c) insuficiencia respiratoria global aguda grave con relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: 45 mmHg; SaO<sub>2</sub>: del 80 %; acidosis respiratoria (pH: 7,09; PaCO<sub>2</sub>: 80 mmHg), con imagen radiológica de afectación alveolo-intersticial bilateral (*Figura 1*) y necesidad de alta asistencia respiratoria (modalidad de presión control; FiO<sub>2</sub>: 1; presión inspiratoria máxima: 37 cmH<sub>2</sub>O; presión positiva al final de la espiración -*positive end-expiratory pressure; PEEP*, por sus siglas en inglés-: 12; frecuencia respiratoria: 30 rpm; presión meseta: 30 cmH<sub>2</sub>O; *driving pressure*: 18 cmH<sub>2</sub>O; *compliance* estática: 4,1 ml/cmH<sub>2</sub>O).

Se lo mantuvo sedorrelajado para la adaptación a la ventilación mecánica. Se inició soporte inotrópico con 5 mcg/kg/minuto de dopamina, 0,1 mcg/kg/minuto de noradrenalina y 0,2 mcg/kg/minuto de levosimendán.

En las primeras 72 horas de ingreso, tuvo una mejoría progresiva de la contractilidad cardíaca, del intercambio gaseoso y de la afectación pulmonar (*Figura 1*), y se procedió a su extubación el 7.º día de ingreso. Se precisó la reintubación traqueal a las 12 horas por fracaso respiratorio secundario a debilidad muscular de predominio axial interpretado en relación con miopatía del paciente crítico con retención de secreciones respiratorias y tos ineficaz.

Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN), en la que se observó lo siguiente:

FIGURA 1. Progresión de la afectación pulmonar en los días 1, 2 y 4 después de su ingreso



a) engrosamiento de la médula cervical con lesiones compatibles con desmielinización en el contexto de encefalomiелitis aguda; b) lesión bulbar extensa de probable origen inflamatorio; c) defecto de repleción parcial a nivel de la tórula (prensa de Herófilo) compatible con trombosis de senos venosos (Figura 2). Se inició perfusión de inmunoglobulina intravenosa (400 mg/kg/día durante 5 días) y de metilprednisolona intravenosa (30 mg/kg/día) junto con anticoagulación con enoxaparina (1 mg/kg/12 h).

En las exploraciones neurológicas seriadas, se constató una debilidad muscular e hipotonía, sialorrea por alteración de la deglución y tos débil. Se procedió a su extubación dos veces más (a lo largo del primer mes de ingreso) y se fracasó, por lo que se realizó una traqueostomía quirúrgica. A los diez días, el paciente pudo desconectarse definitivamente de la ventilación mecánica y permaneció con oxigenoterapia a través de la traqueostomía. Fue dado de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos a los 50 días del ingreso con estabilidad cardiorrespiratoria, debilidad muscular generalizada, incoordinación motora, ataxia y disfagia, que precisó fisioterapia respiratoria, rehabilitación de grupos musculares y alimentación por sonda nasogástrica.

Actualmente, a los 6 meses del alta hospitalaria, el paciente respiraba de forma espontánea y presentaba la siguiente exploración neurológica: buen tono y trofismo; temblor distal fino, disimetría más marcada en el miembro

superior izquierdo; ataxia axial leve, aumento del área de sustentación; marcha con tendencia al equino leve, sin posibilidad de marcha en los talones; dificultad para la marcha en tándem.

## DISCUSIÓN

El caso clínico expuesto puede considerarse una presentación inusual de una infección respiratoria por un CoV-NL63 debido a los hallazgos extrarrespiratorios y a su gravedad, que desencadena un fracaso multiorgánico. Los coronavirus son virus ácido ribonucleico (ARN), entre los que se pueden destacar los siguientes: a) el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), causante de su enfermedad asociada (*coronavirus disease 19*; COVID-19, por sus siglas en inglés), identificado en diciembre de 2019 en Wuhan (China) y responsable de la actual pandemia;<sup>4</sup> b) el coronavirus humano 229E (*human coronavirus 229E*; HCoV-229E, por sus siglas en inglés) y el coronavirus humano OC43 (*human coronavirus OC43*; HCoV-OC43, por sus siglas en inglés), responsables de infecciones respiratorias de las vías superiores, que incluyen el resfriado común;<sup>5</sup> c) los betacoronavirus: SARS-CoV, responsable del síndrome agudo respiratorio grave,<sup>6</sup> y coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*; MERS-CoV, por sus siglas en inglés), asociado a un síndrome

FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear. Izquierda: lesión de la médula espinal compatible con encefalomiелitis aguda. Derecha: lesión bulbar (flecha blanca) y trombosis venosa (flecha roja) asociada a la infección por CoV-NL63



respiratorio grave en el Oriente Medio;<sup>7</sup> y d) el alfa coronavirus (alfa-CoV) humano, *HCoV-NL63*, responsable de cuadros catarrales, conjuntivitis y fiebre en los lactantes.<sup>8</sup>

La afectación pulmonar observada en este paciente pediátrico y las necesidades de alto soporte respiratorio mecánico hicieron que el cuadro clínico fuese orientado hacia el diagnóstico de una insuficiencia respiratoria secundaria a una falla respiratoria global (hipoxémico e hipercápnico).<sup>9</sup> Se intentó la estrategia protectora pulmonar en la ventilación mecánica; sin embargo, la existencia de una miocarditis con falla cardíaca y la rápida resolución de la situación de inestabilidad cardiorrespiratoria en 72 horas hizo inclinarse por una afectación miocárdica por el *CoV-NL63*, que desencadenó una falla respiratoria congestiva secundaria, que excluyó el síndrome de distrés respiratorio agudo sobre la base de los criterios de Berlín,<sup>9</sup> ya que existió una causa cardiogénica.

La causa de miocarditis más comúnmente identificable es la viral<sup>3</sup> por lesión celular directa y citotoxicidad mediada por linfocitos T.<sup>7,8,10</sup> El *MERS-CoV* y el *SARS-CoV* poseen cardiotropismo.<sup>6,7</sup>

La afectación neurológica del paciente, inicialmente, fue incluida en la “miopatía del paciente crítico”, hecho apoyado en la necesidad de ventilación mecánica prolongada, utilización de relajación muscular intravenosa y administración de corticoides en dosis elevadas. Sin embargo, los hallazgos en la RMN justificaron lo siguiente: a) una romboencefalomielitis cervical de probable origen parainfeccioso por *CoV-NL63*. La neuroinvasión a través de la ruta olfativa,<sup>10-13</sup> se ha descrito en ratones infectados por el *HCoV-OC43* y el *SARS-CoV*;<sup>14</sup> b) una trombosis parcial a nivel de los senos venosos cerebrales, hallazgo descrito en la actual pandemia por la *COVID-19* asociados a fenómenos procoagulantes;<sup>15</sup> c) lesión bulbar con afectación de los núcleos de pares craneales bajos motores (IX, X, XI, XII) y sensitivos (V, IX, X), además de tractos corticobulbares y corticoespinales que justificarían la debilidad muscular, la disfagia y la imposibilidad de mantener la vía aérea de forma espontánea.

Como resumen del caso clínico presentado, cabe destacar un cuadro inusual producido por un coronavirus no *SARS-CoV-2*, pero que

comparte algunas manifestaciones clínicas de la enfermedad asociada a este (*COVID-19*), así como su gravedad (afectación miocárdica, respiratoria, fenómenos procoagulatorios y secuelas neurológicas de relevancia) en un niño de 5 años, cuando es más infrecuente una afectación extrapulmonar grave. ■

## REFERENCIAS

- Charlton CL, Babady E, Ginocchio CC, Hatchette T, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 32(1):e00042-18.
- Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses.* 2019; 12(1):14.
- Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi J, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 141(6):e69-92.
- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92(4):401-2.
- Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. En: Knipe DM, Howley PM (eds.). *Fields virology.* 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013. Págs.825-58.
- Drosten C, Günther S, Preiser W, Van der Werf S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348(20):1967-76.
- Abdel-Moneim AS. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): evidence and speculations. *Arch Virol.* 2014; 159(7):1575-84.
- Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004; 10(4):368-73.
- ARDS Definition Task Force; V Marco Ranieri, Gordon D Rubinfeld, B Taylor Thompson, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307(23):2526-33.
- Mesle-Lemoine M, Millet J, Vidalain PO, Law H, et al. A human coronavirus responsible for the common cold massively kills dendritic cells but not monocytes. *J Virol.* 2012; 86(14):7577-87.
- Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, Schrotten H, et al. Neuroinvasion and Inflammation in Viral Central Nervous System Infections. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:8562805.
- Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, et al. Human coronaviruses: Viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014; 194:145-58.
- Durrant DM, Ghosh S, Klein RS. The Olfactory Bulb: An Immunosensory Effector Organ during Neurotropic Viral Infections. *ACS Chem Neurosci.* 2016; 7(4):464-9.
- McCray PB Jr, Pewe L, Wohlford-Lenane C, Hickey M, et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2007; 81(2):813-21.
- Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(8):102597.



# Multiple-organ failure as a result of non-COVID-19 coronavirus infection

José M. López Álvarez M.D.<sup>a,d</sup>, Joaquín Quiralte Castillo M.D.<sup>a</sup>, Olivia Pérez Quevedo M.D.<sup>a</sup>,  
Jano Rubio García M.D.<sup>b</sup>, Carmen Pérez González M.D.<sup>c</sup> and Dionisio L. Lorenzo Villegas M.D.<sup>d</sup>

## ABSTRACT

Coronavirus infections (CoV) are common in pediatric patients. In general, they produce a mild clinical presentation consisting of an upper respiratory tract infection that does not usually infect the lungs, with the exception of preterm infants and children with chronic diseases. These infections exceptionally affect other organs (heart, brain, gastrointestinal tract), thus increasing their severity.

In relation to the temporal coincidence with the beginning of the current situation of pandemic by the new beta coronavirus SARS-CoV-2 responsible for its associated disease (COVID-19), this study presents a clinical case of a 5-year-old patient showing multiple-organ failure and neurological sequelae due to bulbar injury and vascular thrombosis caused by an alpha coronavirus (CoV-NL63) due to its severity and exceptionality.

**Key words:** coronavirus infections non-COVID-19, multiple-organ failure, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e252>

**To cite:** López Álvarez JM, Quiralte Castillo J, Pérez Quevedo O, Rubio García J, et al. Multiple-organ failure as a result of non-COVID-19 coronavirus infection. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e252-e255.

## INTRODUCTION

In pediatric patients, the respiratory viral infections by *influenzae virus*, *adenovirus*, *rhinovirus*, *coronavirus* (CoV) usually show limited clinical presentations. Exceptionally progress to a severe respiratory insufficiency with pulmonary involvement (bronchiolitis or respiratory distress syndrome), mainly in children with prematurity history or underlying chronic diseases.<sup>1,2</sup>

- Unit of Paediatric Intensive Medicine. Mother and Child University Hospital of the Canary Islands. Spain.
- Department of Radiology. Mother and Child University Hospital of the Canary Islands. Spain.
- Department of Microbiology. Dr. Negrín Hospital of the Canary Islands. Spain.
- Faculty of Health Sciences. Fernando Pessoa-Canarias University. Spain.

E-mail address:

José M. López Álvarez, M.D.: [jmloal@hotmail.com](mailto:jmloal@hotmail.com)

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-31-2020

Accepted: 11-11-2020

Extrapulmonary involvement secondary to CoV infection is less frequent<sup>2,3</sup> and, mostly in more serious cases, it is derived from the primary pulmonary involvement.

In this study, a clinical case characterized by multiple-organ failure and neurological sequelae associated to isolation of CoV-NL63 in the nasopharyngeal wash collection in a 5-year-old patient is presented.

## Case presentation

A 5-year-old child, on December 3 2019, showed an altered level of consciousness with alternating lethargy and irritability, in a 24-hour-evolution context of 39 °C fever, odynophagia and food vomiting.

The physical examination highlights the following: a) hearth rate: 60 bpm, blood pressure: 166/109 mmHg, breathing rate: 10 bpm, SatO<sub>2</sub>: 92 %; b) neurological examination suggestive of intracranial hypertension with Cushing's triad (bradycardia, arterial hypertension and altered breathing pattern); c) cardiorespiratory auscultation showed no findings of interest, and abdominal examination with non-painful abdominal distension.

**Complementary examinations:** a) arterial blood gas (with non-rebreathing bag at 15 L/min and FiO<sub>2</sub>: 1): hypoxemia and mixed acidosis: pH: 7.26, PaO<sub>2</sub>: 82.6 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 50.0 mmHg, HCO<sub>3</sub> 20,6 mmol/L, oxygen saturation: 95.3 %; b) hemogram: leukocytes 7,86 x 10<sup>9</sup>/L, hemoglobin 13.20 g/dL, platelets 247 x 10<sup>9</sup>/L; c) blood chemistry: glucose 122 mg/dL, urea 8 mg/dL, creatinine 0.44 mg/dL, sodium 137 mmol/L, potassium 3.4 mmol/L, procalcitonin < 0.05 mg/mL, C-reactive protein 1.24 mg/dL; d) coagulation study: prothrombin activity: 56 %; fibrinogen 6 g/L (normal values 2-4 g/L); e) microbiological studies: nasopharyngeal wash collection: PCR + coronavirus NL63; blood culture, urine culture, CSF culture: bacterial, virus herpes, enterovirus, parechovirus negative.

At the hospital admission, symptoms were compatible with intracranial hypertension, which was treated with an intravenous bolus of 3 %

hypertonic saline, and orotracheal intubation. A cranial computed tomography (CT) scan was performed, and no pathological findings were confirmed.

The patient evolved during his first 24 hours after been admitted in the Pediatric Intensive Care Unit to: a) neurological failure: encephalic involvement and lumbar puncture with cerebrospinal fluid (CSF) cytochemical and immunological study: glucose 110 mg/dL; protein: 60 mg/dl; cells: 13 leukocytes/mm<sup>3</sup>; anti N-methyl aspartate receptor antibodies (anti NMDA) in cerebrospinal fluid and blood negative; anti myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies (anti MOG) and anti glycoprotein antibodies in aquaporin-4 (anti NMO): negative; b) cardiogenic shock with: acute pulmonary edema secondary to cardiac insufficiency in relation to myocarditis: 1.-Electrocardiogram: sinus tachycardia at 160 bpm; 2.-Echocardiography: mild systolic ventricular dysfunction, shortening fraction 20 %; 3.- Biochemical parameters of cardiac muscle involvement: high sensibility troponin: 2966 pg/ml, and natriuretic pro-peptide B type (ProBNP): 31122 pg/ml; lactate: 2 mMol/L (normal values: 0.40-2.00 mmol/L); c) Severe acute respiratory failure with ratio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: 45 mmHg, SaO<sub>2</sub>: 80 %, respiratory acidosis (pH: 7.09; PaCO<sub>2</sub>:80 mmHg) with radiological image of bilateral alveolar-interstitial affectation (*Figure 1*) and the need for a high mechanic respiratory support (pressure control modality; FiO<sub>2</sub>: 1; peak pressure: 37 mmHg; PEEP:12 cmH<sub>2</sub>O; plateau pressure: 30 cmH<sub>2</sub>O; driving pressure 18 cmH<sub>2</sub>O; static compliance: 4.1 ml/cmH<sub>2</sub>O); d) Mild

hematological failure with protombine activity < 60 %, intravenous vitamin K was administered (5 mg/12 h).

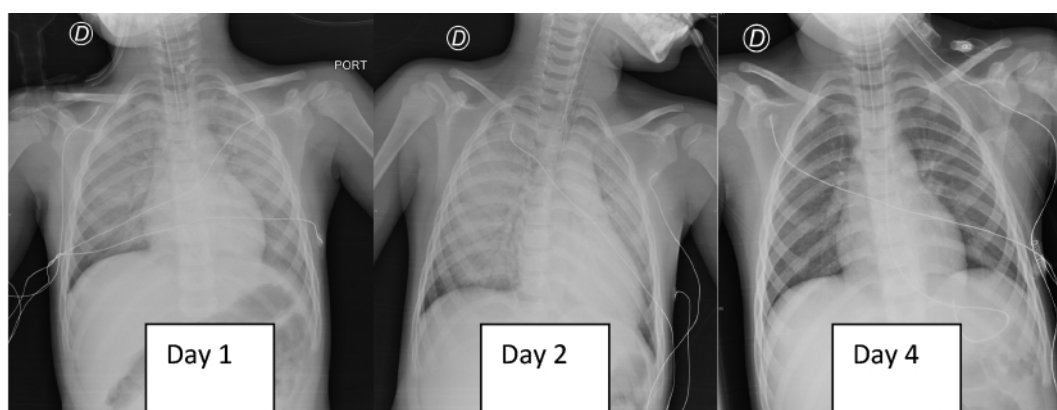
The patient was sedated-relaxed and inotropic support containing dopamine 5 mcg/kg/min, noradrenaline 0.1 mcg/kg/min and levosimendan 0.2 mcg/kg/min. During the first 72 post-admission hours, it was observed a progressive improvement of the cardiac contractility, the gas exchange and the pulmonary involvement (*Figure 1*). The patient was extubated at his 7<sup>th</sup> admission day, but tracheal reintubation was required after 12 hours because of respiratory failure secondary to predominant axial muscle weakness interpreted in relation to myopathy of the critically ill patient with respiratory secretions retention and ineffective cough.

A nuclear magnetic resonance imaging (MRI) was performed and it was objectified the following (*Figure 2*): a) spinal cord lesions consistent with demyelination in the context of acute encephalomyelitis b) extensive bulbar injury probably of inflammatory origin; c) partial repletion defect at the torcular herophili consistent with venous sinuses thrombosis.

Immunoglobulin intravenous perfusion was initiated (400 mg/kg/day for five days), together with intravenous methylprednisolone (30 mg/kg/day) and anticoagulation with subcutaneous enoxaparin (1 mg/kg/12hours during his stay in ICU).

After serial medical examinations, it was constated a generalized muscle weakness, hypersalivation by altered deglutition and weak coughing. The patient was extubated two more times without success, and tracheostomy was

FIGURE 1. Radiographic pulmonary progression of patient in days 1, 2 and 4 after his hospital admission



performed. Ten days later, the patient could be weaned from the mechanic ventilation, continuing with oxygen therapy. The patient was discharged from the Unit of Pediatric Intensive Medicine after 50 days presenting cardiorespiratory stability, generalized muscle weakness, motor incoordination, ataxia, and dysphagia which precise respiratory physiotherapy, muscle groups rehabilitation and nasogastric tube feeding.

Currently, 6 months after hospital discharge, the patient breathes spontaneously and presents the following neurological examination: good tone and trophism; fine distal tremor, slightly more marked dysmetria in the left upper limb; mild axial ataxia, increased lift area; gait with a slight equine tendency, no possibility of walking on heels and difficulty walking in tandem.

## DISCUSSION

The clinical case presented can be considered as an uncommon presentation of a respiratory infection by CoV-NL63 since it includes extrapulmonary findings and its severity leads to a multiple-organ failure.

Coronaviruses (CoV) are RNA viruses among which we can highlight: a) SARS-CoV-2 firstly identified in December 2019 in Wuhan (China),<sup>4</sup> responsible for the current pandemic disease associated with the infection (COVID-19); b) Human CoV 229E (HCoV-229E) and human CoV OC43 (HCoV-OC43) causal agents of upper respiratory tract infections, the common cold

included;<sup>5</sup> c) Betacoronavirus: SARS-CoV as causal agent of the severe acute respiratory syndrome<sup>6</sup> and MERS-CoV as causal agent of a middle east respiratory syndrome;<sup>7</sup> d) AlphaCoV: HCoV-NL63 causal agent of a common cold, conjunctivitis and fever in infants.<sup>8</sup>

The pulmonary involvement and the needs for high mechanic respiratory support orientated the clinical presentation towards the diagnosis of a global respiratory failure (hypoxemic and hypercapnic).<sup>9</sup>

Although the lung protective strategy was attempted in mechanical ventilation, the existence of a myocarditis with heart failure and the rapid resolution of the situation of cardio-respiratory instability in 72 hours, guided us towards a myocardial involvement by CoV-NL63, which triggered a secondary congestive respiratory failure, excluding the syndrome of acute respiratory distress based on the Berlin criteria, because there was a cardiogenic cause.<sup>9</sup>

The most commonly identifiable cause of myocarditis is the viral infection<sup>3</sup> by direct cell injury and T-lymphocyte-mediated cytotoxicity.<sup>7,8,10</sup> The MERS-CoV and SARS-CoV have cardiotropism.<sup>6,7</sup>

The patient was firstly diagnosed with “myopathy of the critically ill patient” in view of his need for prolonged mechanical ventilation, intravenous muscle relaxation and corticoids administration at high dose. Based on his muscle weakness, axial hypotonia and deglutition

FIGURE 2. MRI: spinal cord lesion consistent with acute disseminated encephalomyelitis (left). On the right, bulbar injury (white arrow) and venous sinuses thrombosis (red arrow) associated to CoV-NL63 infection



difficulty, an MRI was performed. The images of which evidenced: a) acute encephalomyelitis and a bulbar injury, both consistent with viral infection (cervical rhombencephalomyelitis of probable CoV-NL63 para-infectious origin). Neuroinvasion can also be produced through the olfactory pathway<sup>10-13</sup> after an intranasal infection, as it has been reported in mice infected by HCoV-OC43 and SARS-CoV;<sup>14</sup> b) cerebral venous sinuses partial thrombosis, as described for the actual pandemic (COVID-19), in which procoagulant events are within the findings associated to this CoV.<sup>15</sup>

Muscle weakness, dysphagia and the incapability to maintain the respiratory tract in an effective manner (tracheostomy required) could be justified by alteration of the nuclei of lower motor (IX, X, XI, XII) and sensory (V, IX, X) cranial nerves, together with the corticobulbar and corticospinal tracts consistent with the bulbar injury evidenced by MRI.

To sum up, this clinical case is presented to highlight an uncommon clinical presentation caused by a non-COVID-19 CoV, but which shares some clinical signs of COVID-19 and shows a similar severity: myocardial and respiratory involvement, procoagulatory phenomena, and significant neurological sequelae, in a 5-year-old child where severe extrapulmonary involvement is exceptional. ■

## REFERENCES

1. Charlton CL, Babady E, Ginocchio CC, Hatchette T, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 32(1):e00042-18.
2. Desforges M, Le Coupance A, Dubeau P, Bourgoign A, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses.* 2019; 12(1):14.
3. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi J, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 141(6):e69-92.
4. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020; 92(4):401-2.
5. Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. En: Knipe DM, Howley PM, (eds). *Fields virology.* 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013.p.825-58.
6. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003; 348(20):1967-76.
7. Abdel-Moneim AS. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): evidence and speculations. *Arch Virol.* 2014; 159(7):1575-84.
8. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004; 10(4):368-73.
9. ARDS Definition Task Force; V Marco Ranieri, Gordon D Rubinfeld, B Taylor Thompson, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307(23):2526-33.
10. Mesel-Lemoine M, Millet J, Vidalain PO, Law H, et al. A human coronavirus responsible for the common cold massively kills dendritic cells but not monocytes. *J Virol.* 2012; 86(14):7577-87
11. Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, Schrotten H, et al. Neuroinvasion and Inflammation in Viral Central Nervous System Infections. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:8562805.
12. Desforges M, Le Coupance A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, et al. Human coronaviruses: Viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014; 194:145-58.
13. Durrant DM, Ghosh S, Klein RS. The Olfactory Bulb: An Immunosenesory Effector Organ during Neurotropic Viral Infections. *ACS Chem Neurosci.* 2016; 7(4):464-9.
14. McCray PB Jr, Pewe L, Wohlford-Lenane C, Hickey M, et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.* 2007; 81(2):813-21.
15. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(8):102597.

# Traumatismo grave del miembro superior relacionado con el uso de una escalera mecánica. Reporte de caso pediátrico

## *Severe upper limb trauma related to escalator use. Pediatric case report*

Dra. Guillermina Melendi<sup>a</sup>, Dr. Rodolfo P. Moreno<sup>a</sup>, Dr. Alberto Hernández<sup>a</sup>, Dra. Yanina Hernández<sup>a</sup>, Dra. Cecilia Seligra<sup>a</sup>, Dr. Javier Fain<sup>a</sup>, Dr. Alejandro Grun<sup>b</sup>, Dr. Carlos E. Sereday<sup>c</sup> y Dr. Gustavo Cardigni<sup>a</sup>

### RESUMEN

Las lesiones relacionadas con escaleras mecánicas suelen ser poco frecuentes, pero pueden constituir una emergencia médica con complicaciones potencialmente peligrosas. Se describe el grave compromiso en el miembro superior relacionado con una lesión ocurrida en una escalera mecánica.

Paciente de 2 años, que sufrió una caída al bajar por una escalera mecánica, y terminó con el brazo izquierdo atrapado entre uno de los escalones y los peines del descenso del escalón terminal. Ingresó a Emergencias, donde, tras realizar las medidas de estabilización inicial, se trasladó a cirugía para el retiro del cuerpo extraño. No se encontró compromiso vascular o nervioso, pero sí pérdida grave de tejido celular subcutáneo. Se retiró el peine de metal, y se realizó la cirugía reparadora del miembro afectado. Requirió cuatro intervenciones más por Cirugía Plástica y Reparadora. La paciente tuvo buena evolución clínica y recibió el alta sin secuelas funcionales.

**Palabras clave:** escaleras mecánicas, heridas y traumatismos, niño.

### ABSTRACT

Escalator-related injuries are rare but can be a medical emergency with potentially dangerous complications. The severe upper limb involvement related to injury occurred on an escalator is described.

A two year-old patient suffered a fall going down an escalator; her left arm was caught between one of the steps and the comb of the last step.

She was admitted to the Emergency Room for the initial stabilization. The foreign body was removed in the operating room. No vascular or nervous compromise was found, but there was severe loss of subcutaneous cellular tissue. The metal comb was removed, and repair surgery was performed on the affected limb. She required four more surgical interventions for plastic and reconstructive surgery. The patient had a good clinical evolution and was discharged without functional sequelae.

**Key words:** escalators, wounds and injuries, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e256>

**Cómo citar:** Melendi G, Moreno RP, Hernández A, Hernández Y, et al. Traumatismo grave del miembro superior relacionado con el uso de una escalera mecánica. Reporte de caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e256-e260.

### INTRODUCCIÓN

La primera escalera mecánica fue patentada en 1892 e instalada en Nueva York como un paseo de diversión.<sup>1</sup> Hoy se han convertido en un medio de transporte de uso común y constituyen una característica de los centros comerciales, las estaciones de subterráneos y/o trenes y grandes edificios. En los Estados Unidos de América, se informan, anualmente, alrededor de 10 000 lesiones relacionadas con escaleras mecánicas en adultos que requieren tratamiento en Emergencias,<sup>2</sup> pero existen muy pocas publicaciones en la literatura médica en cuanto a estas lesiones en pediatría.

Las lesiones en niños relacionadas con las escaleras mecánicas son poco frecuentes, pero pueden causar un amplio espectro de traumas, desde leves a otros muy graves, con pérdida de las manos o los pies, de todo el brazo o la pierna.<sup>3</sup> A menudo, se asocian con resbalones, tropiezos o caídas. Los traumatismos en escaleras mecánicas son más frecuentes en los menores de cinco años<sup>4</sup> y ocurren, en su mayoría, en las extremidades del niño. Se describe el grave compromiso del miembro superior relacionado con una lesión ocurrida en una escalera mecánica.

### CASO CLÍNICO

Una paciente de 2 años de edad, mientras bajaba una escalera mecánica en un centro comercial, tomada de la mano de un adulto, sufrió una caída en dominó y terminó con el brazo izquierdo atrapado entre uno de los escalones y los peines del descenso del escalón terminal. La escalera se detuvo automáticamente y, durante el rescate realizado por bomberos, fue necesario desarmarla, debido al ingreso profundo de los

- Servicio de Pediatría, Sanatorio de la Trinidad Palermo.
- Traumatología Infantil, Sanatorio de la Trinidad Palermo.
- Cirugía Plástica y Reparadora, Sanatorio de la Trinidad Palermo.

Sanatorio de la Trinidad Palermo, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dr. Rodolfo P. Moreno: [morenopablorod@hotmail.com](mailto:morenopablorod@hotmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 6-8-2020

Aceptado: 18-12-2020

peines del escalón terminal de la escalera en el tejido celular subcutáneo del brazo.

Se trasladó al Servicio de Emergencias, con los peines incrustados en el antebrazo y el brazo izquierdo (Figuras 1 y 2). Ingresó lúcida, reactiva, irritable, con llanto inconsolable, sin sangrado activo evidente, pálida y sudorosa, con estabilidad hemodinámica. El miembro superior izquierdo se encontraba pálido, más frío en comparación con el derecho y con leve alteración del relleno capilar. Los pulsos estaban conservados y eran simétricos, sin signos de síndrome compartimental.

Se monitorizó en forma inmediata en el

*shock room* pediátrico, con un índice *shock* de 1,6, saturación del 96 % (fracción inspirada de oxígeno -FiO<sub>2</sub>-: 0,21). Se indicó la reanimación con volumen, aporte de oxígeno y analgesia con opioides por vía endovenosa. La ecografía Doppler color mostró buen flujo arterial en ambos brazos.

Se interconsultó con Traumatología Infantil y con Cirugía Vascular, y se decidió realizar la evaluación bajo anestesia en quirófano. Se decidió no tomar radiografías en ese momento dada la presencia de los peines de la escalera y posponerlas para quirófano.

FIGURA 1. Imagen del brazo de la niña con la incrustación de los escalones de la escalera mecánica (fotografía tomada en quirófano bajo anestesia)



A la hora del ingreso, se sometió a cirugía, en una intervención conjunta de los equipos de Traumatología Infantil y Cirugía Vascular Periférica. No se encontró compromiso vascular ni nervioso, pero sí pérdida grave de tejido celular subcutáneo. Se retiró el peine de metal, y se realizó la cirugía reparadora del miembro afectado. Posteriormente, se internó en Terapia Intensiva Pediátrica.

El segundo ingreso a quirófano fue con el equipo quirúrgico de Cirugía Plástica y Reparadora, a las 24 horas de internación: plástica por colgajos, curación de la herida y colocación de sistema VAC-KCI® (Figura 3). Requirió, en total, cuatro ingresos posteriores a quirófano para la evaluación de los colgajos y la curación de la herida. No hubo complicaciones infecciosas.

La evolución clínica general y de la lesión en el miembro superior izquierdo fue muy buena. Egresó al octavo día de internación y se mantuvo en seguimiento ambulatorio con su pediatra de cabecera y el equipo de Cirugía Plástica y Reparadora.

## DISCUSIÓN

Las lesiones relacionadas con escaleras mecánicas son poco frecuentes, pero pueden ocasionar graves traumatismos.<sup>3,4</sup> En el caso presentado, se destaca la adecuada evaluación inicial del efectivo del Cuerpo de Bomberos afectado al centro comercial, quien, al desarmar la escalera mecánica sin remover el elemento penetrante de la extremidad, impidió un sangrado masivo por los probables daños vasculares y locales de la zona afectada.

En los Estados Unidos de América, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) emitieron una alerta por este tema e instaron a la capacitación de los trabajadores de los lugares donde había ascensores y escaleras mecánicas.<sup>5</sup> En la Ciudad de Buenos Aires, a partir del incendio del establecimiento *República de Cromañón* en 2004, la Dirección General de Planeamiento de Emergencias y Coordinación de Bomberos del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires dispuso el despliegue de sus efectivos en hospitales y centros comerciales.

FIGURA 2. Imagen de la lesión en el antebrazo luego del retiro de los escalones (fotografía tomada en quirófano bajo anestesia)



TABLA 1. Recomendaciones para padres y/o cuidadores

- Los niños pequeños deben ser supervisados adecuadamente, lo que incluye el agarre de la mano mientras viajan, en especial, al bajar las escaleras mecánicas.
- Todos los pasajeros deben tener precaución y permanecer alertas cuando suban a una escalera mecánica.
- Los niños no deben ser transportados en cochecitos de bebé mientras viajan en una escalera mecánica.
- Se debe enseñar a los niños a no correr, jugar o sentarse mientras suben o bajan en una escalera mecánica.
- Los niños deben mirar hacia adelante y sostenerse de los pasamanos.
- Los niños nunca deben sentarse en los escalones ni en los pasamanos de una escalera mecánica.
- Se debe informar a los niños que las escaleras mecánicas son peligrosas y no son lugares para saltar o jugar.
- Se debe prestar atención a los cordones de los calzados, ya que pueden ser agarrados por la escalera.

Las publicaciones mostraron que la parte del cuerpo más común lesionada en todas las edades fue la pierna, que representaba un tercio de todas las lesiones.<sup>3,4</sup> Entre los niños menores de 5 años, la mano era el sitio de lesión más común (el 40,6 %), con lesiones frecuentes como resultado del atrapamiento (el 72,4 %).<sup>4</sup> En un reporte con más de 26 000 casos, las amputaciones y avulsiones fueron poco frecuentes, pero el 71,4 % (595 de 833) ocurrieron en menores de 5 años.<sup>4</sup>

La edad temprana con una marcha inestable, la supervisión inadecuada de un adulto que suele

desestabilizar al menor aún más al acompañar la marcha traccionando de un brazo (sin mencionar las subluxaciones de codo por este motivo), la actividad inadecuada mientras viaja y los problemas mecánicos relacionados con la escalera mecánica aumentan el riesgo de lesiones.<sup>6</sup> Los niños pequeños tienen mayores probabilidades de lesionarse debido a una caída mientras utilizan las escaleras mecánicas correctamente, en general, por falta de agarre a los pasamanos ubicados a excesiva altura para su talla, tal como sucedió con nuestra paciente.<sup>7</sup>

FIGURA 3. Imágenes del antebrazo al final de la reconstrucción y luego de 1 año de evolución





La lesionología con el uso de estos elementos nos indica que es necesaria la caída con carga de peso encima del área en contacto con el escalón ranurado para que la superficie de la piel no deslice y, por lo tanto, se incruste en el cuerpo. Las evaluaciones que se han hecho sobre la seguridad de estas escaleras muestran que el flujo de personas que sigue a aquel que trastabilla no puede evitar caer sobre el caído, por lo que descarga su peso hasta que se logra detener el movimiento de la banda transportadora. Los niños mayores se lesionan con más frecuencia por subir de forma incorrecta a la escalera mecánica, mientras juegan, corren o caminan.<sup>7</sup> Los niños no deben ser transportados en vehículos de bebés en las escaleras mecánicas, debido a la posibilidad de caída por trabado del rodamiento.<sup>8,9</sup>

Dado que, en las publicaciones,<sup>3,4,6</sup> se reporta la edad como un factor de riesgo, se considera que es necesario realizar mayor difusión de las medidas preventivas para concientizar a los padres. Con el uso de las medidas preventivas y los cuidados, la mayoría de estas lesiones pueden ser limitadas o completamente evitadas.<sup>2,4,10</sup>

Los pisos y obstáculos mojados deben limpiarse de manera oportuna y la señalización con reglas de seguridad debe colocarse en la entrada de cada escalera mecánica.<sup>11</sup> Se deben seguir realizando esfuerzos para aumentar la conciencia sobre su uso seguro. Los carteles colocados en las entradas de la mayoría de las escaleras mecánicas como recordatorio de seguridad tienen una efectividad limitada porque, frecuentemente, no son leídos ni cumplidos. Por ello, algunas empresas recomiendan marcar la zona de seguridad en el escalón y poner señales de advertencia en la contrahuella.<sup>12</sup> *La Elevator Escalator Safety Foundation*<sup>13</sup> es una organización no gubernamental (ONG) que ofrece programas educativos que enseñan a niños y adultos cómo viajar correctamente en ascensores, escaleras mecánicas y pasillos móviles de manera segura.

Para finalizar, las lesiones relacionadas con escaleras mecánicas son poco frecuentes, pero pueden provocar lesiones traumáticas graves. En el caso expuesto, el fenómeno lacerante hubiera comprometido la vitalidad de la extremidad si el trauma se hubiera producido sobre la cara anterior del antebrazo donde se encuentran los dos pedículos arteriales en el antebrazo y la mano.

La morbilidad potencial asociada con cualquier incidente es demasiado alta para ignorarla. Se considera que es necesario realizar una mayor difusión de las medidas preventivas a fin de evitar la presentación de nuevos casos. ■

#### Agradecimientos:

Dra. Anahí Crocenzsi (equipo de Cirugía Plástica y Reparadora).

Dra. Verónica Sajewicz (Anestesiología, equipo de Cirugía Plástica y Reparadora).

Dra. Marisa Solange De Santis, Dr. Carmelo De Santis (Anestesiología, equipo de Traumatología y Ortopedia Infantil).

#### REFERENCIAS

1. Mitsubishi Electric. Datos históricos de las escaleras mecánicas. [Consulta: 2 de agosto de 2020]. Disponible en [https://www.mitsubishielectric.com/elevator/es/overview/e\\_m\\_walks/history.html](https://www.mitsubishielectric.com/elevator/es/overview/e_m_walks/history.html).
2. McCann M, Zaleski N. Deaths and injuries involving elevators and escalators. 2006. [Consulta: 2 de agosto de 2020]. Disponible en <http://www.elcosh.org/record/document/405/d000397.pdf>.
3. Lim KB, Tey IK, Lokino ES, Yap RT, et al. Escalators, rubber clogs, and severe foot injuries in children. *J Pediatr Orthop*. 2010;30(5):414-9.
4. McGeehan J, Shields BJ, Wilkins JR 3rd, Ferketich AK, et al. Escalator-related injuries among children in the United States, 1990-2002. *Pediatrics*. 2006;118(2):e279-85.
5. McCann M, Zaleski N. Deaths and injuries involving elevators or escalators (revised). Centers for Disease Control and Prevention. [Consulta: 2 de agosto de 2020]. Disponible en <https://www.cdc.gov/niosh/nioshtic-2/20039852.html>.
6. Schminke LH, Jeger V, Evangelopoulos DS, Zimmerman H, et al. Riding the Escalator: How Dangerous is it Really? *West J Emerg Med*. 2013;14(2):141-5.
7. Platt SL, Fine JS, Foltin GL. Escalator-related injuries in children. *Pediatrics*. 1997;100(2):E2.
8. Goh SS, Chong SL, Tyebally A. Danger in Shopping Centres - A Study on Escalator-Related Injuries in Children in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 2018;47(8):353-6.
9. Tripathi M, Tyebally A, Feng JX, Chong SL. A review of stroller-related and pram-related injuries to children in Singapore. *Inj Prev*. 2017;23(1):60-3.
10. Federación de Asociaciones y Cámaras de Ascensores de la República Argentina (FACARA). Las escaleras mecánicas y sus usos. [Consulta: 2 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://facara.com.ar/las-escaleras-mecanicas-y-sus-usos/>.
11. Xie K, Liu Z. Factors Influencing Escalator-Related Incidents in China: A Systematic Analysis Using ISM-DEMATEL Method. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(14):2478.
12. Asai Marking System. Advertising & Safety Alerts by Escalator Wrapping. [Consulta: 20 de agosto de 2020]. Disponible en <https://www.ams-fleet.com/en/services/escalator/>.
13. The Elevator Escalator Safety Foundation. Safe-T-Riders - Kids Program. [Consulta: 20 de agosto de 2020]. Disponible en <https://www.eesf.org/>.

# Hematoma de tabique: informe de dos casos pediátricos

## Septal hematoma: Report of two pediatric cases

Dra. Malena Vega<sup>a</sup>, Dra. Florencia Bianchi<sup>a</sup>, Dr. Daniel Cruz<sup>b</sup> y Dra. Roxana Spini<sup>b</sup>

### RESUMEN

Los hematomas y abscesos septales constituyen una urgencia en rinología y requieren tratamiento quirúrgico temprano debido al riesgo de complicaciones infecciosas, funcionales y estéticas. Suelen aparecer como consecuencia de un traumatismo nasal, aunque también se han descrito en relación con otros desencadenantes. La acumulación de sangre o pus entre el mucopericondrio y el cartílago septal causa lesión por necrosis avascular en el cartílago y la destrucción de este.

Desde el punto de vista clínico, se presenta como insuficiencia ventilatoria nasal y dolor facial. Con menor frecuencia, el motivo de consulta es deformidad del dorso nasal, epistaxis, rinorrea purulenta y fiebre.

Se presentan en este trabajo dos casos clínicos con diagnóstico de hematoma septal que requirieron cirugía.

**Palabras clave:** tabique nasal, hematoma, absceso, heridas y traumatismos, niño.

### ABSTRACT

Hematomas and septal abscesses are an emergency in rhinology and require early surgical treatment due to the risk of infectious, functional, and aesthetic complications. They generally occur as a consequence of nasal trauma, although they have also been described in relation to other triggers. Accumulation of blood or pus between the mucoperichondrium and septal cartilage, causes avascular necrosis injury to the cartilage with cartilage destruction.

Clinically it presents as nasal ventilatory insufficiency and facial pain. In a lower percentage, the reason for consultation was nasal dorsal deformity, epistaxis, purulent rhinorrhea and fever. We present two clinical cases with septal hematoma. Both required surgery.

**Key words:** nasal septum, hematoma, abscess, wounds and injuries, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e261>

**Cómo citar:** Vega M, Bianchi F, Cruz D, Spini R. Hematoma de tabique: informe de dos casos pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(3):e261-e263.

a. Residencia de Otorrinolaringología Infantil.

b. División de Otorrinolaringología.

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

*Correspondencia:*

Dra. Malena Vega: malena.v.martari@gmail.com

*Financiamiento:* Ninguno.

*Conflicto de intereses:* Ninguno que declarar.

Recibido: 6-8-2020

Aceptado: 15-1-2021

### INTRODUCCIÓN

Los hematomas (HS) y los abscesos septales (AS) son complicaciones frecuentes de los traumatismos nasales, y también pueden aparecer en el período posquirúrgico de cirugías nasales, en forunculosis nasal y en procesos infecciosos dentarios. Son poco comunes en la población pediátrica.<sup>1</sup> Según la literatura, aproximadamente el 0,8 % de los casos de traumatismos se complica con un AS y un 1,6 % con un HS.<sup>2</sup> En muchos casos, no se encuentra antecedente de traumatismo.<sup>1</sup>

Tanto los HS como los AS se caracterizan por la presencia de sangre o pus en el espacio subpericóndrico, que compromete la irrigación del cartílago septal. Es necesario realizar un diagnóstico temprano con el fin de evitar complicaciones en el corto y el mediano plazo.

El objetivo es minimizar las comorbilidades. Por lo tanto, es menester concientizar a los especialistas en pediatría o en el área de emergencias, con el fin de aumentar el índice de sospecha y la derivación oportuna a un otorrinolaringólogo. En este trabajo se presentan dos casos clínicos de HS que requirieron resolución quirúrgica.

### CASO CLÍNICO

#### Paciente 1

Niña de 5 años, previamente sana, concurre al servicio de otorrinolaringología por insuficiencia ventilatoria nasal (IVN) bilateral de un mes de evolución. Había consultado antes en otros centros por fiebre y rinorrea, donde se le habían indicado lavajes nasales hidrosalinos y amoxicilina. Ante la persistencia de fiebre y la aparición de IVN, se rota el antibiótico a amoxicilina-ácido clavulánico en dosis de 50 mg/kg/día y se solicita interconsulta con otorrinolaringología, a la cual concurre 15 días después.

Al examen físico se constatan fauces y otoscopia normal. En la rinoscopia con óptica de 30°, se observa abombamiento bilateral del tabique nasal (*Figura 1A* y *Vídeo*). En la inspección del perfil se observa la nariz con deformidad en silla de montar por derrumbamiento de la

pirámide cartilaginosa (Figura 1B). Los padres no refieren antecedentes de traumatismo nasal. Con diagnóstico de AS/HS, se indica drenaje quirúrgico urgente.

Se realiza punción y aspiración de abundante material hematopurulento que se envía a cultivo y una incisión del tabique membranoso en forma bilateral, con desbridamiento y lavado de la cavidad. Se coloca drenaje de goma y taponaje. La niña permanece internada con ceftriaxona (50 mg/kg/día) + (clindamicina 30 mg/kg/día) por vía intravenosa (IV). El cultivo es positivo para *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. A las 72 horas se retira el taponaje, la niña tiene buena evolución clínica y se externa con indicación de trimetoprima-sulfametoxazol (10 mg/kg/día); cumple tratamiento antibiótico de 14 días en total, con resolución completa del hematoma (Figura 1C y Vídeo).

## Paciente 2

Niña de 7 años, previamente sana, consulta por IVN bilateral de cuatro días de evolución. Se encuentra afebril y refiere antecedente de traumatismo hace 13 días.

Al examen físico, se constatan fauces y oídos normales. En la rinoscopia con óptica de 30°, se observa abombamiento bilateral del tabique nasal sin secreción en las fosas nasales (Figura 1D y Vídeo). Con diagnóstico de AS/HS, se indica drenaje quirúrgico urgente.

Se realiza punción y aspiración de escaso material hematopurulento, que se envía a cultivo. Luego, se realiza una incisión del tabique cartilaginoso en la fosa nasal derecha. Se desbrida y se colocan un drenaje de goma y taponaje bilateral. Se indica amoxicilina-ácido clavulánico en dosis de 50 mg/kg/día en forma ambulatoria. A las 72 horas, se retira el taponaje, con buena

FIGURA 1. A: hematoma septal bilateral visto con rinoscopia anterior, B: deformidad en silla de montar en la inspección de perfil; C: resolución del hematoma vista con rinoscopia anterior 72 horas después de la cirugía, D: hematoma septal bilateral visto con rinoscopia anterior. (A-C: caso clínico 1; D: caso clínico 2).



evolución clínica. En el cultivo se aísla *Haemophilus influenzae* betalactamasa negativo. La paciente cumplió tratamiento antibiótico durante 10 días, con resolución total del hematoma.

## DISCUSIÓN

El cartílago septal se nutre por un mecanismo de imbibición a partir de los vasos sanguíneos del mucopericondrio. Los traumatismos nasales desencadenan la rotura de los vasos sanguíneos con acumulación de sangre entre el mucopericondrio y el cartílago, lo que da como resultado necrosis avascular y licuefacción de este último.<sup>3</sup> El daño comienza a las 24 horas y la necrosis se consolida pasadas las 72 horas del traumatismo.<sup>4</sup> Por este motivo, se debe citar a control al paciente pasado este período, para excluir la formación tardía de hematomas.

La IVN es el principal motivo de consulta en pacientes con HS.<sup>5</sup> El 50 % de los pacientes presentan dolor facial y, en menor porcentaje, deformidad del dorso nasal, epistaxis, rinorrea purulenta y fiebre.<sup>6</sup>

El diagnóstico es clínico, pero requiere de un examen físico minucioso y sistemático.<sup>7</sup> Puede realizarse con otoscopia, con un espéculo de nariz más luz frontal y/o con un endoscopio rígido o flexible. La maniobra de levantamiento de la punta nasal suele causar dolor. Se identifica al HS como un abultamiento unilateral o bilateral<sup>1</sup> (sobre todo con fractura concomitante), que no desaparece frente a la topicación local con vasoconstrictores y que fluctúa a la palpación con un elemento romo como un portaalgodón.<sup>5</sup>

El tratamiento es quirúrgico. Se comienza con una punción-aspiración con aguja y la muestra se remite para cultivo bacteriológico.<sup>8</sup> Luego se realiza una incisión de la mucosa en L o transversal de Killian<sup>1</sup>, lavaje con solución fisiológica y desbridamiento.<sup>4</sup> Si bien algunos trabajos lo cuestionan por el riesgo de sobreinfección, varios autores recomiendan colocar un drenaje de tipo Penrose.<sup>3,5</sup> Luego del drenaje, y con el fin de aproximar la mucosa al cartílago septal, la realización de puntos transfixiantes con sutura reabsorbible

evitan el espacio muerto y, de esta manera, la reaccumulación del hematoma.<sup>4</sup> Se describe la realización del taponaje nasal con gasas embebidas en vaselina líquida o con tapones nasales. Se prefieren estos últimos por ser más confortables para el paciente y más fáciles de colocar y retirar.<sup>1</sup> Se indica tratamiento antibiótico empírico con ampicilina-sulbactam,<sup>6</sup> para evitar sobreinfecciones por *S. aureus*, *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. El taponaje se retira a las 48-72 horas.<sup>8</sup>

Las complicaciones posquirúrgicas tempranas son la recidiva, el seroma o la infección.<sup>9</sup> En el largo plazo, las complicaciones son principalmente estéticas y funcionales, como deformidad del dorso nasal en silla de montar, rotación hacia arriba de la punta nasal e hipoplasia o retroposición del tercio medio de la cara.<sup>4</sup> Estas últimas pueden aparecer hasta por lo menos 12 meses después.<sup>10</sup> En el caso de la primera paciente, presentaba nariz en silla de montar al momento de la consulta por HS de larga data, sin tener la certeza de traumatismo nasal como antecedente.

Los HS y AS son complicaciones que requieren tratamiento quirúrgico urgente. El reconocimiento temprano y el tratamiento oportuno son clave para prevenir complicaciones infecciosas, trastornos funcionales permanentes y deformidades estéticas. ■

## REFERENCIAS

1. Savage R, Valvich C. Hematoma of the nasal septum. *Pediatr Rev.* 2006; 27(12):478-9.
2. Sayin I, Yazici ZM, Boozkurt E, Kayhan FT. Nasal Septal Hematoma and Abscess in Children. *J Craniofac Surg.* 2011; 22(6):e17-9.
3. Alvarez H, Osorio J, De Diego JI, Prim MP, et al. Sequelae after nasal septum injuries in children. *Auris Nasus Larynx.* 2000; 27(4):339-42.
4. Jan Menger D, Tabink I, Nolst Trenité G. Treatment of Septal Hematomas and Abscesses in Children. *Facial Plast Surg.* 2007; 23(4):239-42.
5. Puricelli M, Zitsch RP 3rd. Septal hematoma following nasal trauma. *J Emerg Med.* 2016; 50(1):121-2.
6. Henry M, Hern HG. Traumatic Injuries of the Ear, Nose and Throat. *Emerg Med Clin North Am.* 2019; 37(1):131-6.
7. Landis BN, Borner U. Septal Hematoma: Always Think About. *J Pediatr.* 2013; 163(4):1223.
8. Canty PA, Berkowitz RG. Hematoma and abscess of the nasal septum in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 122(12):1373-6.
9. Toback S. Nasal septal hematoma in an 11-month-old infant: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care.* 2013; 19(4):265-7.
10. Kass JI, Ferguson BJ. Treatment of hematoma of the nasal septum. *N Engl J Med.* 2015; 372:e28.

VÍDEO. Rinoscopia con óptica 30°

Link <https://www.youtube.com/watch?v=6GWNB9j3d-I>

# Linfangiomatosis pulmonar difusa con compromiso pleural y pericárdico. Reporte de un caso pediátrico

## *Diffuse pulmonary lymphangiomatosis with pleural and pericardial involvement. Pediatric case report*

Dr. Rodolfo P. Moreno<sup>a</sup>, Dra. Yanina Hernández<sup>a</sup>, Dra. Patricia Garrido<sup>b</sup>, Dra. Bethy Camargo Vargas<sup>a</sup>, Dr. Alberto Hernández<sup>a</sup>, Dr. Javier Faín<sup>a</sup>, Dra. Cecilia Seligra<sup>a</sup>, Dra. Patricia Topp<sup>a</sup>, Dr. Alberto Maffey<sup>c</sup> y Dr. Gustavo Cardigni<sup>a</sup>

### RESUMEN

La linfangiomatosis pulmonar difusa es una enfermedad rara caracterizada por una marcada proliferación y dilatación de los vasos linfáticos en los pulmones, la pleura y el mediastino. Se desconoce la prevalencia, y la etiología no se comprende completamente.

Una niña de 22 meses ingresó por poliserositis, con derrame pericárdico y pleural. Requirió pericardiocentesis y avenamiento pleural, y presentó drenaje de quilo (1,5-4 litros/día) sin respuesta al tratamiento médico (ayuno, nutrición parenteral y octreotida). Se realizó biopsia pulmonar. La anatomía patológica mostró hallazgos compatibles con linfangiomatosis difusa pulmonar. Comenzó tratamiento con sirolimus y propranolol, que disminuyeron las pérdidas por el drenaje pleural a la semana. Presentó buena evolución; suspendió aporte de oxígeno y se retiró el drenaje pleural. Se externó al cuarto mes de internación.

El diagnóstico temprano de la linfangiomatosis pulmonar difusa es difícil de lograr, pero permite aplicar terapéuticas que evitan la progresión de enfermedad y disminuir la morbimortalidad. **Palabras clave:** linfangiomatosis pulmonar difusa, quilotórax, pediatría.

### ABSTRACT

Diffuse pulmonary lymphangiomatosis is a rare disease characterized by marked proliferation and dilation of lymphatic vessels in the lungs, pleura, and mediastinum. The prevalence is unknown and the etiology is not fully understood.

A 22-month-old girl was admitted for polyserositis, with pericardial and pleural effusion. She required pericardiocentesis and pleural drainage, presenting chyle drainage (1.5-4 liters/day) without response to medical treatment (fasting, parenteral nutrition and octreotide). A lung biopsy was performed. The pathological anatomy showed findings compatible with diffuse pulmonary lymphangiomatosis.

- Servicio de Pediatría, Sanatorio de la Trinidad Palermo.
- Cirugía Infantil, Sanatorio de la Trinidad Palermo.
- Neumonología Pediátrica, Sanatorio de la Trinidad Palermo. Sanatorio de la Trinidad Palermo, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dr. Rodolfo P. Moreno: morenopablrod@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 26-8-2020

Aceptado: 18-12-2020

Treatment with sirolimus and propranolol began, decreasing losses due to pleural drainage one week after treatment. She progressed well, discontinued oxygen supply and pleural drainage was removed, leaving the patient after the fourth month of hospitalization.

Early diagnosis of diffuse pulmonary lymphangiomatosis is difficult to achieve, but it allows the application of therapies that prevent disease progression, reducing morbidity and mortality.

**Key words:** diffuse pulmonary lymphangiomatosis, chylothorax, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e264>

**Cómo citar:** Moreno RP, Hernández Y, Garrido P, Camargo Vargas B, et al. Linfangiomatosis pulmonar difusa con compromiso pleural y pericárdico. Reporte de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e264-e268.

### INTRODUCCIÓN

La linfangiomatosis pulmonar difusa (LPD) es una enfermedad sistémica poco frecuente, caracterizada por una marcada proliferación y dilatación de los vasos linfáticos, que puede aparecer de forma localizada o difusa.<sup>1</sup> Puede presentarse a cualquier edad y afecta, principalmente, a recién nacidos y adultos jóvenes, con igual frecuencia en ambos sexos. Se desconoce su etiología y patogenia,<sup>2</sup> y presenta una alta tasa de recurrencias y mal pronóstico. Se desconoce la prevalencia de esta enfermedad extremadamente rara, y los casos más notificados son esporádicos.<sup>1,2</sup>

La enfermedad pulmonar es de progresión lenta y causa insuficiencia respiratoria. El diagnóstico clínico y el tratamiento de la LPD siguen siendo un desafío. Hay diferentes opciones terapéuticas, como el uso de sirolimus y propranolol asociado al manejo de los síntomas. No se encuentran guías para su manejo en la literatura. Se describe el grave compromiso pleural y pericárdico en una paciente pediátrica debido a LPD.

## CASO CLÍNICO

Niña de 22 meses derivada de otro país, con diagnóstico de poliserositis para estudio. Fue nacida de término, con peso adecuado para la edad gestacional, sin antecedentes perinatólogicos de relevancia. A los 8 meses de vida, comenzó con episodios de dificultad respiratoria, inicialmente, interpretados como infecciones respiratorias agudas bajas, la mayoría de ellos leves, aunque algunos requirieron internación por hipoxemia.

En los últimos 5 meses, se le asoció derrame pericárdico y pleural progresivo, que requirió internación para pericardiocentesis y avenamiento pleural, con drenaje de quilo entre 1,5 y 4 litros por día, sin respuesta al tratamiento médico (ayuno, nutrición parenteral y octreotide). Presentaba adecuado ascenso ponderal.

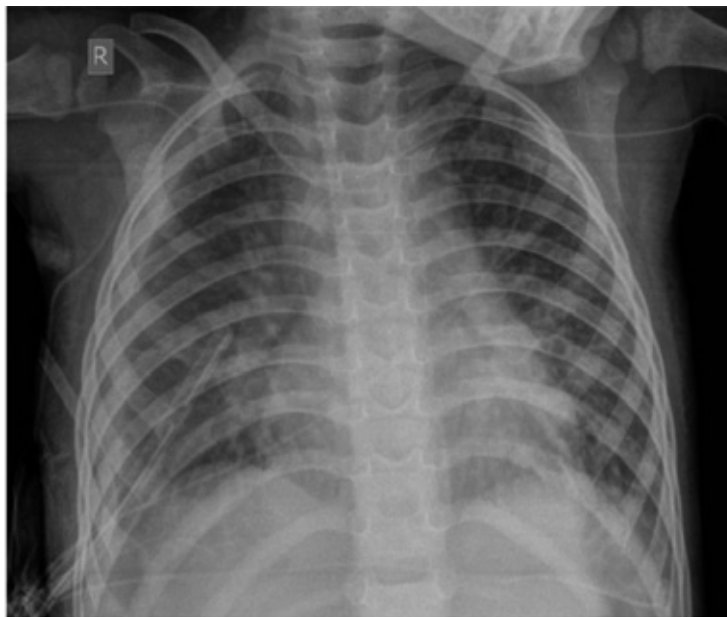
Tenía radiografía de tórax con un patrón intersticial bibasal persistente, con opacidades pulmonares difusas y un aumento de las marcas intersticiales (Figura 1). Al llegar a nuestra Institución, ingresó a Terapia Intensiva Pediátrica, en regular estado general, respirando de modo espontáneo, con tubo de drenaje pleural derecho, termodinámicamente compensada, afebril. Continuó drenando entre 4 y 5 litros por día de quilo.

Se realizó una tomografía computarizada de tórax de alta resolución (Figura 2), que mostró infiltrado en “vidrio esmerilado”, engrosamiento de septos inter- e intralobulillares y del intersticio peribronquiovascular, que se extendían desde las regiones centrales hasta la periferia de forma difusa y bilateral. Se visualizó un derrame pleural bilateral, de predominio derecho, y aumento de tamaño del mediastino superior, anterior, medio y posterior, con contenido líquido, y marcado derrame pericárdico.

Se realizaron, al ingresar, serologías para *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, prueba serológica para la sífilis (*venereal disease research laboratory*; VDRL, por sus siglas en inglés), hepatitis B y C negativas, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no reactivo. Prueba cutánea de derivado proteico purificado (*purified protein derivative*; PPD, por sus siglas en inglés) negativa.

Debido a la persistencia del débito de quilo, se decidió ingresar a quirófano para la realización de una biopsia pulmonar diagnóstica y de pleurodesis terapéutica por toracoscopia. Luego de la cirugía, disminuyó el débito (400-700 ml/día).

FIGURA 1. Radiografía de tórax de frente



Radiografía de tórax con un patrón intersticial bibasal persistente, con opacidades pulmonares difusas y un aumento de las marcas intersticiales.

El informe de Anatomía Patológica mostró hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos compatibles con linfangiomatosis kaposiforme difusa pulmonar: proliferación de espacios vasculares irregulares y anastomosantes que ocupaban la pleura, los septos interlobulares y los espacios peribroncovasculares. Estaban revestidos por endotelio aplanado sin atipias, y algunos contenían material proteináceo, linfocitos y macrófagos. Se observó un escaso e irregular componente muscular liso en las paredes vasculares y acúmulos linfocitarios intersticiales.

Confirmado el diagnóstico, y dada la existencia bibliográfica<sup>1</sup> que avalaba la utilización de sirolimus en esta patología, aunque no estaba establecida la seguridad y eficacia de dicha medicación en niños y adolescentes menores de 18 años, se decidió el uso en condiciones distintas de las autorizadas (*off label*), y se solicitó el consentimiento informado a la familia. Comenzó, al 5.º día de internación, con tratamiento inmunomodulador con sirolimus y propranolol. La dosis de sirolimus se aumentó hasta lograr el rango terapéutico.

Las pérdidas por el drenaje pleural disminuyeron a 50 ml/día a la semana del tratamiento con sirolimus y de la cirugía. Se mantuvo compensada durante toda la internación, sin soporte inotrópico. En seguimiento por el Servicio de Cardiología, el derrame pericárdico

no requirió pericardiocentesis, pues disminuyó durante la internación.

Desde el ingreso, recibió nutrición parenteral. Se realimentó luego de la disminución de las pérdidas de quilo con fórmula láctea de bajo contenido lipídico y progresó a dieta hipograsa y luego a dieta normal para la edad.

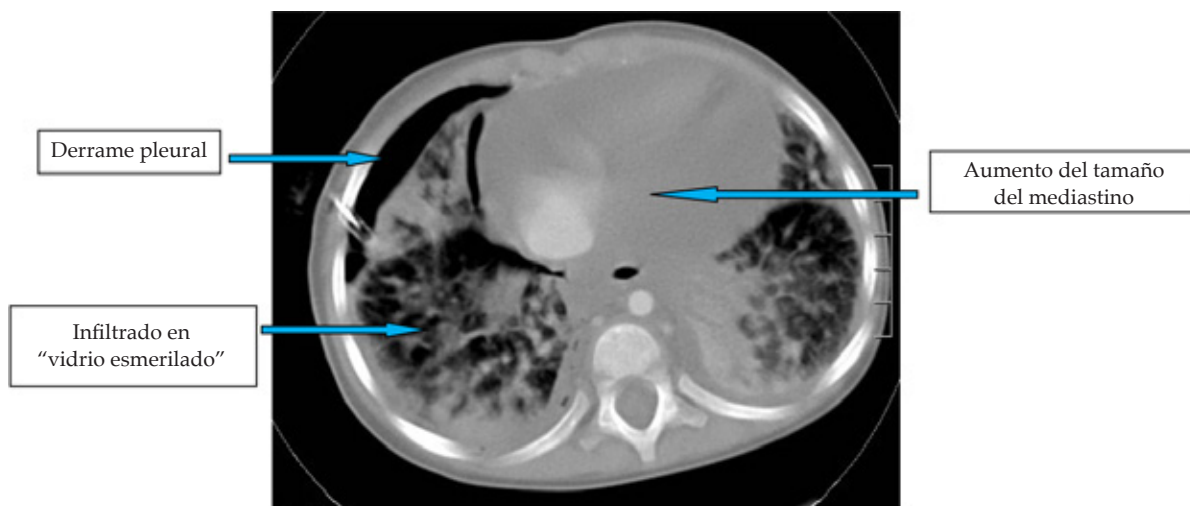
Tuvo buena evolución; se suspendió el aporte de oxígeno por cánula nasal y se retiró el drenaje pleural. Se externó después de cuatro meses de internación y regresó a su país un mes después. Recibió sirolimus y propranolol por vía oral con evolución estable. Continuaba en seguimiento ambulatorio con su pediatra de cabecera y Neumonología Infantil.

## DISCUSIÓN

Las patologías linfáticas primarias del pulmón son raras y difíciles de identificar. La LPD es un trastorno poco común del sistema linfático pulmonar caracterizado por la proliferación y distensión de los vasos linfáticos.<sup>3</sup> Ocurre en niños y adultos jóvenes con igual prevalencia de sexos y es más agresivo en pacientes que lo presentan a una edad más temprana.

El inicio de la enfermedad es insidioso, y sus presentaciones clínicas no son específicas, por lo que la LPD, a menudo, se diagnostica erróneamente como otras enfermedades respiratorias crónicas, por ejemplo, asma.<sup>2</sup> Los

FIGURA 2. Tomografía axial computada de tórax



Tomografía axial computada de tórax: infiltrado en "vidrio esmerilado", engrosamiento de septos inter- e intralobulillares y del intersticio peribronquovascular. Se visualizó derrame pleural bilateral, de predominio derecho, y aumento de tamaño del mediastino, con contenido líquido, y marcado derrame pericárdico.

síntomas incluyen disnea, tos y sibilancias, hemoptisis, quiloptisis y dolor torácico, que están directamente relacionados con derrames quilosos pleurales y/o pericárdicos.<sup>1</sup>

Los pacientes pueden presentar quilotórax (el 49 %), masa (el 47 %), infiltrados pulmonares (el 45 %), lesiones óseas (el 39 %), lesiones esplénicas (el 19 %), afectación cervical (el 15 %), coagulación intravascular diseminada (el 9 %) y afectación cutánea (el 7 %).<sup>3</sup> Clínicamente, suelen referir episodios de disnea, que, muchas veces, son mal diagnosticados como asma, ya que pueden acompañarse de sibilancias.<sup>1,3</sup> También pueden presentar dolor torácico secundario a derrames quilosos, quiloptisis, hemoptisis o ascitis quilosa. Las pruebas de función pulmonar muestran, típicamente, un patrón restrictivo o un patrón combinado obstructivo-restrictivo.

Las características de la radiografía de tórax de la paciente que se reporta concuerdan con las descritas en la bibliografía, en la que se suelen observar opacidades pulmonares difusas y un aumento de las marcas intersticiales.<sup>1,4</sup> Los hallazgos de la tomografía computada de tórax son bastante típicos, y los de nuestra paciente fueron similares a los descritos en otras publicaciones.<sup>5</sup>

La sospecha diagnóstica o la prolongación de cuadros clínicos parecidos sin causa conocida obliga a la realización de la biopsia pulmonar. La biopsia con estudios histológicos e inmunohistoquímicos garantiza un diagnóstico definitivo de LPD.<sup>6</sup> El examen patológico muestra la proliferación de espacios anastomóticos complejos revestidos de endotelio, con haces de células fusiformes espaciados asimétricamente y colágeno que rodean los canales revestidos de endotelio.

Las opciones de tratamiento incluyen operaciones quirúrgicas, radioterapia y medicamentos sistémicos. La resección quirúrgica puede estar indicada para algunos pacientes con lesiones localizadas, aunque existe un alto riesgo de recurrencia de la enfermedad.<sup>7</sup> La toracocentesis y la pleurodesis terapéuticas para los derrames pleurales recurrentes son la base del tratamiento para la enfermedad avanzada.<sup>1</sup>

Más recientemente, se ha demostrado que el tratamiento con propranolol,<sup>8,9</sup> bevacizumab<sup>10</sup> y sirolimus<sup>11</sup> reduce los derrames pleurales recurrentes y la proliferación linfática con una toxicidad menos grave y puede ser una alternativa importante en el tratamiento de esta enfermedad en niños.

El sirolimus es un agente inmunosupresor que, generalmente, se usa para prevenir el rechazo de trasplantes renales y tratar a pacientes con linfangioleiomiomatosis esporádica. Sin embargo, varios estudios pequeños han demostrado que el sirolimus es eficaz y seguro en el tratamiento de algunas anomalías linfáticas<sup>8,9,12,13</sup> y para pacientes con anomalías vasculares complicadas, incluidos linfangiomas quísticos y linfangiomatosis difusa cuando son refractarios a otras terapias.<sup>11</sup>

Las indicaciones del uso de sirolimus son después de haber intentado una escisión quirúrgica sin éxito o cuando el abordaje quirúrgico no sea factible, por ejemplo, cuando existen múltiples localizaciones o la linfangiomatosis es difusa,<sup>14</sup> como fue el caso de la paciente que se reporta. Se sugiere el esquema terapéutico de 0,4 a 0,8 mg/m<sup>2</sup>/2 veces/día. La dosis debe ajustarse para mantener los niveles sanguíneos de sirolimus entre 10 y 15 ng/ml.<sup>15</sup>

El diagnóstico diferencial se plantea, fundamentalmente, con otras alteraciones del sistema linfático pulmonar: linfangiomas, linfangiectasias, linfangioleiomiomatosis. Plantear como diagnóstico diferencial las malformaciones linfáticas en los derrames pleurales refractarios al tratamiento habitual y la utilidad del diagnóstico anatomopatológico permiten aplicar las medidas terapéuticas indicadas, como fue en el caso de la paciente que se reporta. Por último, el diagnóstico temprano de la LPD permite implementar terapéuticas que evitan la progresión de la enfermedad y disminuyen la morbimortalidad relacionada. ■

## REFERENCIAS

1. Kadakia KC, Patel SM, Yi ES, Limper AH. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis. *Can Respir J*. 2013;20(1):52-4.
2. Satria MN, Pacheco-Rodríguez G, Moss J. Pulmonary lymphangiomatosis. *Lymphat Res Biol*. 2011;9(4):191-3.
3. Alvarez OA, Kjellin I, Zuppan CW. Thoracic lymphangiomatosis in a child. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(2):136-41.
4. DU MH, Ye RJ, Sun KK, Li JF, et al. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis: a case report with literature review. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(5):797-800.
5. Ernotte C, Médart L, Collignon L. Diffuse Pulmonary Lymphangiomatosis. *J Belg Soc Radiol*. 2018;102(1):64.
6. Biscotto I, Rodrigues RS, Forny DN, Barreto MM, et al. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis. *J Bras Pneumol*. 2019;45(5):e20180412.
7. Yu W, Mi L, Cong J, Cheng W, et al. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis: A rare case report in an adult. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(43):e17349.
8. Hangul M, Kose M, Ozcan A, Unal E. Propranolol treatment for chylothorax due to diffuse lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(5):e27592.
9. Ozeki M, Fukao T, Kondo N. Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med*.



- 2011;364(14):1380-2.
10. Onyeforo E, Barnett A, Zagami D, Deller D, et al. Diffuse pulmonary lymphangiomatosis treated with bevacizumab. *Respirol Case Rep*. 2018;7(1):e00384.
  11. Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesch M, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. *Eur J Pediatr*. 2015;174(12):1579-84.
  12. Triana P, Dore M, Nuñez Cerezo VN, Cervantes M, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 2017;27(1):86-90.
  13. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):141.
  14. Ricci KW, Hammill AM, Mobberley-Schuman P, Nelson SC, et al. Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(5):e27614.
  15. Amodeo I, Colnaghi M, Raffaelli G, Cavallaro G, et al. The use of sirolimus in the treatment of giant cystic lymphangioma: Four case reports and update of medical therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e8871.

# Fístula retroauricular complicada asociada a disgenesia mayor del oído externo. Reporte de un caso

## *Complicated retroauricular fistula with external ear major dysgenesis. A case report*

Dra. Elena Arias<sup>a</sup>, Dra. Mariana Juchli<sup>a</sup>, Dra. Lucía Fernández<sup>a</sup>, Dra Zaida Ramírez<sup>a</sup> y Dra. Roxana Spini<sup>a</sup>

### RESUMEN

Las anomalías de las hendiduras y arcos branquiales son la segunda causa más común de lesiones congénitas de cabeza y cuello en niños. Representan el 8 % de todas las malformaciones congénitas y el 30 % de las de cabeza y cuello. Pueden permanecer asintomáticas o manifestarse como una tumefacción y asociarse a infecciones recurrentes supuradas en la región preauricular, subauricular o retroauricular, en las regiones de la parótida y/o del cuello. Fueron reportados casos asociados a malformaciones óticas.

La tomografía computada de alta resolución y la resonancia magnética con gadolinio pueden ayudar al diagnóstico. El tratamiento médico antibiótico está indicado ante una infección aguda, además de incisión y drenaje en los procesos abscedados. El tratamiento definitivo es quirúrgico con la extirpación completa de la lesión. Se presenta a un niño de 6 años de edad con infección aguda en la región retroauricular derecha en el oído disgenésico.

**Palabras clave:** *región branquial, anomalías, niño, fístula, cirugía.*

### ABSTRACT

Branchial cleft anomalies are the second most common congenital head and neck lesions in children. The first congenital head and neck lesion is thyroglossal duct cysts. First branchial cleft anomalies are rare congenital head and neck malformations (8 % of branchial cleft anomalies).

The initial clinical manifestation was recurrent infections and/or discharge in auricular, periauricular, parotid or upper neck regions. These anomalies are extremely rare and other associated facial malformations were described.

The computed tomography and magnetic resonance can help the diagnosis. The antibiotic treatment is indicated in acute infection. Also, incision and drainage are recommended in abscessed processes.

In this report, we present a case of retroauricular sinus infection in a 6-year-old child with congenital ear anomalies.

**Key words:** *branchial region, anomalies, child, fistula, surgery.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e269>

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

### Correspondencia:

Dra. Roxana Spini: [spiniroxana@intramed.net](mailto:spiniroxana@intramed.net)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 29-9-2020

Aceptado: 6-11-2020

**Cómo citar:** Arias E, Juchli M, Fernández L, Ramírez Z, Spini R. Fístula retroauricular complicada asociada a disgenesia mayor del oído externo. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e269-e272.

### INTRODUCCIÓN

Las anomalías de hendiduras y arcos branquiales (AHAB) son la segunda causa más frecuente de anomalías congénitas de cabeza y cuello después del quiste tirogloso.<sup>1,2</sup> Son el resultado de remanentes branquiales obliterados en forma incompleta o de la persistencia de restos celulares epiteliales. El 90-95 % se originan en el segundo arco branquial; el 8 %, en el primero, y el 2 %, en el tercero.<sup>1</sup>

Work propuso, en 1972, una clasificación sobre la base de los hallazgos anatómicos e histológicos.<sup>3</sup> Tipo I: Origen ectodérmico (epitelio escamoso). Se lo considera una duplicación anómala del conducto auditivo externo (CAE) membranoso. Se sitúa en posición anteroinferior al pabellón auricular y superficial al nervio facial. Viaja paralelamente al CAE y termina en un saco ciego en el conducto o en el mesotímpano. Tipo II: Origen ectodérmico y mesodérmico. Se lo considera una duplicación del CAE membranoso y cartilaginoso. Usualmente, se localiza como una fístula o quiste preauricular, infraauricular o posauricular, o por debajo del ángulo de la mandíbula. El tracto pasa lateralmente al nervio facial, medial a él o dividiendo el tronco principal del nervio. Puede terminar en posición inferior al CAE en la unión osteocartilaginosa.<sup>3,4</sup>

En 1980, Olsen y col. propusieron distinguir estas anomalías en *quiste* cuando no presentaban abertura hacia los espacios circundantes,<sup>2</sup> *seno* cuando el trayecto presentaba una sola abertura y *fístula* cuando el trayecto tenía dos o más aberturas.<sup>5</sup> Se presenta a un paciente con disgenesia mayor de oído externo (OE) derecho asociado a fístula retroauricular.

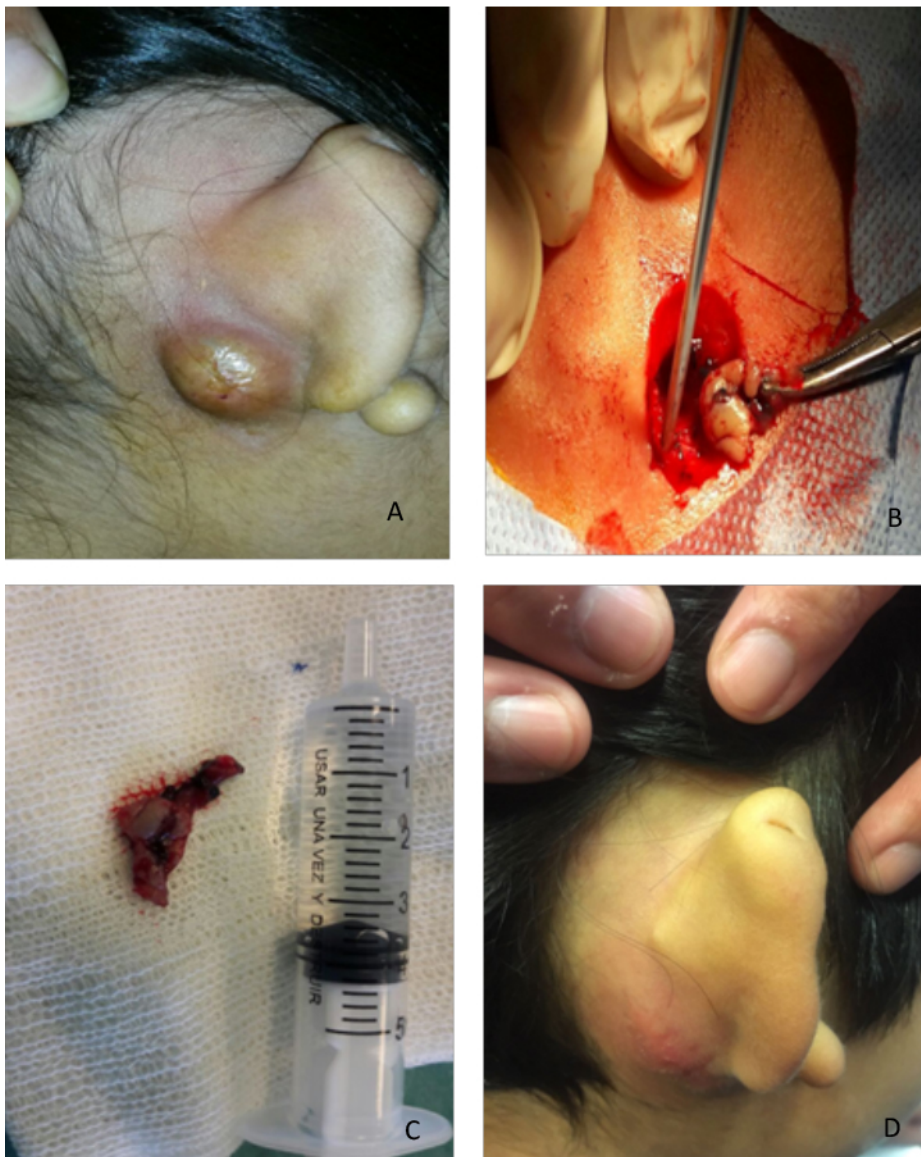
### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 6 años de edad con disgenesia mayor de oído derecho, que consultó

a la División de Otorrinolaringología por un proceso compatible con celulitis retroauricular homolateral de 25 días de evolución (Figura 1. A), afebril. Había recibido distintos esquemas antibióticos previos. Se realizó la punción de la lesión y se obtuvo escaso material serohemático. En el examen microbiológico, desarrolló *Proteus mirabilis* y, en la histología, se observaron hallazgos compatibles con un proceso inflamatorio.

Se solicitó una radiografía de tórax y test de Mantoux, ya que uno de los diagnósticos diferenciales debía hacerse con la tuberculosis. Los resultados fueron negativos. La ecografía de la región retroauricular mostró lesión ovoidea, hipoeoica, heterogénea, de contenido particulado fluctuante ante la maniobra de estrés, que fistulizaba hacia los planos profundos, de 14 x 8 mm de superficie, avascular. Ganglios inflamatorios.

FIGURA 1. A. Celulitis retroauricular de 25 días de evolución. Había recibido esquemas antibióticos previos. B. Abordaje quirúrgico: se constató la bolsa y el trayecto fistuloso extendido hasta la punta de la mastoidea. C. Se extrajo en forma completa y se envió a Anatomía Patológica. D. Cinco meses después, presentó edema y eritema con signos de flogosis en la región cicatrizal.



normales. La tomografía computada (TC) (Figura 2) informó un engrosamiento de las partes blandas en la región afectada, sin compromiso óseo. Se inició el tratamiento con 30 mg/kg/día de cefuroxima axetil durante 10 días y 0,1 mg/kg/día de betametasona por vía oral durante 7 días.

Ante la persistencia de la lesión, se decidió el abordaje quirúrgico con la marcación previa con azul de metileno a través del orificio de salida. Se extirpó en forma completa la bolsa y el trayecto fistuloso extendido hasta la punta de la mastoides (Figura 1. B y C). La anatomía patológica informó tejido conectivo reparativo con reacción inflamatoria de tipo granulomatosa, compatible con pared de fístula.

El paciente manifestó intolerancia al material de sutura y requirió curaciones semanales, la extracción de los puntos y la cicatrización por segunda. Cinco meses después de la cirugía, presentó edema y eritema con signos de flogosis en la cicatriz quirúrgica (Figura 1. D). Se volvió a operar quirúrgicamente y se reseco el tejido granulomatoso. En la histología, se observó un proceso inflamatorio granulomatoso crónico con cultivo positivo para *Proteus mirabilis*. El paciente se hallaba sin recidiva luego de un período de 4 años.

## DISCUSIÓN

La fístula auricular es una disgenesia del OE originada por el cierre defectuoso de los montículos de His, derivados del primer y segundo arco branquial. Las anomalías de la

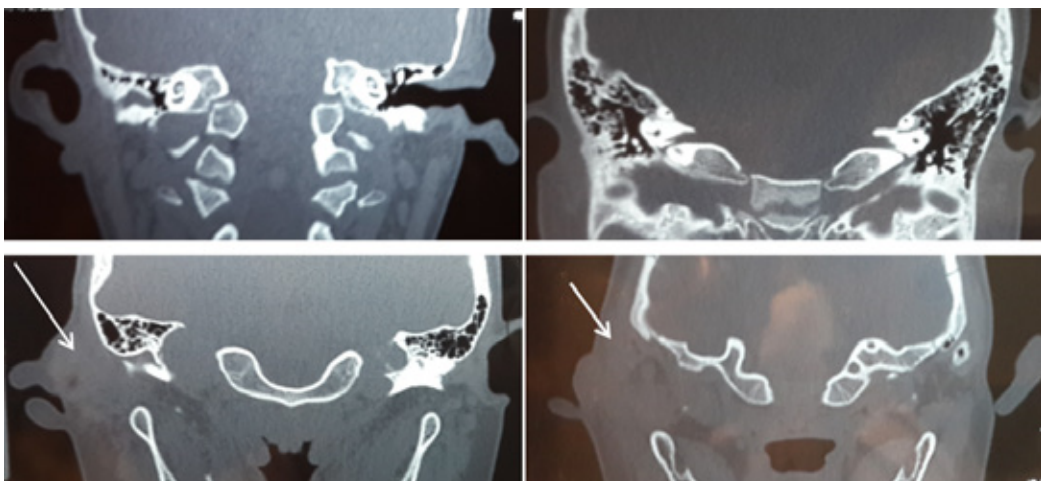
primera y segunda hendidura representan el 8 % de todas las anomalías congénitas y el 30 % de las de cabeza y cuello, y se manifiestan como alteraciones en el CAE. Son más frecuentes en el sexo femenino y en la raza negra.<sup>2,6,7</sup>

Se ubican en la región auricular; la preauricular es la localización más frecuente. Presentan forma tubular, angosta, de longitud variable con trayectos tortuosos. Pueden adherirse al pericondrio, extenderse al interior de la glándula parótida y relacionarse con el nervio facial. Es rara la asociación con otras malformaciones faciales.<sup>2,8</sup> Clínicamente, puede manifestarse como una tumefacción y presentar infecciones recurrentes, celulitis y abscedarse a la piel que lo cubre u otorrea por fistulización al CAE. Existen también casos reportados con hallazgos de colesteatoma.<sup>9</sup>

Shinn y col., en un estudio retrospectivo sobre 126 pacientes con AHAB, contabilizaron que 27 fueron de la primera hendidura, y 17 de ellos presentaron complicaciones como otitis media, otorrea, y el 14 %, colesteatoma. Los 10 restantes no tuvieron manifestaciones otológicas. Fueron 80 los pacientes con anomalía de la segunda hendidura; de ellos, 3 tuvieron otitis. Solo 19 pacientes tuvieron anomalías de la tercera y cuarta hendiduras. Concluyeron que los niños con anomalía de la primera hendidura tenían mayor posibilidad de desarrollar patología otológica y mayor riesgo de infecciones persistentes, especialmente, si la anomalía se encontraba medial al nervio facial.

El diagnóstico se apoya en el conocimiento de las bases embriológicas, los antecedentes

FIGURA 2. Tomografía computada de peñasco (corte coronal). Se observó el engrosamiento de las partes blandas en la región afectada sin compromiso óseo (flechas blancas)



clínicos y los estudios por imágenes. La TC y la resonancia magnética con gadolinio muestran el trayecto fistuloso y su topografía.<sup>1</sup> La fistulografía es un procedimiento mal tolerado en los niños.<sup>10</sup> El diagnóstico diferencial debe hacerse con quiste y/o fístula branquial, adenitis fistulizada inespecífica secundaria a una infección de piel, otomastoiditis, granuloma de cuerpo extraño, tuberculosis, linfoma.

El tratamiento es quirúrgico. Algunos autores aconsejan inyectar azul de metileno para evidenciar el trayecto de la fístula. Sin embargo, no hay consenso, debido a que la tinta puede filtrarse en los tejidos vecinos y comprometer el área quirúrgica e incluso complicar la identificación del nervio facial.<sup>7</sup>

La recurrencia disminuye con la resección completa en bloque, que incluye el pericondrio o cartílago subyacente en la primera intervención. Es importante tener en cuenta que, en los niños menores de 2 años, la tasa de complicaciones posquirúrgicas es mayor, debido al poco desarrollo de la punta de la mastoides y a la mayor exposición al nervio facial.<sup>6</sup> Por eso, en estos pacientes, se debe evaluar exhaustivamente el riesgo-beneficio de la cirugía y, en caso de que se trate de una fístula sin complicaciones, es prudente posponer el tratamiento quirúrgico hasta que tengan mayor edad.<sup>6</sup> ■

## Agradecimientos

Al Dr. Sergio Martinolich por sus aportes y contribuciones en el diagnóstico del paciente.

## REFERENCIAS

1. Shinn J, Purcell P, Horn D, Sie K, et al. First Branchial Cleft Anomalies: Otologic Manifestations and Treatment Outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 152(3):506-12.
2. Liu W, Chen M, Hao J, Yang, et al. The treatment for the first branchial cleft anomalies in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 274(9):3465-70.
3. Work WP. Newer concepts of first branchial cleft defects. *Laryngoscope*. 1972; 82(9):1581-93.
4. Fierro Ávila F, Rodríguez Bejarano O. Anomalías del aparato Faringeo. *CIRUPED*. 2012; 2(2):78-93.
5. Olsen KD, Maragos NE, Weiland LH. First branchial cleft anomalies. *Laryngoscope*. 1980; 90(3):423-36.
6. Brown L, Johnston D, Rastatter J, Sweis B, et al. Differences in management outcome for first branchial cleft anomalies: A comparison of infants and toddlers to older children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019; 122:161-4.
7. Li W, Zhao L, Xu H, Li X. First branchial cleft anomalies in children: experience with 30 cases. *Exp Ther Med*. 2017; 14(1):333-7.
8. Magdy E, Ashram Y. First branchial cleft anomalies: presentation, variability and safe surgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 270(6):1917-25.
9. Banakis Hartl R, Said S, Mann S. Bilateral Ear Canal Cholesteatoma with Underlying Type I First Branchial Cleft Anomalies. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019; 128(4):360-4.
10. Spinelli C, Rossi L, Piscioneri J, Natale G, et al. Branchial cleft and pouch anomalies in childhood: a report of 50 surgical cases. *J Endocrinol Invest*. 2016; 39(5):529-35.

ARCH DIS CHILD. 2021 JAN 22: ARCH DIS CHILD-2020-320217.

### **Incidencia y mortalidad global de la sepsis neonatal: una revisión sistemática y un metanálisis**

Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis

Fleischmann C, Reichert F, Cassin A, Horner R, et al.

#### **Resumen**

**Antecedentes.** Los recién nacidos tienen un riesgo mayor de sepsis, pero los datos sobre la incidencia de sepsis neonatal son escasos. Nuestro objetivo fue evaluar la incidencia y la mortalidad de la sepsis neonatal en todo el mundo.

**Métodos.** Realizamos una revisión sistemática y un metanálisis. Se realizaron búsquedas en 13 bases de datos para el período de enero de 1979 a mayo de 2019, actualizando la búsqueda de una revisión sistemática anterior y extendiéndola para aumentar la entrada de datos de países de ingresos bajos y medianos. Se incluyeron estudios sobre la incidencia de sepsis neonatal al nivel de la población que utilizaron una definición de sepsis clínica, como la definición del consenso de 2005, o códigos relevantes de la Clasificación Internacional de Enfermedades. Realizamos un metanálisis de efectos aleatorios sobre la incidencia y la mortalidad de la sepsis neonatal, estratificado según la aparición de la sepsis, el peso al nacer, la prematuridad, el entorno del estudio, la región de la OMS y el nivel de ingresos del Banco Mundial.

**Resultados.** La búsqueda arrojó 4737 publicaciones, de las cuales se incluyeron 26. Representaron 2 797 879 nacidos vivos y 29 608 casos de sepsis en 14 países, la mayoría de los cuales eran países de ingresos medios. El estimador de efectos aleatorios para la incidencia de sepsis neonatal en el período del tiempo general, fue de 2824 (IC del 95%: 1892 a 4194) casos por 100 000 nacidos vivos, de los cuales fallecieron el 17,6 % (IC del 95 %: 10,3 % a 28,6 %). En la última década (2009-2018), la incidencia fue de 3930 (IC del 95 %: 1937 a 7812) por 100 000 nacidos vivos, según cuatro estudios de países de ingresos bajos y medianos. En el marco temporal, la incidencia y la mortalidad estimadas fueron más elevadas en los casos de sepsis neonatal de aparición temprana que en los de aparición tardía. Hubo heterogeneidad sustancial entre los estudios en todos los análisis. Los estudios tuvieron un riesgo de sesgo de moderado a alto.

**Conclusión.** La sepsis neonatal es común

y, a menudo, fatal. Su incidencia sigue siendo desconocida en la mayoría de los países y los estudios existentes muestran una marcada heterogeneidad, lo que indica la necesidad de aumentar el número de estudios epidemiológicos, armonizar las definiciones de sepsis neonatal, y mejorar la calidad de la investigación en este campo. Esto puede ayudar a diseñar e implementar intervenciones específicas, que se necesitan con urgencia para reducir la alta incidencia de sepsis neonatal en todo el mundo.

#### **Comentario**

*Este estudio es sumamente interesante, ya que fueron evaluando los porcentajes de mortalidad, relacionada con la sepsis bacteriana, en recién nacidos de 14 países. Lo importante, es que mayormente evaluaron a los países, con el fin de actualizar la búsqueda de una revisión sistemática anterior y ampliaron el estudio en ocho años más, principalmente en países de ingresos bajos y medianos, para poder aumentar los datos. En estos países tenían una mayor cantidad de población de bajo nivel socioeconómico, con una disminución del acceso social.*

*Muchas veces las infecciones ocurren como consecuencia de una infección amniótica en la madre, que mayormente se asocia con la ruptura prolongada de membranas. También se ha comprobado, que las condiciones desfavorables en el trabajo durante el embarazo se suelen correlacionar más frecuentemente con la prematuridad y las infecciones en recién nacidos. Además, se han observado varios signos clínicos de infección en las madres de las clases sociales más bajas.*

*Entre los diversos aspectos en este estudio, nos muestra algo importante. La mayor frecuencia de la infección en neonatos se dio como sepsis temprana (primeras 72 horas). Esto no es lo que ocurre, porque habitualmente, está presente la sepsis tardía, que es mucho más frecuente en recién nacidos de madres sin antecedentes de infecciones.*

José M. Ceriani Cernadas  
Editor en Jefe

#### **REFERENCIAS**

- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):223–30.
- Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2010;125(4):e736-40.
- Mukherjee A, Davidson L, Anguava L, Duffy DA, Kennea N. NICE neonatal early onset sepsis guidance: greater consistency, but more investigations, and greater length of stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):F248-9.

PEDIATR PULMONOL. 2021 JAN;56(1):113-119.

## Comparación entre dos estrategias de pesquisa neonatal para fibrosis quística en Argentina: TIR/TIR versus TIR/PAP

Comparison between two newborn screening strategies for cystic fibrosis in Argentina: IRT/IRT versus IRT/PAP

Teper A, Smithuis F, Rodríguez V, Salvaggio O, et al.

### Resumen

**Introducción.** Los beneficios de la detección precoz de la fibrosis quística (FQ) mediante la pesquisa neonatal ha llevado a la diseminación de estos programas. Desde 2002, se ha usado la estrategia de pesquisa en dos pasos de la tripsina inmunorreactiva (TIR/TIR) como método en todas las maternidades de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Sin embargo, nuevas estrategias de pesquisa podrían ser más eficientes. El objetivo de este estudio fue comparar en forma prospectiva dos estrategias de pesquisa de FQ: TIR/TIR y TIR/PAP (proteína asociada a la pancreatitis).

**Métodos.** Se desarrolló un estudio prospectivo durante dos años. Se midió TIR en muestras de sangre seca tomadas a las 48-72 h del nacimiento. Cuando el valor de TIR fue anormal, se determinó la PAP y se programó una segunda visita para obtener otra muestra de TIR antes de los 25 días de vida. Los recién nacidos con pesquisa positiva fueron derivados para confirmar el diagnóstico con test del sudor.

**Resultados.** Hubo 69 827 nacimientos en la Ciudad de Buenos Aires durante el periodo del estudio; 918 (1,31 %) tuvieron una TIR anormal. Un total de 207 niños (22,5 %) no vinieron al segundo control de TIR pero solamente dos PAP (0,2 %) no se realizaron. Los niños con TIR/TIR tuvieron más probabilidades de ser derivados para realizar un test del sudor con respecto a TIR/PAP (*odds ratio* 2,3 [IC 95 % 1,8-2,9],  $p < 0,001$ ). La sensibilidad y especificidad fueron del 80 % y del 100 % para TIR/TIR, y del 86,5 % y del 82,6 % para TIR/PAP.

**Conclusión.** La estrategia TIR/PAP tiene más sensibilidad que la estrategia TIR/TIR y tiene especificidad similar: se evita la segunda visita y realizar una prueba del sudor innecesaria, y se reduce la pérdida de seguimiento en nuestra población.

### Comentario

En los últimos diez años hemos asistido a un formidable cambio en la historia de la fibrosis quística (FQ) con el advenimiento de las terapias moduladoras que corrigen el defecto básico de la enfermedad, la disfunción del canal de cloro, y mejoran diversos parámetros (respiratorios, nutricional, etc.) en este grupo de pacientes. Para ello es de vital importancia realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad a fin de comenzar el tratamiento y seguimiento en forma oportuna para disminuir la posibilidad de daño. La edad de diagnóstico ha mejorado considerablemente en gran parte debido a las estrategias de pesquisa neonatal (PN) de la enfermedad y cada vez menos pacientes son diagnosticados debido a la presencia de síntomas; diversos registros demuestran que hoy en día más de 2/3 de los diagnósticos son sugeridos a partir de la PN en lactantes asintomáticos.<sup>1</sup> El efecto beneficioso de la PN ha sido demostrado en diversos estudios.<sup>2</sup> Todas las distintas estrategias de pesquisa en el mundo utilizan inicialmente la medición de la tripsina inmunorreactiva (TIR), seguida de diferentes marcadores como la repetición de su medición en una segunda muestra (TIR/TIR), el análisis de mutaciones del gen o su secuenciación o la medición de la proteína asociada a pancreatitis (PAP) en la misma muestra (TIR-PAP), cada una con sus ventajas y desventajas. En nuestro país la estrategia TIR/TIR es la más ampliamente utilizada, pero requiere la repetición de una segunda muestra cuando la primera evidencia resultados elevados.

El grupo de FQ del Hospital Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires ha reportado por primera vez la comparación de las estrategias TIR-PAP con TIR/TIR y encontró una mayor sensibilidad en la primera, la eliminación de la necesidad de una nueva visita para la obtención de la segunda muestra (a la que alrededor de un 20 % de los niños no concurren) y una reducción en los pacientes referidos para confirmar el diagnóstico con la prueba de sudor. Si bien el número de pacientes confirmados fue bajo y el valor predictivo positivo fue menor que en otros países,<sup>3</sup> el estudio aporta información local importante a ser tomada en cuenta a la hora de desarrollar políticas de salud pública para todo el país.

Dr. Fernando Rentería

Jefe del Servicio de Neumonología  
Hospital Sor Ludovica de La Plata

Director del Centro Provincial de Fibrosis Quística

### REFERENCIAS

1. 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.

2. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(8):653-61.
3. Sarles J, Giorgi R, Berthézène P, Munck A, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: comparing the performances of IRT/DNA and IRT/PAP. *J Cyst Fibros.* 2014;13(4):384-90.

---

J PEDIATR ADOLESC GYNECOL. 2018 Jun; 31(3):225-231.

---

### Interpretación de los hallazgos médicos en niños con sospecha de abuso sexual: actualización de 2018

Interpretation of medical findings in suspected child sexual abuse: An update for 2018

Adams JA, Farst KJ and Kellogg ND.

#### Resumen

La mayoría de los niños abusados sexualmente no tienen signos de lesiones genitales o anales, especialmente cuando no son examinados en forma cuidadosa. Un estudio reciente informó que solo el 2,2 % (26/1160) de las niñas abusadas sexualmente examinadas sin precisión tenían hallazgos físicos diagnósticos mientras que, en las examinadas con precisión, la prevalencia de lesiones fue del 21,4 % (73/340). Es importante que los profesionales de la salud que examinan niños que pueden haber sido abusados sexualmente, puedan reconocer e interpretar cualquier signo físico o resultado de laboratorio que se encuentre.

En esta revisión, se resumen nuevos datos y recomendaciones relacionados con la documentación de los exámenes médicos, las pruebas de infecciones de transmisión sexual, la interpretación de las lesiones causadas por el papilomavirus humano y el virus herpes simplex en los niños, y la interpretación de los hallazgos del examen físico.

Se presenta una tabla con las actualizaciones sobre la interpretación de los hallazgos médicos y se discuten las razones de los cambios.

#### SÍNTESIS

A pesar de que la mayoría de los abusos sexuales infanto-juveniles (ASIJ) cursan sin lesiones a nivel ano-genital, una evaluación realizada por un examinador entrenado, en el

momento agudo, aumentaría la prevalencia de hallazgos diagnósticos. En esta revisión se discuten los siguientes puntos:

- **Documentación del examen físico:** se debe obtener y preservar imágenes de *alta resolución*. Las grabaciones de vídeo permitirían una mejor evaluación que la fotografía, aunque estas últimas pueden ser útiles para la evaluación por profesionales más experimentados y tener fines docentes.
- **Pruebas para detectar infecciones de transmisión sexual (ITS):** no deberán realizarse en forma rutinaria en secreción genital u otras en los niños prepúberes con sospecha de ASIJ. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) en vagina para *N. gonorrhoea* y orina para *Chlamydia trachomatis* podrían reemplazar el cultivo vaginal. Se recomienda que estas muestras sean confirmadas por otra técnica, lo cual no es necesario en adolescentes. Existiría un potencial beneficio de realizar la toma de muestra de región anal u oral, incluso en ausencia de signo-sintomatología. El uso de NAAT para *Trichomonas vaginalis* en el ASIJ es limitado.
- **Interpretación de los hallazgos en el examen físico y los estudios complementarios, así como las implicancias de los mismos:** se actualiza una tabla con 3 categorías: hallazgos en el examen físico, infecciones y hallazgos diagnósticos de abuso sexual.
  - Dentro de las *infecciones que pueden o no haber sido por contacto sexual*, se describen el molusco contagioso –que previamente no se consideraba por posible contacto sexual–, las lesiones por virus del papiloma humano (VPH) –cuyo valor forense por NAAT es cuestionable por su alta prevalencia previa al debut sexual– y el herpes simple –cuya tipificación o testeo serológico no serían métodos para determinar el modo de transmisión u origen de la infección–.
  - Se agrega en esta categoría la mutilación genital femenina.
  - Se aclara que las hendiduras himeneales completas por debajo de las horas 3 y 9 del labio posterior, representan el único hallazgo residual causado por trauma y/o contacto sexual. En cambio, las hendiduras completas ubicadas en las horas 3 y 9 en punto y las profundas del borde posterior del himen, no han logrado consenso de expertos respecto a su significancia.



## COMENTARIO

*A pesar de lo mucho que se ha publicado sobre ASIJ, este tema aún hoy continúa en revisión. Es por esto que los profesionales de la salud abocados a la asistencia de personas que han sido o podrían haber sido abusados, deberían mantenerse actualizados. Este artículo resulta de interés ya que plantea cambios en relación a las clasificaciones previas de las interpretaciones de los hallazgos en el examen físico o de laboratorio. Se presenta un listado amplio y descriptivo de variantes normales, hallazgos que pueden ser confundidos con abuso, otros secundarios a traumatismos (de origen sexual o no) y aquellos para los cuales no hay consenso de expertos. Es esencial conocerla y consultarla, ya que ésta permitiría tomar conductas. Un examen físico minucioso y su documentación pueden servir como evidencia médico legal. Sin embargo, **incluso cuando no hubiera lesiones, el relato del abuso por parte del niño debe ser jerarquizado.***

*El significado de las distintas ITS se ha ido modificando: el HPV en mayores de 2 años era de mayor sospecha de contacto sexual y ahora es hasta los 5 años. Por otro lado, el molusco, la Chlamydia tracheomatis y la Trichomonas han sido colocadas en secciones de mayor sospecha de contacto sexual.*

*El conocimiento de esta revisión, su aplicación para la documentación de los hallazgos, así como la utilización para la interpretación de los mismos en la práctica cotidiana, son herramientas claves que permitirían mejorar la calidad de atención en situaciones de posible ASIJ.*

Dra. Cecilia Zunana

Médica especialista en Ginecología Infante juvenil  
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

## REFERENCIAS

- Amin A, MacMillan H, Garcia-Moreno C. Responding to children and adolescents who have been sexually abused: WHO recommendations. *Paediatr Int Child Health*. 2018;38(2):85–6.
- Pomeranz ES. Child abuse and conditions that mimic it. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(6):1135-50.
- Berlinerblau V, Nino M, Viola S. Guía de buenas prácticas para el abordaje de niños/as adolescentes víctimas o testigos de abuso sexual y otros delitos. Protección de sus derechos, acceso a la justicia y obtención de pruebas válidas para el proceso. Buenos Aires: UNICEF; 2013. [Consulta: 5 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.unicef.org/argentina/informes/buenas-pr%C3%A1cticas-para-ni%C3%B1os-v%C3%ADctimas>
- Vrolijk-Bosschaert TF, Brilleslijper-Kater SN, Benninga MA, Lindauer RJL, Teeuw AH. Clinical practice: recognizing child sexual abuse-what makes it so difficult?. *Eur J Pediatr*. 2018;177(9):1343-50.
- Kellogg N, American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect. The evaluation of sexual abuse in children. *Pediatrics*. 2005;116(2):506–12.

## Archivos hace 75 años

### PERICARDITIS PURULENTA TRATADA CON PENICILINA. OBSERVACION DE UNA NIÑA DE DOS MESES DE EDAD \*

POR LOS

DRES. J. P. GARRAHAN, G. F. THOMAS y J. A. CAPRILE

El 30 de abril de 1945 ingresa al Servicio de Lactantes del Instituto en que actuamos, una niña de dos meses de edad (Historia N° 21.752), nacida a término con 4.100 g. de peso y criada por su madre. Sin antecedentes de importancia, una semana antes se había enfermado con fiebre y catarro de vías aéreas superiores, que en los últimos días habíase agravado, motivo por el cual se la traía para internar. Fué tratada primero con sulfadiazina a dosis insuficientes. Al agravarse, se le suministró sulfamerazina 0,12 g. cada 5 horas. Con esta terapéutica la fiebre desapareció, pero la niña se mantuvo muy postrada, disneica y cianótica. El médico que la trataba encontró respiración brónquica en el vértice pulmonar derecho.

Al ser examinada se comprueba lo siguiente:

Adelgazamiento, disnea, cianosis peribucal, mirada indiferente y vaga.

Submatitez en la mitad inferior de la cara posterior del hemitórax izquierdo. En la misma zona se ausculta respiración brónquica con broncofonía.

Hay taquicardia. El latido de la punta no se ve ni se palpa. La matidez absoluta está aumentada. Los ruidos cardíacos se perciben como alejados.

El abdomen excursiona con los movimientos respiratorios. Es globuloso y depresible. El hígado se palpa indoloro, a nivel de la cresta iliaca.

La telerradiografía muestra una sombra cardíaca enormemente agrandada y globulosa —“en botellón”— con ángulo cardiohepático agudo y éstasis pulmonar. La relación cardiorácica era de 76 % (Fig. 1).

Se diagnostica derrame pericárdico. El electrocardiograma revela una sobre elevación del segmento ST en la primera y segunda derivación, con ondas T aplanadas (Fig. 2).

La punción del pericardio, realizada por vía epigástrica, permite extraer 30 c.c. de líquido purulento, con abundante cantidad de estafilococos y escasos estreptococos de cadena corta. Se inyectan en la cavidad cardíaca, 1,7 gr. de cibazol soluble y se administran 10.000 unidades de penicilina, por vía intramuscular, cada 4 horas. La niña succiona mejor y la disnea y la cianosis son menos intensas. La telerradiografía efectuada inmediatamente después no muestra diferencias con la anterior.

Al día siguiente el hígado se mantiene a tres traveses de dedo del reborde costal. Se decide hacer una nueva punción; esta vez se sacan 75 c.c. de pus achocolatado y grumoso, necesiándose inyectar para ello 20 c.c. de suero fisiológico; para evitar adherencias se inyectan 20 c.c. de aire, en la cavidad pericárdica. La telerradiografía evidencia el saco pericárdico distendido, por el

\* Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría en la sesión del 14 de agosto de 1945.

aire inyectado, y una sombra cardíaca pequeña. D. T. C = 49 m.; antes 84, y R. C. T. 45 % (Fig. 3).

Como el estudio radiológico seriado revela que el líquido se sigue acu-

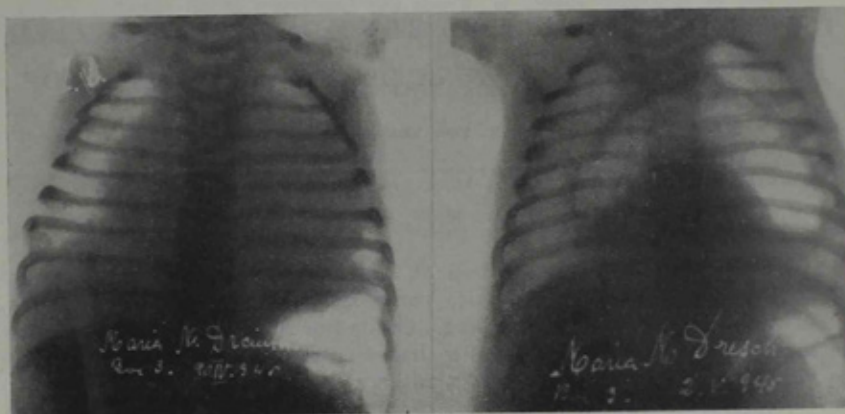


Fig. 1

Fig. 3

mulando en la cavidad pericárdica, se hacen tres nuevas punciones con intervalos de dos o tres días. El pus extraído en cantidades de 25 a 50 c.c., es cada vez menos espeso y sólo revela gérmenes luego de permanecer en los medios de cultivo. En la primera y segunda punción se introducen en el



Fig. 2

pericardio 6.000 unidades de penicilina —en 6 c.c. de suero fisiológico— y en la segunda, además 10 c.c. de aire.

Los electrocardiogramas sacados inmediatamente después de efectuadas

las punciones pericárdicas, no revelan modificaciones de las alteraciones iniciales. Uno, efectuado a los doce días, muestra una tendencia a la sobrecarga de trabajo de ventrículo derecho (desnivel ligero, negativo de ST2 y ST3), alteración que se mantuvo durante toda la evolución del proceso (Fig. 4).

Mientras permaneció en la sala sólo se registraron unas décimas de temperatura, y la curva de peso se mantuvo estacionaria con ligeras oscilaciones. Hubo tendencia al vómito.

A las tres semanas de su ingreso, se empieza a dilatar el vientre y la tensión de éste dificulta la respiración y la alimentación. El Prostigmin y los enemas clorurados no modifican el cuadro. Una semana después, a pesar de no haber signos de derrame peritoneal, se practica una punción que permite extraer 300 c.c. de líquido citrino, ámbar opalescente, con 4 gr.

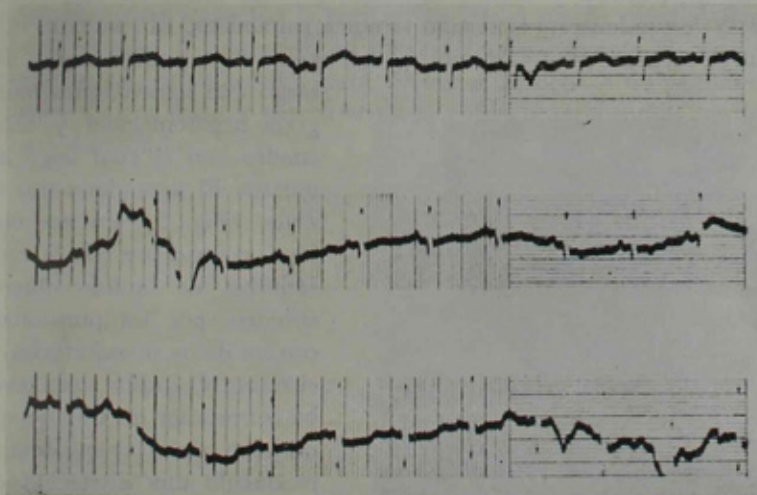


Fig. 4

por mil de proteínas, Rivalta positiva +, abundante cantidad de linfocitos y sin encontrar gérmenes al examen directo.

El estado de la niña empeora y fallece a los pocos días.

Interesa destacar, con motivo de este caso, el valor del conjunto de los siguientes signos clínicos: *cianosis, alejamiento de los ruidos cardíacos y agrandamiento del hígado*. Justipreciando debidamente dichos signos se evita el diagnóstico erróneo de proceso broncopulmonar, que no rara vez se establece en casos como el que nos ocupa, por el hecho de descubrirse signos pulmonares (tributarios de la pericarditis). Consideramos que de tales signos, la cianosis desproporcionada para el proceso respiratorio que afecta al niño, es el más valioso, cosa sobre la cual insistiera mucho Centeno. Pues la atenuación de los ruidos cardíacos no siempre es neta en los casos de pericarditis; y en cuanto a la hepatomegalia, es ella debida a múltiples causas en el lactante.

Poca proyección práctica tenía antes el diagnóstico de pericarditis purulenta en el lactante, dado que la evolución fatal era la regla; pericarditis purulenta que constituía frecuentemente hallazgo de autopsia. Pero no ocurre lo mismo hoy día: puede decirse, sin ser muy optimista y crédulo, que las sulfamidas y los antibióticos actuales, o por descubrirse, han de modificar el pronóstico de la pericarditis purulenta del niño de pecho. Nuestro caso es, en cierto modo, semiprueba anunciadora de lo que acabamos de afirmar.

Hemos empleado la penicilinoterapia de acuerdo a lo aconsejado por Herrell (Herrell W. E. *Penicillin and other antibiotics agents*. Ed. Saunders, 1945): 6.000 unidades en 6 c.c. de suero fisiológico (repetidas por vía intrapericárdica y 10.000 unidades por vía intramuscular, cada 4 horas. Y le suministramos al niño también sulfamidas. El resultado inmediato fué sorprendente: llegamos a creer que la niña pudiera curar. Pero

luego ésta agravó, presentando gran hepatomegalia y ascitis, cuadro con el cual llegó a la muerte. El agrandamiento cardíaco (Fig. 5), en esa etapa final, coincidente con la escasa cantidad de líquido obtenido entonces por las punciones y con los datos auscultatorios y el electrocardiograma, que revelaba sobrecarga de trabajo, permitieron establecer que se había producido una dilatación cardíaca inmodificable.

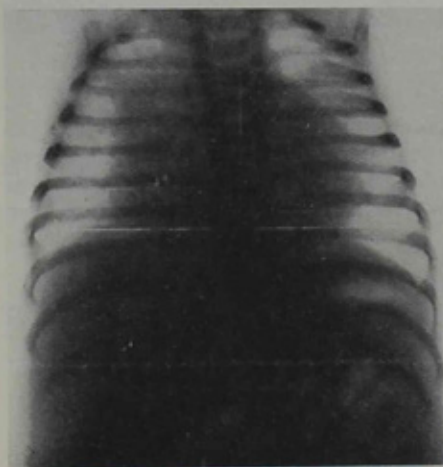


Fig. 5

El niño fué retirado del hospital sin que se le pudiera autopsiar. Hubiera sido interesante determinar si en el pe-

ricardio se habían producido adherencias, o por evolución espontánea del proceso o por irritación medicamentosa.

Cabe pensar que pudiera resultar más seguro y eficaz el tratamiento general con antibióticos y sulfamidas, sin inyección intrapericárdica, evacuando el pus e inyectando aire.

De cualquier modo, nuestro caso, interesante por la edad y el resultado inmediato obtenido, llama la atención sobre lo relativo al diagnóstico precoz de la pericarditis purulenta del lactante. Se arribará con exactitud a este diagnóstico, si apenas sospechado el proceso, por sus síntomas y de acuerdo a lo dicho más arriba se procede a obtener una radiografía y luego si ésta establece dudas se realiza la punción del pericardio.

Al juzgar la radiografía, debe considerarse, como lo ha destacado

Kreutzer entre nosotros (Agrandamiento de la silueta cardíaca en el lactante. Kreutzer R. y Visillac V. O., "Arch. Arg. de Pediatría", 1942, 17:360), que la imagen del derrame pericárdico es a veces similar a las de las cardiomegalias —tal como ocurrió en nuestro caso— noción esta poco difundida aún. Tan es así, que no se mencionan los derrames pericárdicos en la detallada clasificación de las causas del agrandamiento de la silueta cardíaca en el lactante y niños de corta edad, establecida por Kugel, sobre lo cual —con justa razón— llama la atención Kreutzer.

Esto además destaca por fin, el indudable valor diagnóstico del electrocardiograma.

Para terminar, nos parece justificado y de utilidad, volver a poner de relieve la importancia de los síntomas —arriba comentados— que le permiten al médico sospechar la pericarditis por el simple examen clínico. Porque si no sabe él valorarlos, no iniciará tempranamente la búsqueda radiográfica, cosa indispensable para decidir si se debe o no punzarse el pericardio, y para realizar precozmente la enérgica terapéutica con antibióticos y sulfamidas.

## Los límites del diseño de la muestra de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS)

*Sr. Editor:*

Escribo en mi condición y experiencia de haber coordinado el Área de Nutrición de la Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia del Ministerio de Salud de la Nación, de haber sido coordinador médico de la primera Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) realizada en 2004-2005 y de haber administrado de hecho la documentación y bases de la encuesta hasta fin de 2017.

Me motiva esta comunicación la importancia que le asigno a la veracidad para el avance de la ciencia y que se refleja en la necesidad de que se puedan comentar, criticar y cuestionar las publicaciones realizadas por otros, como es práctica de *Archivos Argentinos de Pediatría* en esta sección de *Cartas al Editor*.

Esta situación se produce con el artículo original **Índice de desarrollo psicomotor en menores de seis años en las provincias argentinas** por la irrelevante interpretación de los alcances y límites de la muestra de la ENNyS, al usar datos regionales como atributos provinciales. Si bien el artículo fue publicado en 2018 y han pasado casi 15 años de la encuesta, considero muy pertinentes las observaciones siguientes en términos de la significancia de lo antes señalado y de la validez y vigencia de la información bibliográfica. Además, con posterioridad en una *Carta al Editor* los mismos autores principales resaltan la disponibilidad de resultados provinciales.

La ENNyS fue una encuesta transversal con un diseño muestral probabilístico, multietápico, que involucró la selección de localidades, radios censales y, en la última etapa, la selección de muestras independientes (niños de 6 a 23 meses de edad, niños de 2 a 5 años, mujeres de 10 a 49 años, y mujeres embarazadas) con representatividad provincial, regional y nacional, según grupos etarios y áreas temáticas. Una de las áreas temáticas fue la de desarrollo del niño utilizando para ello algunas pautas de la PRUNAPE. El área temática del desarrollo psicomotor del niño tuvo representatividad exclusivamente regional y no provincial, por decisión en el diseño de la muestra.

Las pautas seleccionadas para la ENNyS se acordaron con el Servicio de Crecimiento y Desarrollo del Hospital Nacional de Pediatría

“Prof. Dr. Juan P. Garrahan” para que fueran aquéllas acordes al grupo etario, que fueran menos operador-dependiente y que requirieran menos entrenamiento de los futuros encuestadores (nutricionistas). Esas pautas fueron Mamá-papá específico, Come solo, Control de esfínteres diurno, Prensión pinza superior, Palabra frase, Frases completas, Camina solo, Copia cruz, Reconoce 3 colores y Camina talón-punta.

Entonces tomando como base esta información de la ENNyS los autores se propusieron estimar el índice de desarrollo psicomotor (ID) y enunciaron que el objetivo fue “describir los resultados obtenidos de este ID por provincia y a nivel nacional...”.

Con la muestra regional es imposible hacer estimación provincial. El diseño muestral fue realizado mediante una cuota fija de casos para cada última etapa del muestreo, es decir, no hubo autoponderación, por lo que los valores obtenidos de las diferentes variables deben ser ponderados para que los resultados sean expandidos a la población y representativos de ella. Atribuir a la provincia datos muestreados de su región desvirtúa todo el proceso analítico posterior. En consecuencia, no son válidas metodológicamente las *Tablas 2 y 3* del trabajo en cuestión.

Por otra parte, en la ENNyS no se relevaron las pautas sonrisa social, busca con la mirada a la madre, sostén cefálico, busca objeto, combina palabras y dibuja persona 6 partes como se mencionan en el artículo, aunque esto puede ser un error en la redacción.

Al no ser metodológicamente posible atribuir a las provincias atributos que son regionales tampoco es posible la asociación que se realiza entre ID y mortalidad infantil a nivel provincial.

No hay duda de la excelente propuesta metodológica de usar los resultados de las pruebas PRUNAPE para resumir un indicador poblacional de desarrollo psicomotor del niño como fue originalmente propuesto por los autores principales y que podría realizarse con muestras regionales de la ENNyS.

*Dr. Enrique O. Abeyá Gilardon*

## REFERENCIAS

1. Lejarraga H, Kelmansky D, Masautis A, et al. Índice de desarrollo psicomotor en menores de seis años en las provincias argentinas. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):e251-6.
2. Lejarraga H, Kelmansky D, Pascucci M, Salamanco G. Herramientas y conocimientos en desarrollo infantil. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(6):e706-7.

3. Lejarraga H, Krupitzky S, Kelmansky D, et al. Edad de cumplimiento de pautas de desarrollo en niños argentinos menores de seis años argentinos. *Arch Argent Pediatr*. 1996;94(6):355-67.
4. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de Resultados 2007. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2007. [Consulta: 29 de enero de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-documento-de-resultados-2007>.
5. Lejarraga H, Kelmansky D, Passucci M, et al. Evaluación del desarrollo psicomotor del niño en grupos de población como indicador positivo de salud. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(1):23-9.

### En respuesta

#### Indicadores positivos de salud infantil

Sr. Director:

Agradecemos al autor de la carta referida a nuestro trabajo Lejarraga H, Kelmansky DM, Masautis A, Nunes F. **Índice de desarrollo psicomotor en menores de seis años de todas las provincias argentinas**. *Archivos Argentinos de Pediatría* 2018;116(2),e251-e256. Nos place saber que haya considerado importante analizar los alcances de nuestro índice de desarrollo preparado y publicado hace más de dos años. Valoramos además que el autor describa nuestra propuesta como una “*excelente propuesta metodológica*”. En ese momento, y una vez creado, tal como ocurre con todo indicador nuevo, se hizo necesario utilizarlo con alguna muestra que no fuera la muestra con la cual el indicador fue preparado. Cuando tuvimos acceso a la base de datos de la ENNyS (que contenía los resultados individuales de las pautas de desarrollo que nosotros habíamos sugerido incorporar en su momento, en 2004), resultó apropiado estudiar el índice de desarrollo a toda la muestra en su conjunto y en los niños de cada provincia, independientemente de su representatividad. Tal como ocurre cuando se dispone de un indicador nuevo, es muy importante investigar las relaciones entre dicho indicador y otros indicadores sociales y de salud ya consagrados. A estos fines, utilizando las pautas registradas en la ENNYS se calcularon los ID en los niños de cada provincia, y se exploró su relación con indicadores económicos y de salud. Los coeficientes de correlación obtenidos fueron extremadamente altos, esto permite inferir una sólida relación entre la salud de los niños (mortalidad infantil, MI) en las provincias y el PBI de las mismas por un lado, y el desarrollo psicomotor de los niños seleccionados por el otro. Esta relación

está presente en nuestro estudio más allá de toda consideración sobre representatividad. Este hallazgo, lejos de invalidar los resultados, debería interesar sobremanera a los lectores, y reforzar la idea que 1) el desarrollo de niños de las provincias es desigual y 2) comparte variables ambientales asociadas a la mortalidad infantil y el PBI de cada provincia. Estos coeficientes de correlación tan altos (- 0,82 con MI y 0,71 con PBI); deben considerarse una nueva evidencia de la interacción entre salud, nivel socioeconómico y desarrollo infantil, expresando así inequidades en un área nunca explorada de esta manera. Habría sido interesante poder incorporar las pautas evaluadas a la encuesta del 2018 con mayor representatividad provincial pero, a diferencia de lo que ocurrió en 2004, para esta última encuesta del 2018, hecha por otras autoridades, no fuimos consultados.

Atentamente.

Dr. Horacio Lejarraga<sup>1</sup>  
Dra. Diana Kelmansky<sup>2</sup>  
Lic. Alicia Masautis<sup>3</sup>

1. Profesor Honorario de la Universidad de Buenos Aires (UBA).
2. Instituto de Cálculo, Universidad de Buenos Aires (UBA).
3. Ministerio de Educación.

#### La práctica del porteo y la importancia de conocer e informar las pautas de seguridad

Estimado Editor:

En referencia al artículo: “La práctica del porteo y sus peligros inadvertidos” consideramos importante aclarar que el porteo de bebés y niños es una actividad ancestral y no puede ser considerada una moda. Como toda actividad, debe ser realizada con responsabilidad, para lo cual se hace un análisis ergonómico de la tarea en lo que se conoce como porteo ergonómico.

El porteo ergonómico no es un mero sistema de transporte. Su práctica regular redundaría en un bienestar global de la diada bebé-cuidador que impacta a corto y largo plazo en la salud integral.<sup>1</sup> Además, el porteo ergonómico, correctamente practicado, no solo garantiza la seguridad, sino que posee múltiples beneficios tanto para el infante como para la persona adulta.<sup>2</sup>

Es necesario distinguir, en primera medida, entre el porteo ergonómico vertical y una verticalización forzada de la columna del bebé. Hay distintos tipos de portabebés y estos deberían



ser utilizados correctamente. Un portabebé ergonómico que permite la posición vertical tiene en cuenta: que el dispositivo se adapte al cuerpo y tamaño del bebé; que sus muslos estén elevados y sostenidos; que la columna del bebé mantenga una forma levemente curva; que su pelvis se encuentre basculada en retroversión, que se respete la abducción de sus caderas y que la tensión de la tela mantenga esta postura a una altura óptima para que la cabeza del bebé esté libre de tela y visible para la persona adulta. Esta posición no solamente es segura, sino que es protectora, acompaña el neurodesarrollo y puede ser modificada por la diada en relación al crecimiento y desarrollo neuromuscular y social del bebé. El porteo bien practicado no se relaciona con “atar” al bebé o limitar sus movimientos.

La macrocefalia relativa del recién nacido no es un impedimento, ya que la cabeza descansa sobre la persona adulta o recibe el sostén adecuado por parte del portabebé, de manera de no exigir al cuello e impedir que el mentón recaiga sobre el esternón. La asfixia postural es una realidad y la mayoría de las muertes ocurren en posturas horizontales o ante la falta de atención permanente de la persona adulta. Por ende, las recomendaciones realizadas en el artículo se contradicen con la información suministrada.

La sugerencia de contacto permanente con el cuerpo de la persona adulta en los primeros meses (y aún más en prematuridad o cuidados críticos) se sustentan de evidencia científica recogida por el Método Madre Canguro durante décadas.<sup>3</sup> El patrón de apego seguro, aquel que se desarrolla entre cuidadores y bebés donde la relación es de responsividad, proximidad y disponibilidad, se asocia con una exploración activa por parte del niño. El porteo se posiciona como una herramienta de apoyo para lograrlo. “El tacto y el contacto suave y el olor de la piel, el calor, el movimiento rítmico del cuerpo” se posicionan en lugar primordial para la constitución de este tipo de vínculo, según Mirtha Chokler.<sup>4</sup> Todos estos estímulos se encuentran presentes en el acto de portear.

Países vecinos como Chile entregan gratuitamente portabebés cuyo uso se recomienda a partir del mes de vida.<sup>5</sup> Canadá, por ejemplo, resume sus pautas de seguridad en la práctica vertical del porteo, con vías aéreas despejadas, abiertas, la cara del bebé visible, sostén adecuado y atención permanente. No hay razón para creer que en Argentina no podamos llegar a

normas de consenso de seguridad basadas en evidencia científica correctamente interpretada para prevenir el riesgo (estadísticamente mínimo) asociado al porteo. La clave no es restringir el porteo, sino capacitar a los profesionales para que informen a las familias sobre el porteo ergonómico: seguro y respetuoso.

Sabrina S. Critzmann<sup>a</sup>

sabrina.critzmann@gmail.com

María P. Piccirilli<sup>b</sup>

dra.mpiapiccirilli@gmail.com

Noelia Schulz<sup>c</sup>

info@crianzaenbrazos.com.ar

María F. Iroumé<sup>d</sup>

mfiroume@gmail.com

María P. Galo<sup>e</sup>

lic.mpgalo@gmail.com

- a. Médica pediatra. Puericultora. Consultora en Porteo Ergonómico por la Escuela Crianza en Brazos. Educadora de Masaje Infantil. Docente. Codirectora de Jacarandá Salud y de la Escuela Argentina de BLW.
- b. Becaria Postdoctoral CONICET, Grupo de Cosmología - Facultad de Ciencias Astronómicas y Geofísicas UNLP. Docente en la Universidad Nacional de La Plata. Consultora en Porteo Ergonómico por la Escuela Crianza en Brazos. Integrante del equipo interdisciplinario Red Perinatal La Plata.
- c. Asesora de porteo certificada en políticas públicas en primera infancia. Docente y formadora. Investigadora UBACyT. Codirectora de la primera escuela de porteo de Argentina, Crianza en Brazos, y Presidenta de Asociación Civil Red de Crianza.
- d. Terapeuta Ocupacional, Estimuladora Temprana, Consultora en Porteo Ergonómico por la Escuela Crianza en Brazos. Formada en Integración Sensorial, Universidad del Sur de California. Docente en Escuela Crianza en Brazos, Escuela Argentina de BLW, Instituto Uruguayo de Lactancia Materna y en la Carrera de Puericultura en la Escuela de Formación Profesional PyC.
- e. Kinesióloga Fisiatra especialista en pediatría y neonatología. Terapeuta NTD Bobath, estimuladora temprana y consultora de porteo ergonómico. Certificación en el Método de las Cadenas Fisiológicas de Busquet (en curso).

## REFERENCIAS

1. Williams LR. The impact of infant carrying on adolescent mother–infant interactions during the still-face task. *Inf Child Dev.* 2020; 29(3):e2169.
2. López Acuña ES, Salmerón Ruiz MA. El porteo ergonómico. *Pediatr Integral.* 2014; 18(10): 774-80.
3. Organización Mundial de la Salud. Departamento de Salud reproductiva e Investigaciones conexas. Método madre canguro: guía práctica, 2004. [Acceso: 13 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/9241590351/es/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9241590351/es/)
4. Chokler M. Los organizadores del desarrollo psicomotor: del mecanismo a la psicomotricidad operativa. 1° ed. 4ta reimpr. Buenos Aires: Cinco; 2005.

5. Chile. Ministerio de Desarrollo Social. Sistema de Promoción y Protección Social. Programa Chile Crece Contigo. Porteo y uso del portabebé. 2015. [Acceso: 13 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.crececontigo.gob.cl/wp-content/uploads/2015/11/porteo-y-uso-del-portabebé.pdf>

### En respuesta

#### La práctica del porteo y sus peligros inadvertidos

##### Estimado Editor:

Es grato para los autores y muy útil para el colectivo pediátrico recibir esta carta en respuesta a nuestro comentario publicado en la edición de febrero de *Archivos Argentinos de Pediatría* que nosotros titulamos "La práctica del porteo y sus peligros inadvertidos".<sup>1</sup> La propuesta del cambio de nombre de nuestro comentario ("disimulada" por los autores en la redacción de la carta) suma, porque si la propuesta es conocer e informar sobre las pautas de seguridad, significa que hay peligros inadvertidos sobre esta práctica.

No cabe duda de que la práctica del porteo se incrementó en los últimos años y coincidimos, en que no es una moda, es más, no lo mencionamos como tal.

Consideramos que hay que informar a los padres con claridad y empatía, acerca de los riesgos del porteo. Más allá del enfoque estadístico, dejando los cálculos matemáticos para los epidemiólogos: los padres necesitan saber que la debilidad de los músculos del cuello y la relativa macrocefalia del niño (su cabeza mide 1/4 con respecto a la longitud corporal),<sup>2</sup> puede producir un mecanismo de asfixia posicional al

flexionar la cabeza sobre el esternón.<sup>3</sup> La asfixia también puede ocurrir cuando el bebé está completamente dentro del cabestrillo, es decir, con la cabeza por debajo del borde superior de la tela.<sup>4</sup>

El porteo es una actividad que permite "manos libres" en adultos, y puede ser estimulante para la díada, pero que erróneamente implementada conlleva riesgos. Este concepto, es lo que nos propusimos transmitir a nuestros colegas, con el objetivo educacional de que lo transfieran a los padres y madres.

*Dr. Alejandro Jenik*

Médico asociado al Departamento de Pediatría y Neonatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Grupo de Trabajo en Trastornos del Sueño y Muerte Súbita Inesperada del Lactante

*Dra. Estela Grad*

Grupo de Trabajo en Trastornos del Sueño y Muerte Súbita Inesperada del Lactante.

Comité de Pediatría Social.  
Sociedad Argentina de Pediatría

#### REFERENCIAS

1. Jenik A, Grad E. La práctica del porteo y sus peligros inadvertidos. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(1):8-9.
2. Huelke DF. An Overview of Anatomical Considerations of Infants and Children in the Adult World of Automobile Safety Design. *Annu Proc Assoc Adv Automot Med*. 1998; 42:93-113.
3. 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.
4. 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.

## Recomendaciones para el manejo clínico del niño en el posoperatorio de adenoamigdalectomía

*Recommendations for the clinical management of the child in the postoperative adenoamygdalectomy*

*Grupo de Trabajo de Otorrinolaringología, Comité Nacional de Pediatría General Ambulatoria y Comité Nacional de Hemato-Oncología y Medicina Transfusional*

### RESUMEN

El síndrome de apneas e hipoapneas obstructivas del sueño se asocia con una disminución de la calidad de vida, bajo rendimiento escolar y, hasta en el 40 % de los niños, trastornos de conducta como hiperactividad, enuresis, ansiedad y depresión. Varios estudios demostraron que la adenoamigdalectomía es efectiva para mejorar o resolver los trastornos respiratorios del sueño. Si bien esta cirugía tiene resultados beneficiosos, no está exenta de riesgos. El dolor y el sangrado posoperatorio son las dos causas principales de morbilidad. Otras complicaciones de la cirugía son las náuseas y los vómitos posoperatorios, el retraso en la alimentación, la deshidratación, la otalgia referida, los cambios en la voz y, raras veces, la muerte.

En este artículo se realizan recomendaciones sobre el cuidado posoperatorio de los niños con adenoamigdalectomía.

**Palabras claves:** tonsila faríngea, apnea obstructiva del sueño, niño, tonsilectomía, complicaciones posoperatorias.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S67>

**Cómo citar:** Grupo de Trabajo de Otorrinolaringología, Comité Nacional de Pediatría General Ambulatoria, Comité Nacional de Hemato-Oncología y Medicina Transfusional. Recomendaciones para el manejo clínico del niño en el posoperatorio de adenoamigdalectomía. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):S67-S76.

**Texto completo como Suplemento de Archivos Argentinos de Pediatría, en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")**

---