



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

ACCESO ABIERTO

ISSN 0325-0075

Editorial

La Pediatría argentina en los próximos años

O. Tabacco

Comentarios

Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años, 2021.

Consideraciones para el primer nivel de atención

L. Moreno, et al.

Vacunación para COVID-19 en niños: el desafío de decidir

M. E. Serra

Artículos originales

Problemas del sueño en una muestra de niñas y niños con trastornos del desarrollo, antes y durante la pandemia por COVID-19

M. B. Micheletti, et al.

Contribución de la harina de trigo enriquecida y derivados a los requerimientos de hierro en niños de 6 meses a 7 años

A. Malpeli, et al.

Experiencia de un servicio de pediatría del ámbito privado del área metropolitana de Buenos Aires durante la pandemia por COVID-19

D. R. Capra, et al.

Prevalencia de estrés, síndrome de desgaste profesional, ansiedad y depresión en médicos de un hospital universitario durante la pandemia de COVID-19

F. J. Appiani, et al.

Factores de riesgo asociados a bacteriemias en niños quemados internados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos especializada: estudio de casos y controles

H. Basílico, et al.

Evaluación de la obstrucción nasal por métodos subjetivos y pico flujo inspiratorio nasal en niños y adolescentes con rinitis crónica

P. Visconti, et al.

Evolución de la mortalidad infantil en Chile y su reflejo en las publicaciones científicas entre 1980 y 2019

J. Vanegas López, et al.

Síndrome de McCune-Albright, una forma poco frecuente de pubertad precoz: diagnóstico, tratamiento y evolución

M. Gryngarten, et al.

Determinación de una nueva constante para la estimación del filtrado glomerular en pediatría

M. Porporato, et al.

Reingresos hospitalarios en un hospital pediátrico de tercer nivel: prevalencia, características asociadas y prevenibilidad

D. Basso, et al.

Artículos especiales

Guía clínica para el manejo de la falla intestinal secundaria a síndrome de intestino corto en pediatría.

Resumen ejecutivo

Versión completa

A. Fernández, et al.

Diferencias de sexo en la canalización del crecimiento y del desarrollo infantil: un ejemplo de regulación genética

H. Lejarraga

Desarrollo renal fetal alterado y riesgo aumentado de enfermedades del adulto

C. Grandi

Actualización

Carcinoma colorrectal en niños y adolescentes

M. D. Mathey, et al.

Presentación de casos clínicos

Pediatría práctica

Tratamiento endoscópico de la obstrucción del tracto de salida gástrico de origen péptico-cicatricial en un niño de 4 años

G. R. López Fagalde, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?

Quieste broncogénico

M. C. Guglielmo, et al.

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Meningitis neumococcica curada: asociación de penicilina y sulfamidas, esterilidad del líquido cefalorraquídeo, (cultivos), a las 24 horas

J. M. Macera, et al.

Cartas al editor

SUPLEMENTO 5

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

S212 Consenso sobre la constancia de salud del niño y del adolescente para la realización de actividades físicas y/o deportivas. Actualización 2021

P. Jáuregui Leyes, et al.

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

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

Dr. Omar Leonardo Tabacco

Vicepresidente 1°

Dr. Rodolfo Pablo Moreno

Vicepresidente 2°

Dra. María Eugenia Cobas

Secretaria General

Dra. Verónica Sabina Giubergia

Prosecretaria General

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

Tesorero

Dr. Miguel Javier Indart De Arza

Secretaria de

Educación Continua

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Secretario de

Actas y Reglamentos

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretario de

Medios y Relaciones Comunitarias

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Secretario de

Relaciones Institucionales

Dr. Manuel Rocca Rivarola

Secretaria de Subcomisiones,

Comités y Grupos de Trabajo

Dra. Rosa Inés Pappolla

Secretaria de

Regiones, Filiales y Delegaciones

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Vocal 1°

Dr. Gonzalo Luis Mariani

Vocal 2°

Dr. Eduardo Federico Cáceres Collantes

Vocal 3°

Dra. Cristina Iris Gatica

Director del Consejo de Publicaciones y Biblioteca:

Dr. José M. Ceriani Cernadas

Producción gráfica

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

4327-1172

ideografica1988@gmail.com

Editor

Dr. José M. Ceriani Cernadas

Editora Asociada

Dra. Norma E. Rossato

Editores Asistentes

Dra. Verónica Aguerre

Dra. Adriana Aguilar

Dr. Pablo Durán

Dr. Fernando Ferrero

Dra. Hebe González Pena

Dr. Conrado Llapur

Dra. Paula Otero

Dra. Susana Rodríguez

Dra. María Elina Serra

Comité Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité Editorial Internacional

Dr. Fernando Álvarez (Canadá)

Dr. Raúl Bustos (Uruguay)

Dr. Dioclécio Campos Júnior (Brasil)

Dr. José A. Castro-Rodríguez (Chile)

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

Dr. Pablo Justich (España)

Dra. Susan Niermeyer (EE. UU.)

Dr. Víctor Penchaszadeh (EE. UU.)

Dr. Alberto Roseto (Francia)

Dr. Máximo Vento (España)

Consejo Asesor

Dr. Enrique Abeyá Gilardón

Dr. Ramón Exeni

Dr. Horacio Repetto (†)

Dr. Carlos Wahren

Secretaría: Cecilia Marcos y Analía Lorena Cerracchio

Corrección de estilo: 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 • 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>

Editorial290 **La Pediatría argentina en los próximos años***Omar Tabacco***Comentarios**292 **Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años, 2021. Consideraciones para el primer nivel de atención***Laura Moreno, Sandra Barría y Fernando Ferrero*294 **Vacunación para COVID-19 en niños: el desafío de decidir***María E. Serra***Artículos originales**296 **Problemas del sueño en una muestra de niñas y niños con trastornos del desarrollo, antes y durante la pandemia por COVID-19***M. Belén Micheletti, Pablo Cafiero, Silvana Nápoli, Celina Lejarraza, Paula Pedernera Bradichansky, M. Paula Vitale, M. Gabriela Urinovsky, Anabella Escalante y Estela Rodríguez*304 **Contribución de la harina de trigo enriquecida y derivados a los requerimientos de hierro en niños de 6 meses a 7 años***Agustina Malpeli, Ana Varea, Vanía Vargas, Hanna Fritz Heck, Victoria Fasano, Daniel Asens y Enrique Martins*310 **Experiencia de un servicio de pediatría del ámbito privado del área metropolitana de Buenos Aires durante la pandemia por COVID-19***Daniel R. Capra, Gabriela Ucha, Enrique Antoni, Augusto Malfetano, Nelson Wolfsteiner, Pilar Arias y Fabiana García*317 **Prevalencia de estrés, síndrome de desgaste profesional, ansiedad y depresión en médicos de un hospital universitario durante la pandemia de COVID-19***Francisco J. Appiani, Federico Rodríguez Cairolí, Luis Sarotto (h), Claudio Yaryour, María E. Basile y Juan M. Duarte*325 **Factores de riesgo asociados a bacteriemias en niños quemados internados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos especializada: estudio de casos y controles***Hugo Basílico, Sebastián García y Lucas Pintos*331 **Evaluación de la obstrucción nasal por métodos subjetivos y pico flujo inspiratorio nasal en niños y adolescentes con rinitis crónica***Pilar Visconti, Ricardo J. Saranz, Natalia A. Lozano, Graciela Alegre, Paula Robredo, Mariana Sacco Ramello, Laura V. Sasía y Alejandro Lozano*339 **Evolución de la mortalidad infantil en Chile y su reflejo en las publicaciones científicas entre 1980 y 2019***Jairo Vanegas López, Fabián Vásquez Vergara y R. Mauricio Barría*e420 **Síndrome de McCune-Albright, una forma poco frecuente de pubertad precoz: diagnóstico, tratamiento y evolución***Mirta Gryngarten, Haydeé Comar, Andrea Arcari, Elisabeth Boulgourdjian y María E. Escobar*e428 **Determinación de una nueva constante para la estimación del filtrado glomerular en pediatría***Melina Porporato, Elsa Isern, Mariana Pellegrini, Paula Carlopío, Jorgelina M. Becchio, Mariela Ríos, María B. Irigoyen, Fabiana Vonmaro y Diana Massó*e435 **Reingresos hospitalarios en un hospital pediátrico de tercer nivel: prevalencia, características asociadas y prevenibilidad***Daiana Basso, Carolina Bermúdez, Sofía Santoro Gallardo, Francisco Tonini, Federico Torres, Fernando Ferrero y Mariano Ibarra***Artículos especiales**349 **Guía clínica para el manejo de la falla intestinal secundaria a síndrome de intestino corto en pediatría. Resumen ejecutivo**e441 **Versión completa**Coordinadoras: *Adriana Fernández y Virginia Desantadina*Autores: *Martín Balacco, Verónica Busoni, Ana Cabral, Sandra Cosentino, Marcela Dalieri, Corina Dlugozewski, Marcela Fabero, Humberto Fain, Amal S. Hassan, M. Inés Martínez, Sonia Martínez, Carola Saure, Patricia Sosa, Irene Strasnoy, Carolina Rumbo y Rosana Vagni*e473 **Diferencias de sexo en la canalización del crecimiento y del desarrollo infantil: un ejemplo de regulación genética***Horacio Lejarraza*e480 **Desarrollo renal fetal alterado y riesgo aumentado de enfermedades del adulto***Carlos Grandi***Actualización**e487 **Carcinoma colorrectal en niños y adolescentes***Marina D. Mathey, Carla L. Pennella y Pedro Zubizarreta***Presentación de casos clínicos**

e499-e566

Pediatría práctica354 **Tratamiento endoscópico de la obstrucción del tracto de salida gástrico de origen péptico-cicatricial en un niño de 4 años***Guillermo R. López Fagalde, Leandro N. Manzotti, Eliana Keller, Pilar Hidalgo, Celso Spomer y Gastón Jury***¿Cuál es su diagnóstico?**358 **Quiste broncogénico***María C. Guglielmo, Luis A. Stabilito y Marianela M. Palmieri***Artículos seleccionados**e567 **Resúmenes y comentarios****Archivos hace 75 años**e574 **Meningitis neumocócica curada: asociación de penicilina y sulfamidas, esterilidad del líquido cefalorraquídeo, (cultivos), a las 24 horas***José M. Macera y Eduardo F. Criscuolo***Cartas al editor**

e578-e581

SUPLEMENTO 5**Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo**S212 **Consenso sobre la constancia de salud del niño y del adolescente para la realización de actividades físicas y/o deportivas. Actualización 2021***Patricia Jáuregui Leyes, Laura Gaete, M. Daniel Ponczosznik, Gladys Renzi, Amado Labriola, Nelly Testa, Ma. Elena Palla, Marcelo Blanco, Juliana Pochetti, Julieta Alfonso, Alfonso Cavalotti, Victoria Esper, Noemí G. D'Artagnan, Vanina Stier, Ma. Mercedes Sáenz Tejeira, Ma. José Bosaleh, Myriam G. Prieto y Alicia Lukin*

Editorial (full text in e-version)

- 290 **Argentine pediatrics in the coming years**
Omar Tabacco

Comments (full text in e-version)

- 292 **Recommendations for the management of acute lower respiratory tract infections in children under 2 years of age, 2021. Considerations for strengthening the first level of care**
Laura Moreno, Sandra Barría and Fernando Ferrero
- 294 **COVID-19 vaccine for children: The challenge of making a decision**
María E. Serra

Original articles (full text in e-version)

- 296 **Sleep problems in a sample of children with developmental disorders, before and during the COVID-19 pandemic**
M. Belén Micheletti, Pablo Cafiero, Silvana Nápoli, Celina Lejarraga, Paula Pedernera Bradichansky, M. Paula Vitale, M. Gabriela Urinovsky, Anabella Escalante and Estela Rodríguez
- 304 **Contribution of enriched wheat flour and flour products to iron requirements in children aged 6 months to 7 years**
Agustina Malpeli, Ana Varea, Vania Vargas, Hanna Fritz Heck, Victoria Fasano, Daniel Asens and Enrique Martins
- 310 **Experience at the Department of Pediatrics of a private facility in the Metropolitan Area of Buenos Aires during the COVID-19 pandemic**
Daniel R. Capra, Gabriela Ucha, Enrique Antoni, Augusto Malfetano, Nelson Wolfsteiner, Pilar Arias and Fabiana García
- 317 **Prevalence of stress, burnout syndrome, anxiety and depression among physicians of a teaching hospital during the COVID-19 pandemic**
Francisco J. Appiani, Federico Rodríguez Cairoli, Luis Sarotto (h), Claudio Yaryour, María E. Basile and Juan M. Duarte
- 325 **Risk factors associated with bacteremia in burn children admitted to a specialized pediatric intensive care unit: A case-control study**
Hugo Basílico, Sebastián García and Lucas Pintos
- 331 **Assessment of nasal obstruction by subjective methods and peak nasal inspiratory flow in children and adolescents with chronic rhinitis**
Pilar Visconti, Ricardo J. Saranz, Natalia A. Lozano, Graciela Alegre, Paula Robredo, Mariana Sacco Ramello, Laura V. Sasía and Alejandro Lozano
- 339 **Evolution of infant mortality in Chile and how it has been reflected in scientific publications between 1980 and 2019**
Jairo Vanegas López, Fabián Vásquez Vergara and R. Mauricio Barría
- e420 **McCune-Albright syndrome, a rare form of precocious puberty: Diagnosis, treatment, and follow-up**
Mirta Gryngarten, Haydeé Comar, Andrea Arcari, Elisabeth Boulgourdjian and María E. Escobar
- e428 **Determination of a new constant to estimate glomerular filtration rate in pediatrics**
Melina Porporato, Elsa Isern, Mariana Pellegrini, Paula Carlopio, Jorgelina M. Becchio, Mariela Ríos, María B. Irigoyen, Fabiana Vonmaro and Diana Massó

- e435 **Hospital readmissions at a tertiary care children's hospital: Prevalence, associated characteristics, and preventability**

Daiana Basso, Carolina Bermúdez, Sofía Santoro Gallardo, Francisco Tonini, Federico Torres, Fernando Ferrero and Mariano Ibarra

Special articles (full text in e-version)

- 349 **Clinical guidelines for the management of intestinal failure secondary to pediatric short bowel syndrome. Executive summary**
- e441 **Spanish full version**
Coordinators: *Adriana Fernández and Virginia Desantadina*
Authors: *Martín Balacco, Verónica Busoni, Ana Cabral, Sandra Cosentino, Marcela Dalieri, Corina Dlugozewski, Marcela Fabero, Humberto Fain, Amal S. Hassan, M. Inés Martínez, Sonia Martínez, Carola Saure, Patricia Sosa, Irene Strasnoy, Carolina Rumbó and Rosana Vagni*
- e473 **Sex differences in the canalization of child growth and development: An example of genetic regulation**
Horacio Lejarraga
- e480 **Alterations in fetal kidney development and increased risk for adult diseases**
Carlos Grandi
- Review (full text in e-version)
- e487 **Colorectal carcinoma in children and adolescents**
Marina D. Mathey, Carla L. Pennella and Pedro Zubizarreta

Case reports

- e499-e566

Practical pediatrics

- 354 **Endoscopic treatment of cicatricial pyloric stenosis of peptic origin in a 4-year-old boy**
Guillermo R. López Fagalde, Leandro N. Manzotti, Eliana Keller, Pilar Hidalgo, Celso Spomer and Gastón Jury

What is your diagnosis?

- 358 **Bronchogenic cyst**
María C. Guglielmo, Luis A. Stabilito and Marianela M. Palmieri

Selected papers from current literature

- e567 **Abstracts and commentaries**

Archivos 75 years ago

- e574 **Pneumococcal meningitis healed: Association of penicillin and sulfamides, fluid sterility cerebrospinal, (cultures), at 24 hours**
José M. Macera and Eduardo F. Criscuolo

Letters

- e578-e581

SUPPLEMENT 5

Commissions, Committees and Working Groups

- S212 **Consensus about Health constance for children and adolescents in order to develop physical activities and sports. Update 2021**
Patricia Jáuregui Leyes, Laura Gaete, M. Daniel Ponczoszniak, Gladys Renzi, Amado Labriola, Nelly Testa, Ma. Elena Palla, Marcelo Blanco, Juliana Pochetti, Julieta Alfonso, Alfonso Cavalotti, Victoria Esper, Noemí G. D'Artagnan, Vanina Stier, Ma. Mercedes Sáenz Tejeira, Ma. José Bosaleh, Myriam G. Prieto and Alicia Lukin

La Pediatría argentina en los próximos años

Argentine pediatrics in the coming years

La Pediatría siempre se ha caracterizado por el abordaje biopsicosocial de todas las problemáticas vinculadas a la niñez y la adolescencia.

La atención de nuestros pacientes pediátricos, con esta mirada ampliada, lleva implícita la necesidad de involucrarnos en los determinantes sociales del proceso salud-enfermedad, entiende su bienestar no solamente como la ausencia de enfermedad, sino que tiene como meta, por el contrario, que niños, niñas y adolescentes sean capaces de alcanzar sus máximas potencialidades de crecimiento y desarrollo, en un ambiente de contención, afecto y educación de calidad.

En los próximos años los pediatras nos veremos afrontando serias consecuencias sanitarias, producto del deterioro económico y social generado por la pandemia por SARS-CoV-2. Actualmente, en nuestro país, más del 50 % de los niños, niñas y adolescentes viven en la pobreza, con déficits en su alimentación, su salud mental, sus inmunizaciones y su educación. Más que nunca deberemos ejercer una medicina humanizada, con una gran cuota de empatía hacia nuestros pacientes y sus familias.

Los conocimientos actuales, en el concepto de los 1000 días, nos muestran que estos primeros momentos vitales condicionan en gran parte la salud a lo largo de todo el curso de la vida. Esto realza aún más la tarea del pediatra, persuadidos que la verdadera prevención, por ejemplo, de las enfermedades crónicas no transmisibles del adulto (uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial), se inicia en la infancia, y que los consejos y actitudes emanados del pediatra siguen gozando de un gran respeto por parte de la sociedad general.

El distanciamiento social obligatorio ha profundizado y visibilizado los serios problemas educativos de nuestro país, acentuando la gran diferencia de oportunidades entre aquellos con posibilidades de acceder a contenidos curriculares en forma remota y aquellos que por falta de conectividad y/o dispositivos no los han recibido. Esta grave consecuencia educativa se ve aún más complicada con la pérdida de la escuela como ámbito de desarrollo social y contención emocional de nuestros pacientes.

Como sociedad, con la falta de presencialidad escolar, hemos perdido un "capital social" muy importante para la educación y contención de

nuestros pacientes, especialmente en los sectores más vulnerables. Esta clara consecuencia social, es más evidente quizás en los y las adolescentes quienes al perder la continuidad de conexión con el ámbito educativo, quedan con una mayor exposición a las problemáticas sociales propias de esta etapa de la vida (violencia en todas sus modalidades, consumo problemático de sustancias, embarazo no deseado, infecciones de transmisión sexual).

Los pediatras nos vemos obligados a reclamar por este espacio fundamental para el correcto desarrollo de nuestra niñez y adolescencia, acompañando a las autoridades sanitarias y educativas en generar las mejores condiciones de seguridad en el ámbito escolar, convencidos que la salud y la educación son dos derechos indivisibles desde el punto de vista pediátrico y que la escuela es el escenario donde mejor se afianza y desarrolla este concepto.

Las tecnologías del conocimiento y la comunicación han logrado un impulso muy importante en estos años de pandemia, impactando en dos aspectos fundamentales de la tarea médica. Han facilitado el acceso a información científica actualizada y la realización en forma remota de distintas actividades de Educación Médica Continua y, desde el punto de vista asistencial, han permitido mantener contacto con los pacientes, en un contexto de distanciamiento social obligatorio. Este último aspecto, si bien ha facilitado la consulta, no debe opacar la mejor calidad de la consulta presencial en el ámbito de la Pediatría general, donde podemos aplicar en forma plena el concepto biopsicosocial en el acompañamiento de niños, niñas y adolescentes y de sus familias, a través del lenguaje verbal y no verbal y de un examen físico apropiado.

Estos desafíos para la Pediatría de los próximos años deberán ser afrontados simultáneamente con la actualización y aplicación asistencial de los nuevos conocimientos generados por la Medicina Traslacional, donde distintas disciplinas trabajan en conjunto para generar nuevas evidencias, para la mejor comprensión de fenómenos biológicos y para acceder a nuevas instancias diagnósticas y terapéuticas. Asimismo, la investigación pediátrica deberá continuar generando los mejores conocimientos y guías para la atención

de nuestros problemas cotidianos.

Sin dudas, visto desde esta perspectiva integral, la tarea de la Pediatría en nuestro país, en los próximos años, deberá contar con un gran esfuerzo por nuestra parte, pero sin dudas nuestros pacientes y sus familias, quienes esperan lo mejor de nosotros, justifican plenamente continuar trabajando intensamente para honrar el objetivo fundamental de nuestra Sociedad Argentina de Pediatría: “*Por una Niñez y Adolescencia sanas en un mundo mejor*”.

Recordemos, además, que la Pediatría no es solamente una especialidad médica, es “una forma de ser” que nos distingue dentro del universo médico. ■

Dr. Omar Tabacco

Presidente

Sociedad Argentina de Pediatría

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.290>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.290>

Cómo citar: Tabacco O. La Pediatría argentina en los próximos años. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):290-291.

REFERENCIAS

- Sociedad Argentina de Pediatría. Suplemento COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2020. [Consulta: 28 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/Suplemento_COVID-19_completo.pdf
- Comité Nacional de Familia y Salud Mental, Comité Nacional de Infectología, Comité Nacional de Medicina del Deporte, Comité Nacional de Pediatría General Ambulatoria, et al. Documento conjunto de posicionamiento para el regreso presencial a las escuelas. Sociedad Argentina de Pediatría. Octubre 2021. [Consulta: 28 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_documento-conjunto-escuelas-covid_1602694567.pdf
- Sociedad Argentina de Pediatría, Ministerio de Salud de la Nación. El regreso presencial a la escuela de los niños, niñas y adolescentes con enfermedades crónicas. Orientaciones para los equipos de salud. Marzo 2021. [Consulta: 28 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_consideraciones-para-vuelta-a-escuelas-03-21_1614956663.pdf
- Cabana JL, Pedra CR, Ciruzzi MS, Garategaray MG, et al. Percepciones y sentimientos de niños argentinos frente a la cuarentena Covid-19. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(4):S107-22.
- UNICEF. Encuesta de percepción y actitudes de la población. Impacto de la pandemia Covid-19 en las familias con niñas, niños y adolescentes. 2021. [Consulta: 28 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.unicef.org/argentina/informes/encuesta-de-percepcion-y-actitudes-de-la-poblacion>
- Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Estudio sobre los efectos de la salud mental de niñas, niños y adolescentes por Covid-19. Buenos Aires: UNICEF; 2021.
- Sociedad Argentina de Pediatría, Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Recupero del Calendario de Vacunación. Ministerio de Salud. Mayo 2021. [Consulta: 28 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_recupero-de-vacunas-05-21_1620430640.pdf
- Torres F, Domínguez P, Aruanno ME, Macherett MJ, et al. Impacto de la Pandemia por SAR-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.
- Lachman P. Where to make a difference: research and the social determinants in pediatrics and child health in the COVID-19 era. *Pediatr Res*. 2021;89(2):259-62.
- Tuñón I, Sánchez ME, García Balus NA, Bauso N. Nuevos retrocesos en las oportunidades de desarrollo de la Infancia y la Adolescencia. Tendencias antes y durante la pandemia COVID-19. Buenos Aires: Educa; 2021.

Argentine pediatrics in the coming years

Pediatrics has always been characterized by the biopsychosocial approach of all issues related to childhood and adolescence.

With this extended perspective, the care of pediatric patients implies the need for our involvement in the social determinants of the health-disease process, understanding wellbeing not only as the absence of disease, but rather aiming for children and adolescents to be able to reach their maximum potential for growth and development, in a setting of support, affection, and quality education.

In the coming years, as pediatricians, we will have to face serious health care consequences, resulting from the social and economic damage caused by the SARS-CoV-2 pandemic. In Argentina, more than 50 % of children and adolescents are currently living in poverty, with deficiencies in their nutrition, mental health, immunizations, and education. More than ever before, we will have to practice a humanized medicine, with a great deal of empathy towards our patients and their families.

Current knowledge on the “first 1000 days” concept indicates that these early life moments greatly determine health throughout the course of an individual’s life. This highlights even more the role of pediatricians, convinced that the true prevention, for instance, of adult non-communicable chronic conditions (one of the main public health problems worldwide) begins in childhood, and that pediatricians’ advice and attitude are still deeply respected by society in general.

Mandatory social distancing has deepened and evidenced Argentina’s serious educational problems, underscoring the great difference in opportunities between those who can access curricular contents remotely and those who were not able to get them due to lack of internet connection and/or devices. This serious educational consequence is further exacerbated by the loss of the school as a setting for social development and emotional support among our patients.

As society, with the lack of in-person school attendance, we have lost a very important “social capital” for pediatric patients’ support and education, especially in the most vulnerable sectors. This clear social consequence is even more evident among adolescents who, after losing

the continuous connection with the educational setting, are more exposed to social problems typical of this stage of life (violence in all its forms, problematic substance use, unintended pregnancies, sexually transmitted infections).

Pediatricians are forced to defend this critical space for the adequate development of children and adolescents, by accompanying health and educational authorities in order to create the best safety conditions in the school setting, convinced that health and education are two indivisible rights from a pediatric standpoint and that school is where this concept is best secured and developed.

Communication and knowledge technologies have achieved a very important boost in these years of pandemic, affecting two critical aspects of medical practice. They have facilitated access to updated scientific information and the remote implementation of different continuing medical education activities. In addition, from the health care perspective, they have helped to stay in contact with patients in a setting of mandatory social distancing. Although this has facilitated visits, it should not overshadow the better quality of face-to-face consultations in general pediatrics, in which we may fully apply the biopsychosocial concept while accompanying children and adolescents and their families, through verbal and non-verbal language and an adequate physical examination.

These challenges for pediatrics in the coming years will have to be faced by simultaneously updating and implementing in health care practice the new knowledge developed by translational medicine, in which different disciplines work together to produce new evidence in order to better understand biological phenomena and access new diagnostic and therapeutic options. Likewise, pediatric research will have to continue generating the best knowledge and guidelines to address our daily problems.

Without a doubt, from this comprehensive perspective, the role of pediatrics in Argentina in the coming years will require a major effort on our part, but our patients and their families, who expect the best from us, fully justify our ongoing hard work in order to honor the main purpose of the Sociedad Argentina de Pediatría: “Striving for a healthy childhood and adolescence in a better world.”

In addition, we must remember that pediatrics is not only a medical specialty, but “a way of being” that distinguishes us within the medical universe.

Omar Tabacco

President

Sociedad Argentina de Pediatría

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.290>

To cite: Tabacco O. Argentine pediatrics in the coming years. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):290-291.

REFERENCES

- Suplemento Covid19 en Pediatría. Trabajo conjunto Comités, Subcomisiones y Grupos de Trabajo de la Sociedad Argentina de Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2021.
- Documento Sociedad Argentina de Pediatría. Documento conjunto de posicionamiento para el regreso presencial a las escuelas. Octubre 2021. Available at: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_documento-conjunto-escuelas-covid_1602694567.pdf
- Documento Conjunto Intercomités Sociedad Argentina de Pediatría y Ministerio de Salud de la Nación. El regreso presencial a la escuela de los Niños, Niñas y Adolescentes con Enfermedades Crónicas. Orientaciones para los Equipos de Salud. Marzo 2021.
- Cabana JL, Pedra CR, Ciruzzi MS, Garategaray MG, Cutri AM, Lorenzo C e investigadores asociados. Percepciones y sentimientos de niños argentinos frente a la cuarentena Covid-19. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):S107-122.
- UNICEF. Encuesta de percepción y actitudes de la población. Impacto de la pandemia Covid-19 en las familias con niñas, niños y adolescentes. 2021. www.unicef.org.ar
- UNICEF. Estudio sobre los efectos de la Salud Mental en niños, niñas y adolescentes por Covid-19. 2021. www.unicef.org.ar
- Documento conjunto Sociedad Argentina de Pediatría, Ministerio de Salud de la Nación y Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Recupero del Calendario de Vacunación. Mayo 2021.
- Torres F, Domínguez P, Aruanno ME, Macherett MJ, Nocent ES, Risoli L, Sasso M, Cabello C, Seoane M. Impacto de la pandemia por SAR-Cov-2 en la administración de vacunas del Calendario Nacional de Inmunizaciones en menores de 2 años. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):198-207.
- Lachman P. Where to make a difference: research and the social determinants in pediatrics and child health in the COVID-19 era. *Pediatric Research* 2021;89:259-262.
- Universidad Católica Argentina. Observatorio de la Deuda Social Argentina. Nuevos retrocesos en las oportunidades de desarrollo de la Infancia y la Adolescencia. Tendencias antes y durante la Pandemia Covid-19. Junio 2021. <https://www.uca.edu.ar/es/observatorio-de-la-deuda-social-argentina>.

Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años, 2021. Consideraciones para el primer nivel de atención

Recommendations for the management of acute lower respiratory tract infections in children under 2 years of age, 2021. Considerations for strengthening the first level of care

Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) continúan siendo una importante causa de morbimortalidad en lactantes en Argentina y el mundo.¹ En este grupo etario, la mayoría de los cuadros de IRAB (bronquiolitis o neumonía) son producidos por virus respiratorios, con distribución estacional durante los meses fríos del año en las regiones de clima templado.² Su diagnóstico es eminentemente clínico y la mayoría son cuadros autolimitados y sin complicaciones; el tratamiento se basa en medidas de sostén administradas en el hogar. Un grupo limitado de pacientes puede requerir hospitalización en salas de internación general y, de ellos, alrededor del 2 % en unidades de cuidados intensivos.³

Las evidencias muestran que la presencia de factores de riesgo biológicos (edad menor de 3 meses, prematurez/bajo peso al nacer, comorbilidades, etc.) y socioambientales se asocian a mayor frecuencia de complicaciones, hospitalización y muerte (muchas de ellas en el domicilio).^{4,5}

Dada la elevada prevalencia de las IRAB, el manejo normatizado de casos constituye una valiosa herramienta para enfrentarlas. Este manejo normatizado, basado en la mejor evidencia disponible, propone una atención segura con un uso racional de los recursos. La consideración de los factores de riesgo y determinantes sociales en esta iniciativa permite, a su vez, optimizar las decisiones desde el primer nivel de atención.

La Sociedad Argentina de Pediatría fue pionera en la normatización del tratamiento de las IRAB. En 1996 asumió el desafío de generar un documento que orientara el manejo integral de los pacientes con estas patologías.⁶ En su primera versión, el documento no sólo establecía los lineamientos más importantes del tratamiento de las IRAB, sino que ponía especial atención en aquellas medidas que debían evitarse. El mayor énfasis se centró en el uso racional de antibióticos, avalando su empleo sólo en los casos en que correspondiera. También se señalaron

una serie de prácticas, naturalizadas entre los profesionales de la salud, que no responden a evidencia científica sólida y que, por lo tanto, debían evitarse en el manejo habitual de estos pacientes (uso de corticoides sistémicos y/o inhalados, nebulizaciones, descongestivos, prácticas kinésicas percutorias, mucolíticos, solicitud de estudios complementarios como radiografía de tórax, etc.). Otra particularidad del documento fue que se estructuró contemplando todos los niveles de complejidad, pero empoderando al equipo de salud del primer nivel de atención como el verdadero protagonista del manejo integral de estos niños, incluyendo su control ambulatorio, tratamiento adecuado y, eventualmente, derivación oportuna.

Este enfoque, a lo largo del tiempo, se mostró eficaz para resolver la gran mayoría de los casos en ese primer nivel de atención liberando importantes recursos para pacientes de mayor gravedad que los requerían. Además, los programas de IRAB permitieron reforzar medidas de prevención y promover el seguimiento ambulatorio utilizando tecnología de baja complejidad, cerca del domicilio y en el contexto familiar.^{7,8}

La Sociedad Argentina de Pediatría actualizó esta recomendación en tres oportunidades: en 2005,⁹ en 2015¹⁰ y, finalmente, en 2021.¹¹ En cada nueva versión se ajustaron detalles a la luz de nuevas evidencias, siempre adaptadas a nuestra realidad local. Esta tarea fue coordinada por el Comité Nacional de Neumonología Pediátrica, con los aportes de los Comités de Infectología, Medicina Interna y Pediatría Ambulatoria. Además, como es habitual, se articuló permanentemente con las autoridades sanitarias nacionales para garantizar la implementación efectiva de las recomendaciones en todas las jurisdicciones.¹²

En esta última versión (2021) se remarca la importancia de los factores de riesgo biológicos y socioambientales tanto en la visita inicial como en el seguimiento del lactante con IRAB. También

se refuerza el concepto que la medicación broncodilatadora debe utilizarse solo en el marco de una prueba terapéutica. Asimismo, se enfatiza la necesidad de profundizar la pesquisa y diagnóstico de hipoxemia en la evaluación inicial, así como frente a situaciones de riesgo aumentado de complicaciones o muerte, para así actuar en consecuencia.

Luego de 25 años, reafirmamos los aspectos primordiales de la recomendación que continúan vigentes en 2021:

- Ingreso del paciente al sistema de salud por el primer nivel de atención (articulado a red de derivación).
- Evaluación del paciente y su entorno en forma integral, incluyendo su gravedad y factores de riesgo.
- Observación del lactante durante un período de tiempo breve y acotado, pero suficiente para evaluar adecuadamente su estado clínico y respuesta a las medidas adoptadas.
- Decisión sobre el destino del paciente en base a gravedad, evolución durante el período de observación y factores de riesgo presentes, incluyendo las opciones de manejo ambulatorio o derivación a un centro de mayor complejidad, según corresponda.
- Difusión a la comunidad de medidas de prevención, reconocimiento de signos de alarma, necesidad de consulta precoz y de cumplir con los controles hasta el alta definitiva.

En el contexto de la pandemia por el virus SARS-CoV-2, u otras situaciones epidemiológicas particulares, las recomendaciones deberán adecuarse oportunamente en base a las disposiciones impartidas por las autoridades sanitarias.

Para profundizar los contenidos de las recomendaciones sugerimos ingresar al documento sobre "Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Actualización 2021".¹¹ Creemos que este material ayudará a aquellos que hacen la parte más importante del trabajo: acompañar a los niños, niñas y sus familias cuando más lo necesitan.

Laura Moreno^{a,b},
Sandra Barría^{a,c} y
Fernando Ferrero^{a,d}

a. Comité Nacional de Neumonología Pediátrica, Sociedad Argentina de Pediatría.

b. Cátedra de Clínica Pediátrica. Universidad Nacional de Córdoba.

- c. Hospital Regional Víctor Manuel Sanguinetti. Comodoro Rivadavia. Chubut.
d. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.292>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.292>

Cómo citar: Moreno L, Barría S, Ferrero F. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años, 2021. Consideraciones para el primer nivel de atención. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):292-293.

REFERENCIAS

1. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EA, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946-58.
2. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol*. 2020;7(1):83-101.
3. Nair H, Simoes EA, Rudan I, Gessner BD, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013;381(9875):1380-90.
4. Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Indicadores básicos Argentina 2019. [Consulta: el 15 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2019/12/Indicadores-Basicos-2019.pdf>
5. Argentina. Ministerio de Salud. Natalidad y mortalidad infantil 2019. Boletín N°163. Buenos Aires, enero 2021. [Consulta: el 15 de abril de 2021]. Disponible en: http://www.deis.msal.gov.ar/files/DEIS_%20Natalidad%20y%20Mortalidad%20Infantil%202019_163%20B.pdf
6. Ferrero F, González Pena H, Ossorio MF, Grenoville M. Consenso sobre infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Recomendaciones para su manejo. *Arch Argent Pediatr*. 1996;94(4):274-88.
7. Speranza AM, Orazi V, Manfredi L, de Sarasqueta P. Programa Nacional de Infecciones Respiratorias Agudas Bajas. Hospitalización abreviada: Un modelo de atención basado en evidencias altamente efectivo para descender la mortalidad infantil. *Arch Argent Pediatr*. 2005;103(3):282-7.
8. Grad E, Basso V, Jaquenod M. Programa de infecciones respiratorias agudas en la Provincia de Buenos Aires: resultados en 2019. *Rev Argent Salud Pública*. 2020;12:e6.
9. Comité Nacional de Neumonología, Subcomisión de Epidemiología, Comité Nacional de Infectología, Comité Nacional de Medicina Interna. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104(2):159-76.
10. Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Infectología; Comité Nacional de Medicina Interna. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(4):373-4.
11. Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Infectología; Comité Nacional de Medicina Interna. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Actualización 2021. *Arch Argent Pediatr*. 2021;(aceptado para su publicación).

Vacunación para COVID-19 en niños: el desafío de decidir

COVID-19 vaccine for children: The challenge of making a decision

Con el propósito de aliviar y resolver la pandemia de COVID-19, se trabaja actualmente en el desarrollo y estudio de más de 180 vacunas candidatas.¹ Algunas de ellas se han comenzado a estudiar para su aplicación en niños y adolescentes.² Esta situación lleva a una serie de reflexiones sobre la necesidad y pertinencia de la vacunación para este grupo etario, sobre los aspectos éticos que implican estos estudios, sobre la aceptabilidad de las familias frente a esta posibilidad y sobre nuestra preparación como pediatras para participar y acompañar los procesos de generación de evidencias y juicio crítico de resultados.

Aunque durante los primeros meses de la pandemia el foco de los investigadores estuvo puesto en los ancianos y adultos con determinados factores de riesgo (obesidad, hipertensión, etc.), paulatinamente los niños y adolescentes emergieron como un grupo de interés para la vacunación. Aunque los niños en general podrían ser menos hábiles que los adultos para mantener la distancia física o para la implementación de otras medidas de protección, la evidencia disponible hasta el momento no muestra que sean un grupo de riesgo para enfermedad grave por SARS-CoV-2.^{3,4} Es decir que su posicionamiento como población por vacunar está en función del rol que podrían tener en la transmisión en la comunidad, y por ende, en la protección de la misma.⁵ Además, dada la relativa facilidad de diseminación de esta infección, se estima que es necesaria una cobertura de al menos el 80 % de la población para alcanzar inmunidad de rebaño.⁶ En otras palabras, podría considerarse que hay una necesidad de vacunación relacionada más con el bien común que con el beneficio particular de este grupo etario.

Parte de los fundamentos de esta necesidad se relacionan con el rol de los niños en la diseminación de la infección. Una primera apreciación en ese sentido es que no todos los niños infectados tienen síntomas, pero aun los que tienen, no siempre se diagnostican tempranamente.⁷ Hay datos que muestran que los niños, aun asintomáticos, presentan excreción viral prolongada (de hasta 18 días). Sin embargo, no ha podido establecerse la capacidad infectiva y contagiosidad que ello pudiera implicar.⁸

Para sumar al análisis, los estudios actuales de vacunas (en adultos) no incluyen la medición de la carga viral y excreción viral como un resultado secundario o de transmisión viral, tampoco como dato exploratorio.⁶ Esta falta de información sobre transmisión luego de la vacunación es una oportunidad perdida al momento de pensar la utilidad de la vacuna en la población pediátrica.

Algunos investigadores han ido más allá y se han planteado la posible obligatoriedad de la vacuna.⁹ Han analizado el tema tomando criterios previamente establecidos relacionados con la vacuna, con la enfermedad o con la implementación.¹⁰ Propusieron como criterio prioritario la seguridad de la vacuna, no solamente por lo que implica *per se*, sino por el efecto sobre la confianza en las vacunas, en general, en la comunidad. Luego consideraron lo relacionado con la existencia de un subgrupo poblacional muy afectado por la enfermedad, el que los niños tengan un papel en la transmisión (aún no dilucidado) y que la vacuna sea eficaz.⁹ Es claro que antes de plantear esta cuestión hay un paso previo: la investigación.

La investigación tiene dificultades inherentes a la edad de los participantes, en relación directa con su capacidad para consentir. Pero también aspectos éticos ya que, en pos de respetar los principios básicos, solo deberían incluirse en estudios aquellos participantes en quienes el ensayo implique un riesgo mínimo u ofrezca un potencial beneficio que justifique los riesgos. Es decir que debiera contarse con evidencia sólida sobre los aspectos de seguridad, lo que implica tiempo para esperar resultados definitivos de estudios en adultos. Pero también plantea un dilema, ya que esperar hasta establecer inequívocamente seguridad y eficacia en adultos podría retrasar significativamente una respuesta efectiva a la pandemia.¹

Una alternativa posible es iniciar las investigaciones incluyendo a los fisiológicamente más similares a los adultos: los adolescentes sanos. Ello tiene la ventaja adicional de una mayor capacidad de comprensión de lo que implica la participación en un estudio clínico, aunque sin duda no resuelve lo más desafiante, que es la inclusión de los más chicos y de los que tienen alguna condición de salud que los pone en mayor riesgo de enfermedad grave.

Superada la etapa de investigación, para que la vacuna llegue a sus destinatarios, debe contarse con aceptabilidad por parte de las familias. Algunos estudios exploraron el tema mostrando, por ejemplo, que, en Estados Unidos, un 65 % (sobre 1500 familias) vacunaría a sus hijos.¹¹ Otro estudio mostró que en Inglaterra el 48 % está seguro de querer vacunar a sus hijos. Las inquietudes respecto de la seguridad y eficacia de la vacuna fueron relacionadas con la “rapidez” en su desarrollo.¹² Cuestiones socioculturales podrían tener relevancia también en este aspecto, por lo que difícilmente estos datos puedan traspasarse a otras comunidades.

Este recorrido, desde laboratorios de investigación básica, implementación de estudios clínicos y políticas de salud pública puede acaso parecer un poco lejano a la tarea cotidiana del pediatra. Sin embargo, los destinatarios de esas iniciativas son nuestros pacientes y sus familias. Es así como los pediatras participamos directa o indirectamente tanto de la atención de niños y adolescentes afectados por esta enfermedad, como de las investigaciones necesarias para conocer de qué se trata la misma y de la educación de la comunidad respecto de qué es y para qué sirve la investigación. Podemos ser parte del equipo de un estudio clínico, y también podemos ser consultados por una familia cuyo hijo/a haya sido invitado a participar en un estudio. Tendremos que evaluar críticamente el resultado de los estudios para definir nuestras indicaciones. Esta situación nos presenta esos desafíos. Nos invita a preguntarnos cuán preparados estamos para decidir lo que consideremos necesario, pertinente, útil y ético para nuestros pacientes.

Dra. María Elina Serra^{a,b}

a. FUNDASAMIN-Fundación para la Salud Materno Infantil, CABA, Argentina.

b. Editora asistente, *Archivos Argentinos de Pediatría*.

Correspondencia:

Dra. María Elina Serra: meserra@fundasamin.org.ar

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.294>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.294>

Cómo citar: Serra ME. Vacunación para COVID-19 en niños: el desafío de decidir. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):294-295.

REFERENCIAS

- Mintz K, Jardas E, Shah S, Grady C, et al. Enrolling Minors in COVID-19 Vaccine Trials. *Pediatrics*. 2021; 147(3):e2020040717.
- ClinicalTrials.gov [Acceso: 6 de mayo de 2021]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vaccine&cond=Covid19&age_v=&age=0&gndr=&type=&rslt=&Search=Apply
- Rabinowicz S, Leshem E, Pessach IM. COVID-19 in the Pediatric Population-Review and Current Evidence. *Curr Infect Dis Rep*. 2020; 22(11):29.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(5):355-68.
- Kao CM, Orenstein WA, Anderson EJ. The Importance of Advancing Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccines in Children. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(3):515-8.
- Eberhardt CS, Siegrist C-A. Is there a role for childhood vaccination against COVID-19? *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32(1):9-16.
- DeBiasi RL, Delaney M. Symptomatic and Asymptomatic Viral Shedding in Pediatric Patients Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Under the Surface. *JAMA Pediatr*. 2021; 175(1):16-8.
- Han MS, Choi EH, Chang SH, Jin B-L, et al. Clinical Characteristics and Viral RNA Detection in Children With Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea. *JAMA Pediatr*. 2021; 175(1):73-80.
- Opel DJ, Diekema DS, Ross LF. Should We Mandate a COVID-19 Vaccine for Children? *JAMA Pediatr*. 2021; 175(2):125-6.
- Opel DJ, Diekema DS, Marcuse EK. A critique of criteria for evaluating vaccines for inclusion in mandatory school immunization programs. *Pediatrics*. 2008; 122(2):e504-10.
- Goldman RD, Yan TD, Seiler M, Parra Cotanda C, et al. Caregiver willingness to vaccinate their children against COVID-19: Cross sectional survey. *Vaccine*. 2020; 38(48):7668-73.
- Bell S, Clarke R, Mounier-Jack S, Walker JL, Paterson P. Parents' and guardians' views on the acceptability of a future COVID-19 vaccine: A multi-methods study in England. *Vaccine*. 2020; 38(49):7789-98.

Recommendations for the management of acute lower respiratory tract infections in children under 2 years of age, 2021. Considerations for strengthening the first level of care

Acute lower respiratory tract infections (ALRTIs) continue to be an important cause of morbidity and mortality in infants in Argentina and the world.¹ In this age group, most cases of ALRTIs (bronchiolitis or pneumonia) are caused by respiratory viruses, with seasonal distribution during the cold months of the year in regions with a temperate climate.² Their diagnosis is largely clinical, and most of these conditions are self-limited and without complications; treatment is based on supportive measures at home. A small group of patients may require hospitalization in general wards and, of these, approximately 2 % in intensive care units.³

Evidence shows that the presence of biological factors (age under 3 months old, prematurity / low birth weight, comorbidities, etc.) and socio-environmental risk factors are associated with a higher rate of complications, hospitalization, and death (many of them at home).^{4,5}

Given the high prevalence of ALRTIs, standardized case management is a valuable tool for dealing with them. This standardized approach, based on the best available evidence, proposes safe care practices with a rational use of resources. This initiative takes into account risk factors and social determinants, thereby enabling the optimization of decisions as of the first level of care.

The *Sociedad Argentina de Pediatría* was a pioneer in the standardization of ALRTI management. In 1996, it took up the challenge of developing a guideline for the comprehensive management of patients with these conditions.⁶ In its first version, the document not only included the most important guidelines for the treatment of ALRTIs, but also underscored those measures to be avoided. The main emphasis was on promoting the rational use of antibiotics, endorsing their use only when necessary. Different widespread practices, deeply rooted among health care providers, were also described. These approaches lack a sound scientific evidence-base and therefore should be avoided in the routine management of these patients (i.e., the use of systemic and/or inhaled corticosteroids, nebulizations, decongestants, chest physiotherapy, mucolytic agents, ancillary tests such as chest X-rays, etc.). Another characteristic of

the document was that it was structured keeping in mind all levels of complexity, but empowering the primary health care team as the key player in the comprehensive management of these children, including outpatient follow-up, appropriate treatment and, occasionally, timely referral.

Over time, this measure proved effective in managing most of the cases at this first level of care, thereby freeing up a significant number of resources for severely ill patients. In addition, ALRTI programs have favored the reinforcement of prevention measures and the promotion of outpatient follow-up practices using low complexity technology, close to home and in a family-friendly setting.^{7,8}

This recommendation has been updated by the *Sociedad Argentina de pediatría* three times: in 2005,⁹ in 2015,¹⁰ and the latest one, in 2021.¹¹ In each new version, a number of amendments were made in the light of new evidence, always adjusted to our local reality. This task was coordinated by the National Committee of Pediatric Pulmonology, with contributions from the Committees of Infectious Diseases, Internal Medicine, and Outpatient Pediatrics. Besides, as usual, the steering role of national health authorities was strengthened to ensure the effective implementation of the recommendations in all jurisdictions.¹²

This latest version (2021) underscores the importance of biological and socio-environmental risk factors both in the first visit as well as in the follow-up of infants with ALRTIs. It also reinforces the concept that bronchodilators should only be used in the context of an empirical therapy trial. Likewise, the need to improve the early detection and diagnosis of hypoxemia in the initial assessment, as well as in situations of increased risk of complications or death is emphasized in order to act accordingly.

After 25 years, we reassert the key aspects of the recommendation still in force in 2021:

- Admission of the patient to the health system with primary care as the first point of contact (in coordination with the referral network).
- Comprehensive assessment of the patient and their setting, including the patient's severity and risk factors.

- Routine clinical observation of the infant for a brief and limited period of time, but long enough to adequately assess the infant's clinical status and the response to measures adopted.
- Decision on the patient's fate based on the severity, progress made during the period of observation and existing risk factors, including the options of outpatient management or referral to a health center of higher complexity, as appropriate.
- Community dissemination of prevention measures, awareness of warning signs, the need for early consultation, and compliance with follow-up visits until definitive discharge.

In the context of the SARS-CoV-2 pandemic, or other specific epidemiological situations, recommendations should be adjusted in a timely manner based on the provisions issued by health authorities.

For more detailed information on the recommendations, we suggest reading the document "Recommendations for the management of acute lower respiratory tract infections in children under 2 years of age. Update 2021".¹¹

We believe that this material will be most helpful to those carrying out the most important part of the job: accompanying children and their families in a time when they need this the most.

Laura Moreno^{a,b}
Sandra Barría^{a,c}
Fernando Ferrero^{a,d}

- National Committee of Pediatric Pulmonology, Sociedad Argentina de Pediatría.
- Chair of Clinical Pediatrics. Universidad Nacional de Córdoba.
- Hospital Regional Víctor Manuel Sanguinetti. Comodoro Rivadavia. Chubut.
- Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde," Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.292>

To cite: Moreno L, Barría S, Ferrero F. Recommendations for the management of acute lower respiratory tract infections in children under 2 years of age, 2021. Considerations for strengthening the first level of care. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):292-293.

REFERENCES

- Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EA, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017; 390(10098):946-58.
- Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol*. 2020; 7(1):83-101.
- Nair H, Simoes EA, Rudan I, Gessner BD, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013; 381(9875):1380-90.
- Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Indicadores básicos Argentina 2019. [Accessed on: April 15th, 2021]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2019/12/Indicadores-Basicos-2019.pdf>
- Argentina. Ministerio de Salud. Natalidad y mortalidad infantil 2019. Boletín N°163. Buenos Aires, January 2021. [Accessed on: April 15th, 2021]. Available at: http://www.deis.msal.gov.ar/files/DEIS_%20Natalidad%20y%20Mortalidad%20Infantil%202019_163%20B.pdf
- Ferrero F, González Pena H, Ossorio MF, Grenoville M. Consenso sobre infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Recomendaciones para su manejo. *Arch Argent Pediatr*. 1996; 94(4):274-88.
- Speranza AM, Orazi V, Manfredi L, de Sarasqueta P. Programa Nacional de Infecciones Respiratorias Agudas Bajas. Hospitalización abreviada: Un modelo de atención basado en evidencias altamente efectivo para descender la mortalidad infantil. *Arch Argent Pediatr*. 2005; 103(3):282-7.
- Grad E, Basso V, Jaquenod M. Programa de infecciones respiratorias agudas en la Provincia de Buenos Aires: resultados en 2019. *Rev Argent Salud Pública*. 2020; 12:e6.
- Comité Nacional de Neumonología, Subcomisión de Epidemiología, Comité Nacional de Infectología, Comité Nacional de Medicina Interna. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104(2):159-76.
- Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Infectología; Comité Nacional de Medicina Interna. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(4):373-4.
- Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Infectología; Comité Nacional de Medicina Interna. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Actualización 2021. *Arch Argent Pediatr*. 2021; (accepted for publication).

COVID-19 vaccine for children: The challenge of making a decision

In order to relieve and resolve the COVID-19 pandemic, there are now more than 180 candidate vaccines under development and study.¹ Some are also now being studied for their use in children and adolescents.² This situation gives rise to a number of reflections about the need and relevance of vaccination in this age group, the ethical aspects involved in these studies, family acceptance of this possibility, and our preparation as pediatricians to participate in and accompany the development of evidence and exercise a critical judgment of outcomes.

Although in the first months of the pandemic investigators focused on the elderly population and on adults with certain risk factors (obesity, hypertension, etc.), children and adolescents have progressively emerged as a group of interest for vaccination. Even though children, in general, may be less capable of keeping their distance from other people or less prone to implementing other protection strategies than adults, the evidence available to date does not suggest that they are at risk for severe SARS-CoV-2 disease.^{3,4} This means that their position as a vaccine target population is based on their role in community transmission and, therefore, community protection.⁵ In addition, given the relative ease with which this infection can spread, it is estimated that at least 80 % of the population should be vaccinated to achieve herd immunity.⁶ In other words, it may be said that, in this age group, there is a need for vaccination that is rather related to a common interest than a particular benefit.

Some reasons for such need are related to the role played by children in infection dissemination. An early insight in this regard is that not all infected children develop symptoms, and those who do, are not always diagnosed in a timely manner.⁷ Data show that children, even asymptomatic ones, have prolonged viral shedding (up to 18 days). However, it has not been possible to establish the infective and contagious nature this may entail.⁸

As an additional analysis, current vaccine studies (in adults) do not include a measurement of viral load and viral shedding as a secondary end-point, nor of viral transmission as exploratory data.⁶ Such lack of information about transmission after vaccination is a missed opportunity when considering the use of the

vaccine in the pediatric population.

Some investigators have gone even further and proposed potentially making vaccination mandatory.⁹ They have analyzed the situation based on previously established criteria related to the vaccine, the disease or its implementation.¹⁰ As a priority criterion, they proposed vaccine safety, not only because of what it implies *per se*, but also because of the effect it may have on the community's general trust in vaccines. Subsequently, they made considerations about the existence of a population subgroup that is highly affected by COVID-19, the fact that children play a (yet unclear) role in transmission, and vaccine effectiveness.⁹ It is clear that there is a prior step before making a suggestion: research.

Research has difficulties that are inherent to participants' age, directly related to their ability to provide consent. But it also poses ethical aspects because, in order to respect the basic principles, studies should only include participants for whom the trial implies a minimum risk or for whom it offers a potential benefit that outweighs the risks. That is to say, solid evidence about safety should be available, but waiting for the definite outcomes of studies in adults takes time. This is also a dilemma, because waiting for the clear establishment of vaccine safety and effectiveness in adults may significantly delay an effective response to the pandemic.¹

A potential alternative is starting research with those who are physiologically more similar to adults: healthy adolescents. This would offer an additional advantage: adolescents have a greater understanding of what it means to take part in a clinical trial, although it definitely does not resolve the most challenging aspect that is the inclusion of younger participants and those with a health condition that exposes them to a higher risk for severe disease.

Once the research stage is completed, for vaccines to reach their target population, it is necessary to have family acceptance. Some studies explored this topic. For example, in the United States, 65 % out of 1500 families indicated that they would vaccinate their children.¹¹ Another study showed that, in England, 48 % of families are sure they want to vaccinate their children. The concerns about vaccine safety and effectiveness referred to how "quickly" they were developed.¹²

Sociocultural aspects may also be relevant in this matter, so these data may hardly be extrapolated to other communities.

Such path, from basic research companies and clinical trial implementation to public health policies, may appear somewhat distant from pediatricians' routine practice. However, the target of such initiatives are our patients and their families. Thus, pediatricians have a direct or indirect participation in the care of children and adolescents affected by COVID-19, in any research required to understand it, and in community education about what research is and its purpose. We can be part of a clinical trial team but we can also be consulted by a family whose child has been invited to participate in a study. We will need to make a critical assessment of study outcomes to define our indications. Such situation poses challenges. It is an invitation to ask ourselves how prepared we are to decide what we believe is necessary, relevant, useful, and ethical for our patients. ■

María Elina Serra, M.D.^{a,b}

a. Fundación para la Salud Materno Infantil (FUNDASAMIN), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

b. Assistant Editor, *Archivos Argentinos de Pediatría*.

E-mail address:

María Elina Serra, M.D.: meserra@fundasamin.org.ar

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.294>

To cite: Serra ME. COVID-19 vaccine for children: The challenge of making a decision. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):294-295.

REFERENCES

1. Mintz K, Jardas E, Shah S, Grady C, et al. Enrolling Minors in COVID-19 Vaccine Trials. *Pediatrics*. 2021; 147(3):e2020040717.
2. Clinical Trials.gov [Accessed on: May 6th, 2021]. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vaccine&cond=Covid19&age_v=&age=0&gndr=&type=&rslt=&Search=Apply
3. Rabinowicz S, Leshem E, Pessach IM. COVID-19 in the Pediatric Population-Review and Current Evidence. *Curr Infect Dis Rep*. 2020; 22(11):29.
4. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(5):355-68.
5. Kao CM, Orenstein WA, Anderson EJ. The Importance of Advancing Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccines in Children. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(3):515-8.
6. Eberhardt CS, Siegrist C-A. Is there a role for childhood vaccination against COVID-19? *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32(1):9-16.
7. DeBiasi RL, Delaney M. Symptomatic and Asymptomatic Viral Shedding in Pediatric Patients Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Under the Surface. *JAMA Pediatr*. 2021; 175(1):16-8.
8. Han MS, Choi EH, Chang SH, Jin B-L, et al. Clinical Characteristics and Viral RNA Detection in Children With Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea. *JAMA Pediatr*. 2021; 175(1):73-80.
9. Opel DJ, Diekema DS, Ross LF. Should We Mandate a COVID-19 Vaccine for Children? *JAMA Pediatr*. 2021; 175(2):125-6.
10. Opel DJ, Diekema DS, Marcuse EK. A critique of criteria for evaluating vaccines for inclusion in mandatory school immunization programs. *Pediatrics*. 2008; 122(2):e504-10.
11. Goldman RD, Yan TD, Seiler M, Parra Cotanda C, et al. Caregiver willingness to vaccinate their children against COVID-19: Cross sectional survey. *Vaccine*. 2020; 38(48):7668-73.
12. Bell S, Clarke R, Mounier-Jack S, Walker JL, Paterson P. Parents' and guardians' views on the acceptability of a future COVID-19 vaccine: A multi-methods study in England. *Vaccine*. 2020; 38(49):7789-98.

Problemas del sueño en una muestra de niñas y niños con trastornos del desarrollo, antes y durante la pandemia por COVID-19

Sleep problems in a sample of children with developmental disorders, before and during the COVID-19 pandemic

Dra. M. Belén Micheletti^a, Dr. Pablo Cafiero^a, Dra. Silvana Nápoli^a,
Dra. Celina Lejarraga^a, Dra. Paula Pedernera Bradichansky^a, Dra. M. Paula Vitale^a,
Dra. M. Gabriela Urinovsky^a, Dra. Anabella Escalante^a y Dra. Estela Rodríguez^a

RESUMEN

Los problemas del sueño (PS) son frecuentes, principalmente en niñas y niños con trastornos del desarrollo (TD), y causan un impacto en su funcionamiento y calidad de vida familiar. El pediatra tiene un rol importante en su abordaje. **Objetivo.** Definir la frecuencia y los tipos de PS en una muestra de niñas y niños con TD, determinar la proporción de pediatras que abordaron estas dificultades, evaluar los efectos de la higiene del sueño (HS) y describir el impacto de la pandemia por COVID-19 en el sueño.

Población y métodos. Estudio cuasiexperimental. El diagnóstico de PS se realizó con la preocupación de los padres y/o criterios clínicos. Se brindaron estrategias de HS, luego se evaluó su efecto según referencia de los padres y uso del cuestionario CSHQ-S (*Children's Sleep Habits Questionnaire* en español) pre- y postestrategias. Durante la pandemia por COVID-19, se midió nuevamente la variable PS y las relacionadas a HS.

Resultados. Se incluyeron 161 niñas y niños. La frecuencia de PS fue del 55 %. El 80 % mejoró con HS. El 83 % tenía pediatra de cabecera, y de ellos, el 45 % había preguntado acerca del sueño. Durante la pandemia por COVID-19 hubo aumento de PS y cambios en las variables de HS. **Conclusión.** Aproximadamente la mitad de los niñas y niños con TD presentan PS; esto solo fue abordado por el 45 % de los pediatras. La HS resultó beneficiosa para la mayoría, por lo que la intervención del pediatra parece fundamental. Durante la pandemia por COVID-19 aumentaron los PS, como posible reflejo del impacto ambiental en los niñas y niños con TD.

Palabras clave: sueño, trastornos del neurodesarrollo, desarrollo infantil, higiene del sueño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.296>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.296>

Cómo citar: Micheletti MB, Cafiero P, Nápoli S, Lejarraga C, et al. Problemas del sueño en una muestra de niñas y niños con trastornos del desarrollo, antes y durante la pandemia por COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):296-303.

INTRODUCCIÓN

El sueño es fundamental en el neurodesarrollo. Es imprescindible en procesos como plasticidad cerebral, atención, memoria, aprendizaje, regulación de emociones, respuesta al estrés, recuperación de energía, crecimiento y reparación de tejidos.^{1,2} Interviene en el óptimo funcionamiento del sistema inmune, la regulación endócrino-metabólica y la salud cardiovascular.¹ Durante los primeros años de vida, es la actividad a la que más tiempo le dedican las niñas y los niños.³ Los requerimientos de sueño disminuyen con la edad; existen valores de referencia para 0-18 años, con percentiles entre 2 (límite inferior) y 98 (límite superior).⁴ En el sueño influyen factores individuales, familiares, estructurales (cama, luces, temperatura, vivienda), de escolarización, tratamientos, características socioculturales (por ejemplo, los horarios sociales extendidos), situaciones de estrés y oferta de tecnología donde la exposición a pantallas (redes sociales, televisión, etc.) es un factor relevante.⁵⁻⁹

Se define problema del sueño (PS) como "todos los patrones del sueño que resultan insatisfactorios para los padres, la/el niña/o o su pediatra".¹⁰ En la bibliografía internacional, la prevalencia hallada es el 25 %^{8,10} en menores de 5 años y en un estudio local fue el 37,4 %.¹¹ Las dificultades de conducta, de comunicación, de integración sensorial y la ansiedad,

a. Servicio de Clínicas Interdisciplinarias del Neurodesarrollo, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. M. Belén Micheletti:
belenmicheletti@gmail.com

Financiamiento:

Beca de investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 13-8-2020

Aceptado: 14-1-2021

frecuentes en niñas y niños con trastornos del desarrollo (TD), predisponen a PS, que se han descrito como frecuentes (50-80 %) y persistentes en esta población.¹²⁻¹⁴ Los PS, a su vez, pueden exacerbar las manifestaciones citadas, esto causa mayores niveles de fatiga, depresión, estrés, e impacta de manera negativa en el funcionamiento y la calidad de vida familiar.^{12,13,15}

Actualmente, existe un subdiagnóstico de PS.¹⁶ El pediatra cumple un rol importante en su detección y abordaje, y puede promover estrategias de higiene del sueño (HS), conocidas como “actividades cotidianas que influyen en el sueño a través de factores fisiológicos”.¹⁰ Su desconocimiento puede derivar en interconsultas o estudios evitables.¹⁷

OBJETIVOS

- A. Definir la frecuencia y los tipos de PS en una muestra clínica de niñas y niños con TD.
- B. Determinar la proporción de pediatras que abordaron estas dificultades.
- C. Evaluar la efectividad de las estrategias de HS.
- D. Describir el impacto de la pandemia por COVID-19 en el sueño.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio cuasiexperimental (antes-después). La población estuvo constituida por niñas y niños con TD de 1 a 6 años que concurrieron al Servicio de Clínicas Interdisciplinarias del Neurodesarrollo (SCIND) del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, entre julio de 2019 y marzo de 2020, realizando su seguimiento hasta julio de 2020. Muestreo por conveniencia.

Procedimientos e instrumentos

Durante la consulta clínica, las familias respondieron un cuestionario sobre los hábitos de sueño de sus hijos e hijas (*Anexo 1, véase en formato electrónico*) guiados por el entrevistador, y luego objetivaron su preocupación sobre el tema a través de una escala visual análoga (EVA) (*Anexo 2, véase en formato electrónico*). Quienes cumplieron criterios para PS pasaron a una segunda etapa, donde recibieron orientación con estrategias de HS (manual confeccionado por el SCIND, *Anexo 3, véase en formato electrónico*), contestaron preguntas sobre el abordaje del sueño realizado por su pediatra de cabecera (*Anexo 4, véase en formato electrónico*) y un cuestionario de hábitos del sueño infantil versión español (CSHQ-S)¹⁸ (*Anexo 5, véase en formato electrónico*) para obtener un puntaje que pudiera ser comparado con el obtenido posteriormente a la intervención

(HS). Las familias de niñas y niños con PS, luego de un mes de aplicar HS, participaron de una tercera etapa donde respondieron un cuestionario sobre las estrategias dadas (*Anexo 6, véase en formato electrónico*), nuevamente la EVA sobre preocupación de los padres, y el CSHQ-S.

Los cuestionarios sobre hábitos del sueño, sobre abordaje del tema por el pediatra de cabecera y de utilidad de las estrategias de HS fueron elaborados por los autores del trabajo. Cabe mencionar que los cuestionarios no fueron probados en una muestra piloto previa.

Luego de decretado el confinamiento por COVID-19, las familias de niñas y niños con PS refirieron dificultad en aplicar HS y exacerbación de PS. Por esta razón, se solicitó al Comité Revisor y de Ética en Investigación (CREI) volver a medir la variable PS y las relacionadas con HS, y se elaboró un nuevo cuestionario (*Anexo 7, véase en formato electrónico*), que se envió por medios electrónicos, a los 60 días de iniciado el confinamiento por la pandemia de COVID-19, a todas las familias que participaron en el estudio, incluidos quienes no reunían criterios para PS. Las respuestas se compararon con las respuestas dadas en la primera etapa.

1) Variables principales

1.1) Problema del sueño:

1.1.1) *Preocupación de los padres*: se pidió a los padres que eligieran a través de una EVA una de 5 opciones que mejor representara el nivel del problema para ellos (*Anexo 2, véase en formato electrónico*).

1.1.2) *Criterios clínicos*: demorar más de 20 minutos en conciliar el sueño^{19,20} y/o 1 o más despertares por noche, de 20 minutos o más de duración total.²¹

1.2) *Mejoría de PS con hábitos de HS*: se realizaron dos preguntas: “Para usted, ¿el sueño de su hijo mejoró?”; y “¿El sueño sigue siendo un problema para usted?”, y se podía elegir 1 de las 5 opciones de la EVA (para comparar con la elegida previamente a la intervención). Para constatar si hubo diferencia significativa en la muestra pre- y posintervención, se comparó la media de puntajes de CSHQ (cuestionario a padres sobre hábitos del sueño de sus hijos, validado para niñas y niños de 2 a 10 años²² y en español²³).

2) Variables secundarias

2.1) *Categorización de PS*: según la clasificación de Navarro¹⁰ (se pudieron elegir 2 o más PS por niño o niña):

2.1.1) Niño al que le cuesta trabajo dormirse: insomnio.

2.1.2) Niño que presenta eventos anormales durante el sueño: pesadillas, terrores nocturnos, somniloquias, sonambulismo, enuresis o movimientos.

2.1.3) Niño que se duerme durante el día.

2.2) *Sociodemográficas*: sexo; edad; certificado único de discapacidad; obra social; clima educacional²⁴ (número de años de escolaridad promedio de convivientes mayores de 25 años, clasificado en bajo: < 6,99 años, medio: 7-11,99 años y alto: ≥ 12 años); estratificación social (GRAFFAR)²⁵: I-II-III-IV-V; necesidades básicas insatisfechas²⁶; función familiar-APGAR²⁷: normal, disfunción leve, moderada o grave; escolarización: sí o no; tratamiento específico para su TD (fonoaudiología, psicopedagogía, psicología, terapia ocupacional).

2.3) *Biológicas*: edad gestacional; bajo peso para la edad gestacional; diagnóstico genético, medicamentos (excluyendo aquellos para PS).

2.4) *Neurodesarrollo*: diagnóstico de TD realizado por profesionales especializados en desarrollo del SCIND, definido según el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 5.ª edición (DSM-5)²⁸ y la *Clasificación de diagnóstico de salud mental y trastornos del desarrollo de la primera infancia* (DC: 0-5TM).²⁹

3) Intervención: Estrategias de HS: Tabla 1

El tamaño muestral calculado con el programa Piface, para el objetivo A, fue 120, según valor teórico de prevalencia de PS en niñas y niños con TD de 75 %^{12,14} y con un poder del 95 %; y para el objetivo C, fue 43, para estimar una disminución en CSHQ-S de 5 puntos,^{30,31} con alfa 0,05 y poder del 90 %.

TABLA 1. Estrategias de higiene del sueño

1. Establecer una rutina 30 minutos antes de dormir, con horario regular (máximo 1 hora de diferencia).
2. Realizar actividades relajantes antes de dormir.
3. Usar agendas visuales.
4. Evitar exposición a pantallas durante la noche.
5. Lograr un ambiente con poco ruido y pocas luces.
6. Evadir comidas estimulantes en las últimas horas del día.
7. Impedir siestas largas.
8. Aumentar exposición a la luz por la mañana.
9. Disminuir ingesta de líquido previo a dormir.
10. No acostarse inmediatamente después de comer.

Elaboración propia.

Las variables categóricas se expresaron en números absolutos y frecuencia; y las variables numéricas, en media y desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza para evaluar relación con factores de riesgo, con chi cuadrado, y test T para muestras pareadas, para evaluar la efectividad de estrategias de higiene del sueño. Se utilizó el programa RStudio.³²

La participación fue voluntaria, con consentimiento informado escrito. El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética Hospitalaria.

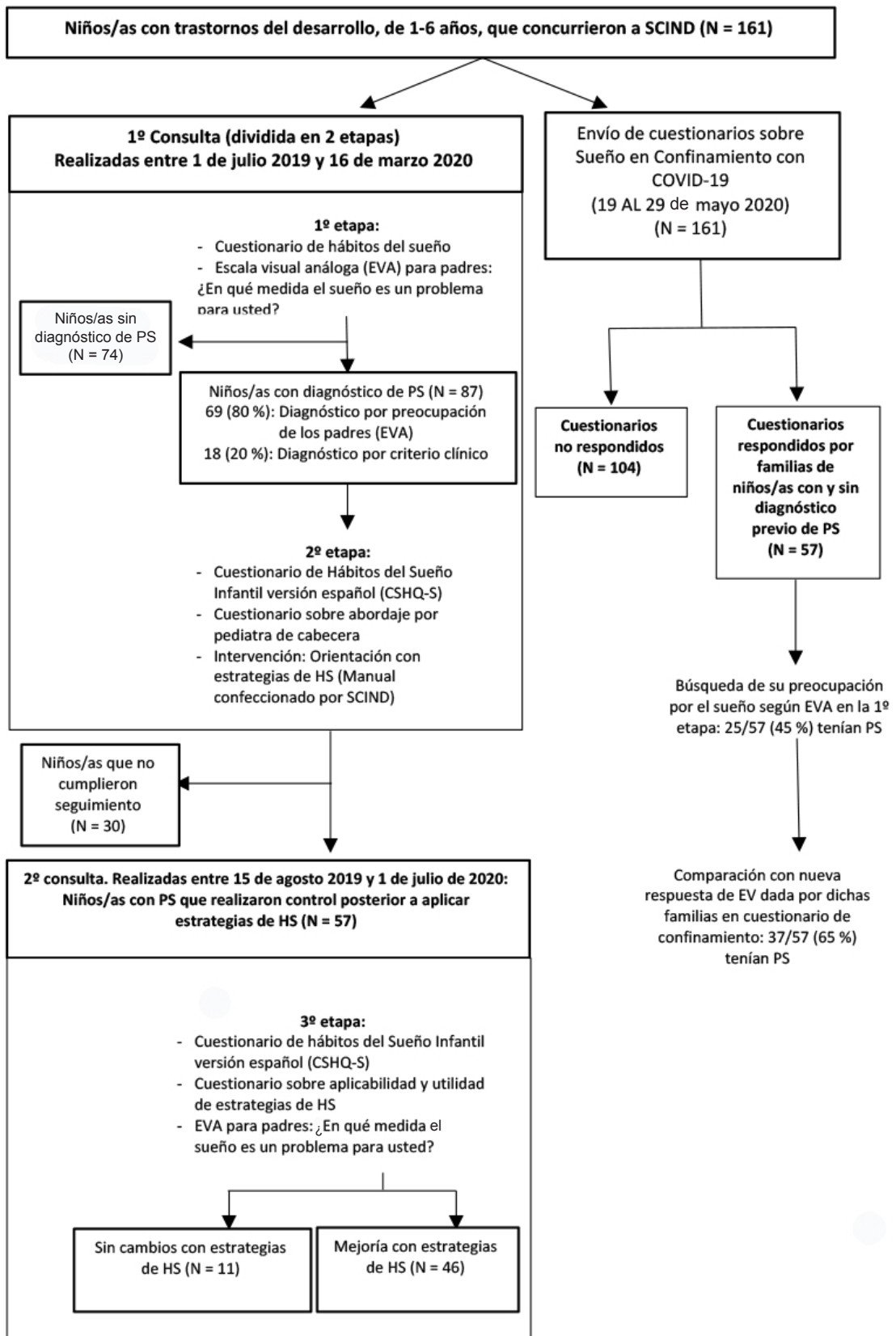
RESULTADOS

Se entrevistaron 161 familias y se obtuvo el 100 % de respuestas. En la *Figura 1* se muestra

TABLA 2. Características demográficas y antecedentes biológicos (n = 161)

Parámetros	% (n)
Sexo:	
Masculino	67 % (108)
Edad en meses: media (DE)	50 (± 16)
Residencia	
CABA	8,5 % (13)
Conurbano	82 % (132)
Provincia de Buenos Aires	4,5 % (7)
Otras provincias	5 % (8)
Nivel educacional	
Bajo	7 % (11)
Medio	76 % (123)
Alto	17 % (27)
Necesidades básicas insatisfechas	20 % (32)
Obra social	51 % (82)
Certificado único de discapacidad	48 % (77)
Certificado único de discapacidad + obra social	30 % (47)
Estrato social GRAFFAR	
Alta	0,5 % (1)
Media-alta	8 % (13)
Media-baja	57 % (92)
Obrera	32 % (51)
Marginal	2,5 % (4)
Función familiar APGAR	
Normal	47 % (75)
Disfunción leve	32 % (51)
Disfunción moderada	14 % (23)
Disfunción grave	7 % (12)
Más de 3 personas en la habitación donde duerme	63 % (103)
Prematuridad	19 % (30)
Bajo peso para la edad gestacional	20 % (32)
Diagnóstico genético confirmado	11 % (1)
Comorbilidad (condiciones médicas asociadas)	65 % (105)
Medicación previa (no relacionada al sueño)	22 % (35)

FIGURA 1. Flujograma de recolección de datos



el flujograma del estudio. Los antecedentes demográficos y biológicos se muestran en la *Tabla 2*. El 91 % de las/los niñas y niños mayores de 3,5 años estaba escolarizado. Las comorbilidades más frecuentes fueron cardiopatías congénitas (15 %) y epilepsia (12 %) (*Tabla 3*). Los diagnósticos del neurodesarrollo se muestran en la *Tabla 4*.

El 83 % (133/161) tenía pediatra de cabecera, y de ellos, el 45 % (60/133) había preguntado acerca del sueño. Las sugerencias recibidas fueron esperar (30 % = 18/60), rutina previa a dormir (6 % = 4/60), realizar interconsultas (5 % = 3/60), y otras (hablar con los terapeutas y ordenar el ambiente) (12 % = 7/60).

Las horas totales de sueño fueron 10,5 h (DE ± 2). El 53 % (86/161) dormía siesta de 2 horas (DE ± 1), de los cuales el 37 % (32/86) lo hacía después de las 16:00, a una edad media de 43 meses (± 14). Las horas de exposición a pantallas por día fueron 2,5 h (DE ± 1). El 62 % (100/161) tenía TV en la habitación. El 70 % (112/161) usaba pantallas después de las 20:00, y el 56 % (90/161) conciliaba el sueño con pantallas (TV o celular). El 36 % (58/161) practicaba colecho, con una edad media de 47 meses (DE ± 14). Los motivos fueron disponibilidad estructural (15 %), costumbre (7 %), miedo por condición de base (7 %) y "reactivo" a conducta problemática (46 %).

La prevalencia de PS en niñas y niños con TD de 1 a 6 años fue el 55 % (87/161).

TABLA 3. Comorbilidades médicas de la población estudiada (n = 161)

Comorbilidad	% (n)
Cardiopatía congénita	16 % (24)
Epilepsia	12 % (19)
Enfermedades respiratorias crónicas	8 % (12)
Síndrome de apnea obstructiva del sueño	4,5 % (7)
Baja talla	4 % (6)
Bajo peso	2 % (3)
Obesidad	2 % (3)
Reflujo gastroesofágico	2 % (3)
Diarrea crónica	2 % (3)
Trastorno deglutorio	1,5 % (2)
Estreñimiento	1,5 % (2)
Mielomeningocele	0,6 % (1)
Dolor abdominal recurrente	0,6 % (1)
Parasitosis	0,6 % (1)
Otras comorbilidades	33 % (51)
Sin comorbilidades	36 % (56)

Clasificación de los PS según Navarro¹⁰:

- Niño al que le cuesta trabajo dormirse (51 % = 82/161): el 40 % (64/161) conciliaba el sueño luego de 20 minutos. Hubo diferencia significativa entre dormir siesta antes de las 16:00 (25 minutos) y luego de las 16:00 (65 minutos) ($p < 0,001$). El 36 % (58/161) tenía 1 o más despertares por noche, 5 noches/semana (DE ± 2), y una duración media total de 40 minutos. Los eventos más frecuentes al inicio del sueño fueron necesitar la compañía de un adulto (51 % = 82/161), resistencia a acostarse (33 % = 53/161) y necesitar objetos o peluches (33 % = 53/161).
- Niño que presenta eventos anormales durante el sueño (38 % = 61/161): los eventos más frecuentes fueron "inquieto mientras duerme" (48 % = 77/161), bruxismo (20 % = 32/161), somniloquias (16 % = 26/161), llanto dormido (12 % = 20/161), enuresis (5 % = 8/161), pesadillas (1,2 % = 2/161), terrores nocturnos (1,8 % = 3/161) y sonambulismo (1,2 % = 2/161).
- Niño que se duerme durante el día (17 % = 27/161): referido como "se queda dormido/a mientras está en el jardín/escuela, mira TV o juega". Todos fueron secundarios a déficit de sueño.

De los 87 niñas y niños detectados con PS (n = 87), el 20 % de los padres (18/87) refirieron que "no era un problema" a pesar de cumplir con criterios clínicos, y esto fue más frecuente en los menores de 3,5 años (*odds ratio* [OR] 3, IC 95 % 1-9, $p = 0,04$). El 45 % (39/87) informó que es un "problema moderado", "serio" o "total". El 35 % (30/87) restante lo definió como problema "leve".

TABLA 4. Diagnósticos categóricos del neurodesarrollo (n = 161)

Diagnósticos	% (n)
Retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual	38 % (61)
Retraso del lenguaje/trastorno del lenguaje	31 % (50)
Trastorno del espectro autista	30 % (49)
Hipoacusia	8,5 % (14)
Dificultades en la regulación de la conducta	7 % (11)
Parálisis cerebral	5 % (8)
Trastorno de conducta	4 % (6)
Trastorno del desarrollo de la coordinación	2,5 % (4)
Baja visión	2,5 % (4)
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	1 % (2)

De los 87 niñas y niños con PS, se concretó el seguimiento longitudinal de 57. El 80 % (45/57) de los padres refirieron que el PS había mejorado, usando 2 (± 1) estrategias de HS. Las más útiles fueron disminuir horas de pantallas y organizar una rutina previa a dormir. Hubo diferencia significativa de 5 puntos de CSHQ-S pre- y posintervención (IC95 % 2-7, $p = 0,001$).

Se obtuvieron 57 respuestas de las encuestas sobre pandemia por COVID-19. La comparación con las variables obtenidas en la primera consulta, mostraron un incremento de la preocupación de los padres del 45 % (25/57) al 65 % (37/57). No hubo diferencia significativa en el tiempo transcurrido entre la consulta inicial y la pandemia, entre el grupo que manifestó PS en pandemia (7,5 meses) y el que no (8 meses) ($p = 0,6$). Hubo mayor exposición a pantallas (2,5 a 3,5 horas/día), y menor adherencia al horario regular para acostarse (del 75 % al 61 %). Los eventos del sueño que aumentaron fueron llanto (del 16 % al 40 %), pesadillas (del 4 % al 35 %) y despertares nocturnos (del 35 % al 51 %).

Los factores de riesgo que tuvieron relación significativa con tener PS se muestran en la *Tabla 5*.

DISCUSIÓN

La frecuencia de PS hallada en niños con TD (55 %) coincide con la descripta en la bibliografía internacional,^{12,13} y hasta el momento no hay datos nacionales publicados. El tipo de PS más frecuente fue el niño al que le cuesta trabajo dormirse, al igual que lo descripto para niñas y niños sin TD.¹⁰

La exposición a pantallas tiene asociación significativa con PS, y está demostrado que los PS son intermediarios entre el uso de pantallas y las dificultades de conducta.^{9,33} Por lo tanto, el abordaje de este tema es de suma importancia en niñas y niños con TD, quienes tienen mayor riesgo de usar pantallas, dificultad para “desengancharse” y susceptibilidad a la luz.⁹

En nuestra población, las horas de sueño totales estuvieron entre los percentiles 2-10^{4,10,13} y en los valores más bajos de los recomendados por la Asociación Americana de Medicina del Sueño.³⁴

La bibliografía y nuestro estudio coinciden en la asociación significativa entre PS y colecho, pero resulta difícil determinar la dirección de dicha relación.³⁵ Existen distintos motivos que influyen en la elección de esta práctica, referidos por las familias encuestadas: disponibilidad estructural, costumbre, miedo por la condición de base y reactivo a una conducta problemática. En niñas y niños con TD se describe mayor frecuencia, lo que puede deberse a la mayor prevalencia de estos motivos informados. En nuestros resultados, la tasa de dicha práctica fue similar a la descripta en niñas y niños con TD de Turquía,¹⁹ pero mayor a la encontrada en niñas y niños con desarrollo típico de Argentina,¹¹ Colombia³⁶ y España³⁷, y con TD en Inglaterra.⁹

Si bien no utilizamos escalas de estrés parental, la mitad de los padres de niñas y niños con PS lo refirieron como un problema significativo a través de la EVA. Resulta importante la proporción (20 %) que no señaló el sueño como problema cuando sí cumplían criterios clínicos para PS,

Tabla 5. Factores de riesgo y protectores para tener problemas del sueño ($n = 161$)

Variable	OR (IC95 %)	<i>p</i>	Relación con problema del sueño
Disfunción familiar moderada-grave (APGAR)	2 (1-5)	0,05	Riesgo
> 3 personas en la habitación donde duerme (hacinamiento medio o crítico)	2 (1-4)	0,02	Riesgo
No tener acceso a equipo de terapeutas orientado a su TD	2 (1-4)	0,05	Riesgo
Televisor en la habitación	2,5 (1-5)	0,01	Riesgo
Dormir con pantallas	2 (1-4)	0,01	Riesgo
Televisor encendido durante la noche	3,5 (1-11)	0,03	Riesgo
Usar pantallas durante >2,5 horas	3 (2-6)	0,001	Riesgo
Siesta después de las 16:00	3,5 (1-9)	<0,001	Riesgo
Exposición a luz natural durante la mañana	0,30 (0,1-0,9)	0,04	Protector
Mantener horario regular para acostarse	0,04 (0-0,3)	<0,001	Protector
Padres sin cambios en el estado de ánimo durante el confinamiento por la pandemia por COVID-19	0,22 (0,07-0,7)	0,01	Protector
Padres con dificultades para dormir durante el confinamiento por la pandemia por COVID-19	12 (2-98)	<0,01	Riesgo

al igual que se observó en otros estudios.^{15,37} En nuestra población, esto fue más frecuente en menores de 3,5 años. Algunas hipótesis podrían ser la mayor prevalencia de colecho a esa edad, horarios matutinos más flexibles por la ausencia de actividades escolares o expectativas de los padres con respecto al sueño diferentes a edades más tempranas, lo que podría ser investigado en futuros estudios.

La influencia de los factores ambientales en el sueño se ve reflejada en la relación significativa entre disfunción familiar moderada-grave y PS (observada también en estudios previos);¹⁴ y en el acceso a tratamientos (lo que evidencia la importancia de abordar los TD de manera oportuna). Pese al 20 % de necesidades básicas insatisfechas hallado, el clima educacional medio-alto pudo actuar como factor protector.

El 80 % de las familias contactadas en la tercera etapa informaron mejoría del PS con HS. Si bien coincide con la bibliografía¹⁴ (74 %), se debe tener en cuenta que hubo dificultades en concretar el seguimiento y no se pudo conocer la respuesta de 30 familias. Aun así, por los datos obtenidos, que alcanzan el tamaño muestral estipulado, y la bibliografía que lo respalda, se puede concluir que los PS en niñas y niños con TD, en su mayoría, responden a las estrategias de HS y pueden ser abordados por pediatras, sin que se necesite, al menos al inicio, agregar consultas especializadas o intervenciones farmacológicas. La diferencia pre- y posintervención de 5 puntos en el puntaje total de CSHQ-S también fue similar a lo descrito en otros estudios.^{30,31} Ante la dificultad inicial para contactar a las familias de forma presencial, la incorporación de medios electrónicos permitió lograr mayor cantidad de respuestas.

Sobre la base de estos resultados, los autores proponen el algoritmo que se muestra en el *Anexo 8* (véase en formato electrónico) para un posible manejo en la consulta pediátrica.

Al igual que en nuestro trabajo, otros estudios también hallaron una proporción baja de pediatras de cabecera que aborda este tema^{16,38} por lo que resulta fundamental, dada su repercusión y prevalencia, incluir esta problemática en espacios de formación pediátrica.

Los hallazgos relacionados con la pandemia por COVID-19 muestran un aumento de PS, que coincide con estudios publicados en niñas y niños con TEA durante dicho período, con mayor puntaje en CSHQ-S, mayor resistencia para acostarse y demora en conciliar el sueño.³⁹ Otros estudios en niños sin TD⁴⁰ también mostraron

mayor prevalencia de PS, y los factores que se asociaron a disminuir su probabilidad fueron las prácticas de HS, una atmósfera familiar armoniosa y mayor comunicación intrafamiliar.

Las limitaciones de nuestro estudio fueron las siguientes: la falta de grupo control que no reciba estrategias de HS (no realizado por razones éticas), el uso de CSHQ-S no validado para menores de 2 años (5/161 niñas y niños fueron de dicha edad) ni validado en Argentina, lo cual se nota en las palabras no habituales en nuestro país. Al ser consultas presenciales, las preguntas eran realizadas por el entrevistador, quien adecuaba dichas palabras a otras de uso frecuente. Se priorizó el uso de CSHQ-S por ser uno de los cuestionarios más usados en investigaciones del sueño infantil, inclusive en menores de 1 año.²²

CONCLUSIÓN

Aproximadamente la mitad de las niñas y los niños con TD presentan PS, siendo el más frecuente el insomnio, y esto fue abordado por el pediatra solo en el 45 % de los casos. La HS resultó beneficiosa para la mayoría, por lo que la intervención del pediatra parece fundamental. Durante la pandemia por COVID-19, se evidenció un aumento de PS, como posible reflejo del impacto ambiental en el sueño de niñas y niños con TD. ■

Agradecimientos

Al Servicio de Clínicas Interdisciplinarias del Neurodesarrollo del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"; a Carolina Cernadas y Noelia Soria, de Dirección Asociada de Docencia e Investigación (DADI).

REFERENCIAS

1. Valiensi SM. Variaciones fisiológicas del sueño. En: Medicina del Sueño en Niños y Adolescentes. Buenos Aires: Akadia; 2016:13-5.
2. Ordway MR, Sadler LS, Canapari CA, Jeon S, et al. Sleep, biological stress, and health among toddlers living in socioeconomically disadvantaged homes: A research protocol. *Res Nurs Health*. 2017; 40(6):489-500.
3. Bathory E, Tomopoulos S. Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017; 47(2):29-42.
4. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics*. 2003; 111(2):302-7.
5. Owens J. Sleep and sleep disorders in children. En: Carey W, Crocker A, Elias ER, Feldman H, Coleman W. Developmental-Behavioral Pediatrics. 4th ed. Philadelphia: Saunders ELSEVIER; 2009. Págs.619-28.
6. Meltzer LJ, Montgomery-Downs HE. Sleep in the family. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58(3):765-74.

7. Cardinali DP. ¿Dormir (o no) es un problema social? En: Qué es el sueño. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Paidós; 2014. Págs.29-38.
8. Mindell JA, Meltzer LJ, Carskadon MA, Chervin RD. Developmental aspects of sleep hygiene: findings from the 2004 National Sleep Foundation Sleep in America Poll. *Sleep Med.* 2009; 10(7):771-9.
9. Lin J, Magiati I, Chiong SHR, Singhal S, et al. The relationship among screen use, sleep, and emotional/behavioral difficulties in preschool children with neurodevelopmental disorders. *J Dev Behav Pediatr.* 2019; 40(7):519-29.
10. Cruz Navarro IJ. Alteraciones del sueño en la infancia. *AEPap. Congreso de Actualización Pediatría.* 2019;307-19. [Acceso: 20 de Abril de 2019] Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/pags._307-320_alteraciones_del_sueno.pdf
11. Convertini DG, Krupitzky S, Tripodi MR, Carusso LL. Trastornos del sueño en niños sanos. *Arch Argent Pediatr.* 2003; 101(2):99-105.
12. Reynolds AM, Soke GN, Sabourin KR, Hepburn S, et al. Sleep problems in 2- to 5-year-olds with autism spectrum disorder and other developmental delays. *Pediatrics.* 2019; 143(3):e20180492.
13. Herrmann S. Counting Sheep: Sleep disorders in children with autism spectrum disorders. *J Pediatr Health Care.* 2016; 30(2):143-54.
14. Spruyt K, Curfs L. Non-pharmacological management of problematic sleeping in children with developmental disabilities. *Dev Med Child Neurol.* 2015; 57(2):120-36.
15. Pin Arboledas G. El sueño del niño con trastornos del neurodesarrollo. *Medicina (B Aires).* 2019; 79 (Supl I):44-50.
16. Meltzer LJ, Johnson C, Crosette J, Ramos M, et al. Prevalence of diagnosed sleep disorders in pediatric primary care practices. *Pediatrics.* 2010; 125(6):e1410-8.
17. Lord C. Taking sleep difficulties seriously in children with neurodevelopmental disorders and ASD. *Pediatrics.* 2019; 143(3):e20182629.
18. Lucas de la Cruz L, Martínez-Vizcaino V, Álvarez-Bueno C, Arias-Palencia N, et al. Reliability and validity of the Spanish version of the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-SP) in school-age children. *Child Care Health Dev.* 2016; 42(5):675-82.
19. Köse S, Yılmaz H, Tuna Ocakoglu F, Burcu Özbaran N. Sleep problems in children with autism spectrum disorder and intellectual disability without autism spectrum disorder. *Sleep Med.* 2017; 40:69-77.
20. Malow B, Byars K, Johnson K, Weiss S, et al. A practice pathway for the identification, evaluation, and management of insomnia in children, and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2012; 130 (Suppl 2):S106-24.
21. Pin Arboledas G, Soto Insuga V, Jurado Luque MJ, Fernández Gomariz C, et al. Insomnio en niños y adolescentes. Documento de consenso. *An Pediatr.* 2017; 86(3):165.e1-11.
22. Castro Dias C, Figueiredo B, Pinto TM. Children's Sleep Habits Questionnaire-Infant Version. *J Pediatr (Rio J).* 2018; 94(2):146-54.
23. Ledesma DL. A Spanish version of the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ). [Theses, Projects, and Dissertations]. California State University, San Bernardino; 2014. [Acceso: 10 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://scholarworks.lib.csusb.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1083&context=etd>
24. Aguilera ME, Rodríguez LF. Diferenciales sociales en el acceso a la educación en Argentina. VIII Jornadas Argentinas de estudios de población. Tandil, Buenos Aires, 12-14 de octubre de 2005. [Acceso: 10 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.redaepa.org.ar/jornadas/viii/AEPA/B14/Aguilera-Rodriguez.pdf>
25. Benitez Mesa MG, Dunia Dahdah MR. Evaluación del método de estratificación social Graffar-Mendez Castellano. [Trabajo de grado]. Universidad Católica Andrés Bello. Caracas, 2011. [Acceso: 10 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://biblioteca2.ucab.edu.ve/anexos/biblioteca/marc/texto/AAS1798.pdf>
26. Argentina. Dirección Nacional de Relaciones Económicas con las Provincias. Subsecretaría de Relaciones con Provincias. Ministerio de Economía y Finanzas Públicas de la Nación. Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI). Información censal del año 2010. 2014. [Acceso: 10 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www2.mecon.gov.ar/hacienda/dinrep/Informes/archivos/NBIAmpliado.pdf>
27. Suárez Cuba M, Alcalá Espinoza M. Apgar familiar: una herramienta para detectar disfunción familiar. *Rev Med La Paz.* 2014; 20(1):53-7.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2014.
29. ZERO TO THREE. Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood (DC: 0-5). Washington, DC: ZERO TO THREE; 2016.
30. Roberts CA, Smith KC, Sherman AK. Comparison of online and face-to-face parent education for children with autism and sleep problems. *J Autism Dev Disord.* 2019; 49(4):1410-22.
31. Malow B, Adkins K, Reynolds A, Weiss S, et al. Parent-based sleep education for children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2014; 44(1):216-28.
32. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R [Internet]. Boston, MA: RStudio, PBC.; 2020. [Acceso: 10 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.rstudio.com/>
33. van der Heijden KB, Stoffelsen RJ, Popma A, Swaab H. Sleep, chronotype, and sleep hygiene in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and controls. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2018; 27(1):99-111.
34. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, et al. Recommended amount of sleep for pediatric populations: a consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2016; 12(6):785-6.
35. Jenni O, Fuhrer H, Iglowstein I, Molinari L, Largo R. A longitudinal study of bed sharing and sleep problems among swiss children in the first 10 years of life. *Pediatrics.* 2005; 115(1):233-40.
36. Contreras Ramírez M, Muñoz Martínez L, Noreña Velásquez M, Aguirre Peña A, et al. Prevalencia de los trastornos del sueño en niños escolares de Sabaneta, Colombia. *Iatreia.* 2008; 21(2):113-20.
37. Aymerich de Franchesci CM, Miguel-Miguel C, Arroba Basanta ML, Arana Cañedo-Argüelles C, et al. Patrones de sueño de los niños sanos a los cuatro años: factores sociales y estilos de crianza. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2019; 21(84):343-56.
38. McDonald A, Joseph D. Paediatric neurodisability and sleep disorders: clinical pathways and management strategies. *BMJ Paediatr Open.* 2019; 3(1):e000290.
39. Türkoğlu S, Uçar HN, Çetin FH, Güler HA, et al. The relationship between chronotype, sleep, and autism symptom severity in children with ASD in COVID-19 home confinement period. *Chronobiol Int.* 2020; 37(8):1207-13.
40. Dellagiulia A, Lionetti F, Fasolo M, Verderame C, et al. Early impact of COVID-19 lockdown on children's sleep: a 4-week longitudinal study. *J Clin Sleep Med.* 2020; 16(9):1639-40

ANEXO 1






Cuestionario sobre hábitos de sueño (elaboración propia)

1. ¿Dónde duerme?
2. ¿Cuántas personas hay en la habitación?
3. ¿Tiene pantallas (TV, computadora, celular) en la habitación?
 - a. NO
 - b. Sí: ¿Queda prendida durante la noche?
4. ¿Cuántas horas mira pantallas (TV, computadora, celular, *tablet*) por día?
5. ¿Las usa durante la noche?
 - a. NO
 - b. Sí: ¿Hasta qué hora?
6. ¿Tiene alguna rutina previa a dormir?
7. ¿Alguna vez tuvo problemas del sueño?
8. ¿Alguien en la familia tuvo o tiene problemas para dormir?
9. ¿Duerme solo/a en la cama?
 - a. Sí
 - b. No: ¿Con quién?
10. ¿A qué hora se acuesta?
 - a. Días de semana:
 - b. Fines de semana o feriados:
11. ¿Se resiste a acostarse?
12. ¿Necesita que estén con él/ella en la habitación para poder dormir?
13. ¿Tiene miedo de dormir solo/a?
14. ¿Tiene miedo de dormir a oscuras?
15. ¿Necesita algún objeto o peluche para dormir?
16. ¿Necesita movimientos rítmicos o balanceo para dormirse?
17. ¿Demora en dormirse (más de 20 minutos)?
 - No
 - Sí:
 - a. ¿Cuánto tiempo?
 - b. ¿Qué se queda haciendo?
18. ¿Se despierta durante la noche?
 - No
 - Sí:
 - a. ¿Cuántas veces por noche?
 - b. ¿Cuántas noches a la semana?
 - c. ¿Cuánto tiempo se mantiene despierto/a?
 - d. ¿Qué se queda haciendo?
 - e. ¿Se puede volver a dormir solo/a?
19. ¿Se despierta llorando o asustado/a?
20. ¿Ronca?
 - a. No
 - b. Sí: ¿Cuántas noches a la semana?
21. ¿Tiene ruidos fuertes o dificultad para respirar?
22. ¿Parece que dejara de respirar?
23. ¿Se mueve dormido/a o es inquieto/a?
24. ¿Se queja de dolores durante la noche? ¿Dónde?
25. ¿Tiene movimientos con el cuerpo durante la noche?
26. ¿Rechina los dientes?
27. ¿Se orina dormido/a?
28. ¿Habla dormido/a?
29. ¿Es sonámbulo/a?
30. ¿Se cambia de habitación?
31. ¿A qué hora se levanta?
 - a. Días de semana:
 - b. Fines de semana o feriados:
32. ¿Se levanta solo/a, o lo/la levantan ustedes?
33. ¿Se despierta enojado/a?
34. ¿Le cuesta salir de la cama?
35. ¿Tiene dificultades para dormir fuera de su casa?
36. ¿Le lleva mucho tiempo espabilarse?
37. ¿Tiene hambre durante la mañana?
38. ¿Duerme siesta?
 - a. No
 - b. Sí:
¿Cuántas horas? ¿En qué horario?
39. Horas totales de sueño:
 - a. ¿Le parece que es poco? ¿Mucho? ¿Lo necesario?
40. ¿Se queda dormido/a durante el día mientras realiza otras actividades?
41. ¿Durante el día parece cansado/a?

ANEXO 2

Escala visual análoga para padres

¿En qué medida el sueño es un problema para usted?

No es un problema	Es un problema leve	Es un problema moderado	Es un problema serio	Es un problema total
				

ANEXO 3

Manual Estrategias para mejorar el sueño

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL SUEÑO

EL SUEÑO ES MUY IMPORTANTE EN EL DESARROLLO DE UN NIÑO.

Dormir bien lo ayudará a:

- *Estar más atento*
- *Tener más memoria*
- *Aprender mejor*
- *Tener más energía durante el día para hacer actividades*
- *Enojarse menos*
- *Tener menor riesgo de obesidad*
- *Creecer mejor*
- *Tener más defensas v enfermarse menos*



Los trastornos del sueño son muy frecuentes, y más en los niños que tienen obstáculos en su desarrollo. Algunos niños no quieren ir a dormir cuando llega la hora, y los padres “luchan” varias horas para llevarlos; a otros niños les cuesta dormirse rápido y se quedan jugando en la cama, otros se despiertan varias veces durante la noche para comer o jugar, otros solo quieren dormir con sus padres o en algún lugar que no sea su habitación... Como estas, hay muchas situaciones que se vuelven un problema para el niño (y para sus padres), porque no descansan lo suficiente, y al otro día se quedan dormidos, tienen más berrinches o están más hiperactivos.

Tal vez haya algunas situaciones que le generen dudas sobre si son normales o no, por eso empezaremos por ver cuáles son las características de un sueño normal.

CARACTERÍSTICAS DEL SUEÑO NORMAL

Los patrones del sueño serán diferentes según la **edad** y el **desarrollo** del niño:

- ✓ La cantidad de horas de sueño:

<i>Edad</i>	<i>Horas de sueño</i>
<i>Recién nacido</i>	<i>10-19 h</i>
<i>2-12 meses</i>	<i>9-10 h (noche) + 2-3 h siesta</i>
<i>1-3 años</i>	<i>9,5-10,5 h (noche) + 2-3 h (siesta)</i>
<i>3-12 años</i>	<i>9-10 h</i>
<i>13-18 años</i>	<i>9-9,5 h</i>

JA. Mindell , JA. Owens. A Clinical guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems. 2^{da} Edición. 2009.

- ✓ Tiempo de demora para conciliar el sueño: Los niños no deben demorar más de 20 minutos en dormirse.
- ✓ Despertares: los despertares nocturnos son muy frecuentes en los menores de 6 meses, y luego de esa edad van disminuyendo gradualmente.
- ✓ La necesidad de la siesta: Las siestas son normales hasta los 3-4 años, y luego de esa edad muchos niños dejan de dormir durante el día. Los menores de 18 meses duermen 2 siestas al día, y luego solo una a la tarde. Debe ser siempre a la misma hora y no durar más de 1-2 h (¡¡a las 16 hs ya es hora de volver a jugar!!).

Los hábitos del sueño se pueden aprender, por lo que si su hijo tiene problemas para dormir, le sugerimos que sigan los siguientes pasos para enseñarle y ayudarlo a dormir mejor.



PASO 1: Observar el sueño de su hijo: Agenda del sueño (pág. 4)

PASO 2: Estrategias para hacer SIEMPRE: “LAS 4 A” (pág. 5)

- Actividades durante el día
- Actividades nocturnas
- Alimentación antes de dormir
- Ambiente tranquilo

PASO 3: Armar una rutina (pág. 7)

PASO 4: ¡Aplicar la rutina!: Agendas visuales (pág. 8)

PASO 5: Estrategias específicas para cada caso (pág. 11)

- “Le cuesta dormirse”
- “Se despierta durante la noche”

PASO 6: Reevaluar el sueño de su hijo: ¿hubo algún cambio? (pág. 13)

¡A EMPEZAR!

PASO 1: OBSERVAR EL SUEÑO DE SU HIJO!!!

¿Cómo empezamos?: arme una AGENDA DEL SUEÑO



Cada vez que algo funciona mal, tenemos que revisarlo detalladamente para poder encontrarle la solución y arreglarlo. Con el sueño sucede lo mismo. Para que su hijo pueda dormir mejor, primero deberá observarlo detenidamente y así veremos donde está el problema que tenemos que solucionar.

En el anexo encontrarán una “agenda del sueño”, donde pueden registrar durante 3 a 5 días todo lo relacionado al sueño: los horarios en que se levanta y se acuesta, diferenciando en qué momentos está dormido y despierto, y las actividades que hace antes de acostarse, en la cama, y durante la mañana.

Veamos un ejemplo:

Rellenar las horas que esté durmiendo y dejar en blanco cuando esté despierto. Marcar con una flecha hacia abajo ↓ al acostarle y con una flecha hacia arriba ↑ cuando se levante. D/F: Domingos o festivos.

Ejemplo: duerme hasta las 4 de la madrugada. Se levanta a las 4 y se acuesta a las 4,15. Permanece despierto hasta las 5,30 y en ese momento se queda dormido hasta las 9. A las nueve se levanta. A las 15 horas se le acuesta durmiéndose a las 15,15 y levantándose a las 16,30. A las 20,30 horas se le acuesta, durmiéndose de 21 a 23 horas. De 23 a 0 horas permanece despierto.

Día	F/D	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23

Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. España. 2011.

Una vez que hayan completado su registro, podrán objetivar si hay algún problema del sueño, detectar cuál es, y qué hacer para mejorar los hábitos del sueño.

PASO 2: ESTRATEGIAS QUE SIEMPRE SON NECESARIAS: "Las 4 A"

ACTIVIDADES DURANTE EL DIA

Hacer ejercicios físicos y actividades al aire libre, con exposición a la luz natural (juegos en la plaza o en el patio) lo ayudará a descansar mejor durante la noche y a dormirse más rápido.



ACTIVIDADES NOCTURNAS

EVITAR PROGRAMAS DE TV, PELÍCULAS O VIDEOS Y JUEGOS ELECTRÓNICOS QUE PUEDAN EXALTARLO DURANTE DOS HORAS PREVIAS A DORMIR.

A pesar de que parezca que está más tranquilo con la tele porque permanece quieto, se genera un estímulo cerebral muy elevado que impide el buen descanso.

ALIMENTACIÓN ANTES DE DORMIR:

- Evitar comidas abundantes, golosinas y bebidas gaseosas en las últimas horas del día.
- No acostarlos inmediatamente después de comer.
- Evitar ingesta abundante de líquido previo a dormir.

AMBIENTE

Es muy importante no usar la cama o la habitación como lugar de castigo. Si lo asocia con castigos, será más difícil que logre dormirse.



Está comprobado que un ambiente tranquilo ayuda a los niños a descansar mejor. La habitación donde duerme debe tener:

- **Temperatura cálida o adecuada según la estación**
- **Buena ventilación y evitar humo (como el humo del cigarrillo)**
- **Ropa:** Elegir la ropa que le resulte más cómoda (teniendo en cuenta texturas, etiquetas, cantidad de abrigo, etc).
- **Ruido y luz:**
 - Evitar sonidos, excepto que a su hijo/a le guste algún sonido en particular que lo ayude a relajarse, como por ejemplo, del ventilador.
 - Poca o nada de luz. Si necesita tener alguna luz prendida, se puede poner algún velador con luz tenue.
- **Evitar dispositivos electrónicos. Mirar pantallas hace que demore en dormirse. Una buena idea es reemplazarlo por el relato o la lectura de un cuento.**

LO IDEAL ES QUE NO HAYA PANTALLAS DENTRO DE LA HABITACIÓN



PASO 3: ARMAR UNA RUTINA

Una **RUTINA** consiste en organizar un conjunto de actividades, que se repiten habitualmente a la misma hora y en el mismo orden. Una rutina previa a dormir debe tener actividades que **FACILITEN EL SUEÑO**. Repetirlas todos los días, ayudará a su hijo a dormir y descansar mejor.

- Debe iniciarse 15-30 minutos antes de la hora establecida de acostarse. No deben durar más de una hora.

- Las primeras actividades pueden ser en cualquier lugar de la casa, pero las últimas actividades tienen que ser en la habitación del niño, y es mejor acostarlo antes de que se duerma.

- Actividades:

- Elegir **actividades tranquilas** que lo calmen, como puede ser bañarse, apagar algunas luces, balancearse, escuchar música tranquila, que le lean un cuento.
- En algunos casos resultan útiles las **actividades de estimulación sensorial**, porque pueden ayudarlo a que se relaje y se duerma más fácilmente. Esto puede ser con ejercicios de estimulación propioceptiva (hacer masajes con cremas, cepillos, esponjas, o simplemente con la mano, haciendo presión y en forma descendente en brazos y/o piernas; apretarlos con almohadones; envolverlos con el acolchado) o de estimulación vestibular (por ejemplo: hamacarse).
- Es bueno que antes de acostarse vaya al **baño** a hacer pis, ayudará a que no sienta la necesidad de levantarse por la noche.
- Si hay algo que le resulte más **difícil**, es mejor que lo haga al principio de la rutina, como, por ejemplo, bañarse o lavarse los dientes.

PASO 4: APLICAR LA RUTINA ARMADA: AGENDAS VISUALES

Tal vez algunas personas se pregunten “¿Cómo hago para que mi hijo me haga caso con esto, si él no quiere hacerlo?!” o, “me cuesta mucho cambiarlo de rutina, se enoja si le pido que haga otra cosa”. Para estos casos son muy útiles las AGENDAS VISUALES.

Una **agenda visual** sirve para explicar la rutina que tiene que hacer; a través de imágenes (fotos, dibujos u objetos reales) que representen cada actividad elegida. Esto facilita su comprensión (tanto para los niños que tienen lenguaje, como para los más pequeños), su anticipación ayuda a que estén más tranquilos porque comprenden lo que va a pasar y es una manera más divertida y llamativa de enseñárselo.

Ejemplo de dibujos elegidos para las actividades de una rutina:

- 1- Piyama: 
- 2- Hacer pis: 
- 3- Lavarse las manos: 
- 4- Lavarse los dientes: 



Luego, deberá colocar una imagen al lado de la otra, en el orden que las vaya a hacer.

Ejemplos de agendas visuales con dibujos:

			
Me lavo los dientes	Me pongo el pijama	Leo un cuento	Me voy a dormir

			
Me pongo el pijama	Voy al baño a hacer pis	Me lavo las manos	Me lavo los dientes

			
Tomo un vaso de agua	Leo un cuento	Me acuesto en la cama	Me duermo

Al final de la agenda visual puede haber una **recompensa**, como tener su peluche o juguete favorito. Esto también puede estar en la agenda, colocando una foto o dibujo de lo que será su recompensa, o una carita feliz.



¡PREMIOS O RECOMPENSAS!

Toda conducta que reciba un **“refuerzo positivo”**, es más probable que se repita. Un refuerzo positivo puede ser felicitarlo dándole un abrazo, hacerle cosquillas o darle un premio. Cuando le esté enseñando un hábito del sueño, conviene mostrarle que luego de eso habrá un premio, y una vez que lo haga, demuéstrole que está muy contento con lo que hizo.

Por otro lado, las conductas que son “ignoradas” tienden a disminuir. Cuando su hijo haga algo que usted quiere cambiar, préstele poca atención.

En los niños más grandes (mayores de 4-5 años) se puede utilizar la técnica de **“Economía de fichas”**: Cada vez que logre algo, como, acostarse sin ver la tele y escuchar un cuento, ir a la cama cuando es la hora, quedarse acostado en la cama, etc., puede ganarse una cara feliz o dibujo que se pegan en una hoja, y al final de la semana, si juntó cierta cantidad (por ejemplo, 4 caras felices), gana un premio.

TAREAS	LUNES	MARTES	MIERCOLES	JUEVES	VIERNES	SÁBADO	SUNDAY	TOTAL
Comer bien		★						
Vestirse solo	★			★				
Bañarse bien			★					
Dormir pronto				★	★			

4 estrellas: 5 minutos de videojuego

5 estrellas: Juego en la plaza

7 estrellas: Juguete favorito

PASO 5: ESTRATEGIAS ESPECÍFICAS PARA CADA CASO

"LE CUESTA DORMIRSE"

- Para los niños que demoran en dormirse, conviene retrasar la hora de acostarlos mientras se aplica una rutina previa, para que no asocie el tiempo despierto en la cama como otra "actividad". Una vez que se logra dormir dentro de los 20 minutos de acostarlo/a, puede ir adelantando la hora de acostarlo de a 15 minutos, cada 2-3 días.

Ejemplo: si lo acuestan a las 22 h, y se duerme cerca de medianoche, llevarlo a dormir a las 23.30 h, haciendo una rutina, y haciendo una actividad tranquila en la cama, como leer un cuento. Cuando haya logrado dormirse a las 00 h, adelantar la hora de acostarlo a las 23.15, haciendo la misma rutina. Cuando se haya dormido antes de las 23.35, adelantar la hora de acostarlo a las 23 h, y así sucesivamente.

- Si duerme mucho durante el día, no va a estar cansado lo suficiente para dormirse a la noche. Asegúrese de que las siestas duren menos de 2 horas y a las 16 h ya esté levantado, y recuerde que desde los 3-4 años, ¡ya no necesitan dormir siestas!

"SE DESPIERTA MUCHAS VECES"

- Una de las situaciones más comunes, es que cuando un niño se despierta llorando, los padres buscan soluciones rápidas como cambiarlo a la habitación de los padres, darle alguna comida o prender la TV (muchas veces para evitar el ruido y no despertar a los hermanos o a otra persona que tenga que trabajar al otro día!). Cuando llore o se despierte, darle un tiempo para que pueda volver a dormirse solo (contar hasta 20). Si continúa, puede intentar un estímulo por vez, como darle palpadas rítmicas, hamacarlo, o cantarle despacio. Es mejor mantener el ambiente en las mismas condiciones y darle algo que lo ayude a conciliar el sueño nuevamente. También se pueden repetir algunas de las actividades que hizo como parte de la rutina del sueño.
- "Pase de dormir": para los niños más grandes que se despiertan a la noche, puede servir darle un "pase", y que si se pasa a su habitación durante la noche, se lo tenga que dar. Pero si no se cambia de habitación, y al otro día se levanta con el pase, lo puede intercambiar por un premio que sea motivador para el niño.



PASO 6: REEVALUAR EL SUEÑO DE SU HIJO: ¿Hubo algún cambio?

Luego de un mes de haber aplicado estas estrategias, es momento de reevaluar si están funcionando o si tenemos que hacer otro cambio.

Para objetivar esto, haga de nuevo la agenda del sueño, y de esa manera podremos comparar si hubo mejorías en cuanto a sus preocupaciones o no.

Ante cualquier duda o de persistir estas preocupaciones, vuelva a consultar con su pediatra o terapeutas!

Día	DF	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
1																										
2																										
3																										
4																										
5																										
6																										
7																										
8																										
9																										
10																										
11																										
12																										
13																										
14																										
15																										

Rellenar las horas que esté durmiendo y dejar en blanco cuando esté despierto. Marcar con una flecha hacia abajo ↓ al acostarle y con una flecha hacia arriba ↑ cuando se levante. D/F: Domingos o festivos.

ANEXO 2: Dibujos para agendas visuales:

<https://www.autismspeaks.org/sites/default/files/2018-10/sleep-quick-tips-spanish.pdf>



HORA  DE DORMIR 
1. PONERSE EL PIJAMA.  
2. CEPILLAR LOS DIENTES.  
3. TOMAR UN VASO DE AGUA.  
4. ACOSTARSE EN LA CAMA.  
5. LEER UN CUENTO.  
6. BESO DE BUENAS NOCHES!  
7. APAGAR LA LUZ.   
8. CERRAR LOS OJOS Y DORMIR.  
9. ¡¡¡ FELICES SUEÑOS!!!  

BIBLIOGRAFÍA

1. Autism Speaks.
<https://www.autismspeaks.org/sites/default/files/2018-10/sleep-quick-tips-spanish.pdf>
2. Encouraging good sleep habits in children with learning disabilities
<https://www.oxfordhealth.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/05/Good-sleep-habits-for-children-with-Learning-Difficulties.pdf>
3. Mindell JA, Owens JA. A Clinical guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems. 2da Edición. 2009.
4. Valiensi SM. Medicina del sueño en niños y adolescentes. 1ª Edición. Buenos Aires: Editorial AKADIA; 2016. 29-42.

ANEXO 4

Cuestionario para padres sobre abordaje de problemas del sueño en la consulta pediátrica (elaboración propia)

1. En las consultas de seguimiento, ¿su pediatra le pregunta regularmente sobre el sueño de su hijo/a?
 - a. Sí: pase a la pregunta 2.
 - b. No: pase a la pregunta 3.
2. ¿Su preocupación sobre el sueño surgió luego de que el pediatra de le preguntara?
 - a. Sí: pase a la pregunta 4.
 - b. No: pase a la pregunta 4.
3. Si su pediatra no le preguntó sobre el sueño, ¿usted pudo comentarle espontáneamente su preocupación?
 - a. Sí: pase a la pregunta 4.
 - b. No: no debe continuar con las preguntas.
4. ¿Solicitó alguna interconsulta?
 - a. No.
 - b. Sí: ¿Cuál?
5. ¿Solicitó algún estudio?
 - a. No.
 - b. Sí: ¿Cuál?
6. ¿Qué sugerencia recibió ante su consulta?
 - A. Nada, esperar.
 - b. Organizar una rutina previamente a acostarse.
 - c. Disminuir las horas de pantallas.
 - d. Otras:
7. ¿Observó cambios luego de aplicar lo recomendado?
 - a. Sí.
 - b. No.

ANEXO 5

Cuestionario de hábitos del sueño infantil versión español (CSHQ-S)

Encuesta de hábitos de sueño infantil

La siguientes preguntas están relacionadas con las costumbres de sueño de su hijo/a y sus posibles dificultades. Trate de recordar lo sucedido en la última semana para contestar esta encuesta. Si en esa semana hubiera habido alguna circunstancia que pudiera alterar el sueño (enfermedades, viajes, etc.) conteste la encuesta pensando en una semana habitual. Responda **HABITUALMENTE** si algo ocurre 5 o más días por semana; responda **A VECES** si ocurre 2-4 veces por semana; responda **RARO** si no ocurre nunca o 1 vez a la semana.

Rellene los cuadritos para indicar la respuesta adecuada.

Nombre del niño:		Fecha de nacimiento	
Edad:		Fecha de la encuesta	
Encuesta hecha por	Madre	<input type="checkbox"/>	Observaciones
	Padre	<input type="checkbox"/>	
	Ambos	<input type="checkbox"/>	

Acostarse

Escriba la hora a la que se acuesta el niño/a:

Días de labor	
Días festivos o fines de semana	

	Habitualmente (5-7 días a la semana)	A veces (2-4 días a la semana)	Raro (0-1 días a la semana)
El niño se acuesta siempre a la misma hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se duerme antes de 20 minutos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se duerme en su cama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se duerme en la cama de algún hermano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se duerme con balanceo o con movimientos rítmicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Necesita objetos especiales para dormirse (muñecos, almohadas o sábanas especiales, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Necesita que esté el padre o la madre en la habitación para dormirse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Está dispuesto a acostarse cuando es la hora de ir a la cama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se resiste a ir a la cama cuando es la hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pelea para no ir a la cama (grita, se niega a acostarse, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiene miedo a dormir a oscuras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiene miedo a dormir solo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Conducta de sueño

Cantidad de horas de sueño por día sumando siestas y sueño nocturno (horas y minutos)

Días de labor	
Días festivos o fines de semana	

	Habitualmente (5-7 días a la semana)	A veces (2-4 días a la semana)	Raro (0-1 días a la semana)

Duerme muy poco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duerme demasiado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duerme lo necesario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duerme todos los días las mismas horas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se orina por la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Habla durante el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Está inquieto y se mueve mucho durante el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiene sonambulismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Va a otra habitación (padres, hermanos, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duerme en la cama de los padres o hermanos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dice que tiene dolores durante el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En caso afirmativo decir dónde se queja			
Tiene rechinar de dientes durante el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ronca de manera ruidosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parece que deja de respirar durante el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiene a la vez ruidos fuertes y dificultad respiratoria durante el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiene dificultades para dormir fuera de casa (vacaciones, casa de familiares, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El niño se queja de problemas con el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se despierta durante la noche llorando, sudando, asustado, etc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se despierta asustado por pesadillas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Despertares nocturnos

	Habitualmente (5-7 días a la semana)	A veces (2-4 días a la semana)	Raro (0-1 días a la semana)
Se despierta una vez por la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se despierta más de una vez por la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se despierta y se queda dormido sin ayuda de nadie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anote la duración en minutos de los despertares nocturnos:

--

Despertar matutino

Escriba la hora a la que se despierta habitualmente por la mañana:

Días de labor	
Días festivos o fines de semana	

	Habitualmente (5-7 días/semana)	A veces (2-4 días semana)	Raro (0-1 días a la semana)
Se despierta por si mismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se despierta con un despertador	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se despierta enfadado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Le despiertan adultos u otros hermanos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le cuesta salir de la cama a la mañana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le lleva mucho tiempo espabilarse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se despierta muy temprano por la mañana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiene buen apetito por la mañana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sueño durante el día

	Habitualmente (5-7 días/semana)	A veces (2-4 días semana)	Raro (0-1 días/semana)
Echa la siesta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se queda dormido de repente en mitad de actividades (juegos, paseos, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parece cansado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante la pasada semana su hijo ha estado muy adormilado o se ha quedado dormido en las siguientes circunstancias (anotar el que corresponda):

	Adormilado	Dormido
Vistiéndose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jugando solo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jugando con otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Viendo la TV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Montando en el automóvil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comiendo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En el water	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Adaptado de: Lucas de la Cruz L, Martínez-Vizcaino V, Álvarez-Bueno C, Arias-Palencia N, et al. Reliability and validity of the Spanish version of the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-SP) in school-age children. *Child Care Health Dev.* 2016;42(5):675-82.

ANEXO 6

Cuestionario para padres sobre utilidad de estrategias de higiene del sueño (elaboración propia)

1. ¿Pudieron leer el manual con ideas para dormir mejor?
 - a. Sí.
 - b. No.
2. Si no pudieron leerlo, ¿por qué motivo?
 - a. No me llegó el mail.
 - b. No pude abrir el manual.
 - c. Me pareció muy largo.
 - d. Es difícil de entender.
 - e. No me interesó.
 - f. Otros.
3. Si eligió "otros", escriba cuál.
4. Si usted pudo leer el manual, ¿pudo hacer alguna de esas ideas?
 - a. Sí.
 - b. No.
5. Señale qué ideas usó
 - a. Armar una rutina.
 - b. Actividad relajante antes de dormir.
 - c. Agendas visuales.
 - d. Menos pantallas y/o luz antes de dormir.
 - e. Ambiente relajado.
 - f. Evitar bebidas y comidas estimulantes antes de dormir.
 - g. Evitar siestas largas.
 - h. Aumentar actividades al aire libre y con luz a la mañana.
 - i. Tomar menos líquido antes de dormir.
 - j. Otras.
6. Si eligió "otras", escriba cuál.
7. ¿Está durmiendo mejor?
 - a. Sí.
 - b. No.
8. ¿Cuál de las ideas le resultó útil?
 - a. Armar una rutina.
 - b. Actividad relajante antes de dormir.
 - c. Agendas visuales.
 - d. Menos pantallas y/o luz antes de dormir.
 - e. Ambiente relajado.
 - f. Evitar comidas y bebidas estimulantes antes de dormir.
 - g. Evitar siestas largas.
 - h. Aumentar actividades al aire libre y con luz a la mañana.
 - i. Tomar menos líquido antes de dormir.
 - j. Otras.
9. Si eligió "otras" escriba cuál:
10. ¿El sueño sigue siendo un problema para usted?
 - a. No es un problema.
 - b. Es un problema leve.
 - c. Es un problema moderado.
 - d. Es un problema serio.
 - e. Es un problema total.

ANEXO 7

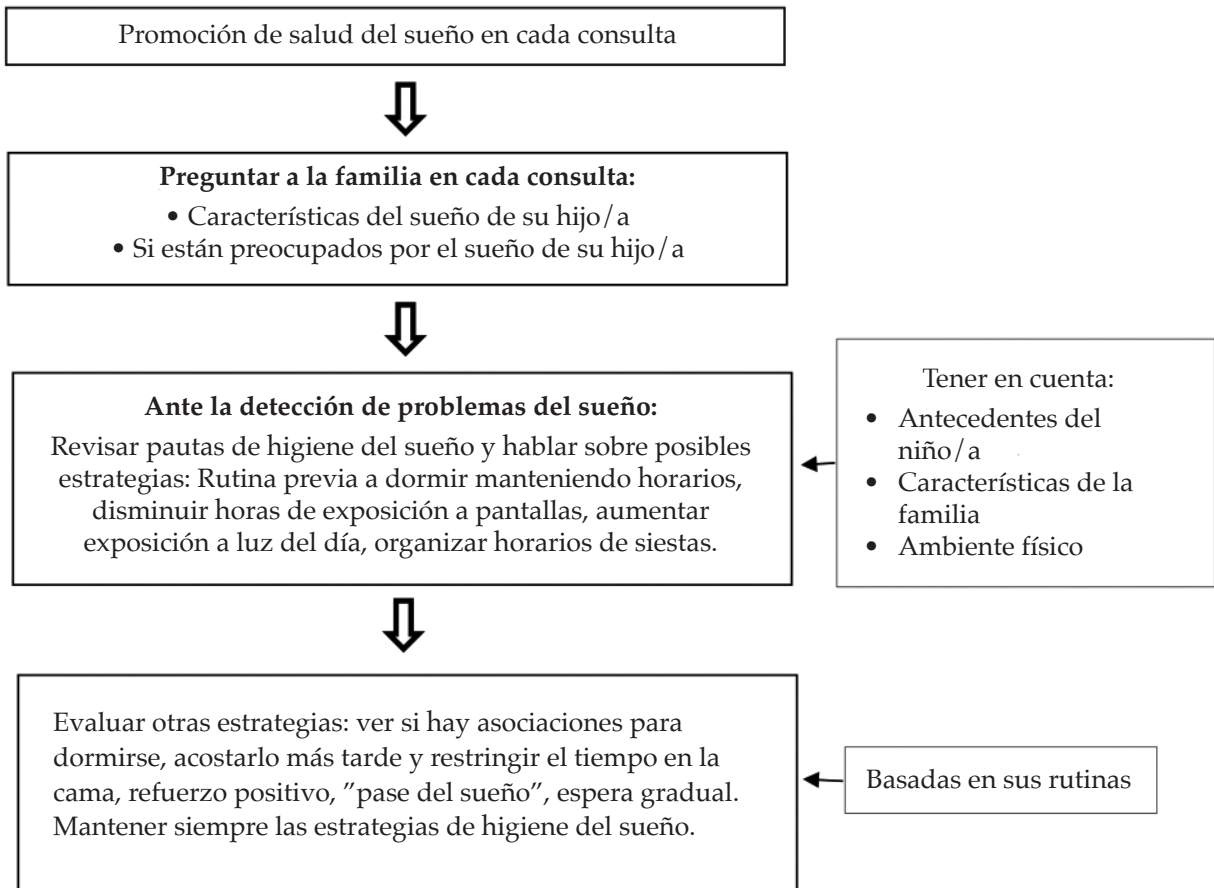
Cuestionario sobre sueño durante el confinamiento por COVID-19 (elaboración propia)

1. Para usted, ¿el sueño de su hijo/a es un problema durante la cuarentena?
 - a. No es un problema.
 - b. Es un problema leve.
 - c. Es un problema moderado.
 - d. Es un problema serio.
 - e. Es un problema total.
2. ¿Cuántas personas viven en el hogar?
3. Durante la cuarentena, ¿cuántas horas usa pantallas por día?
4. ¿Se duerme mirando pantallas (celular, TV)?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
5. Si su hijo/a va al jardín/escuela, ¿recibe actividades para realizar en casa?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
6. Si su hijo/a hacía tratamientos (fonoaudiología, psicopedagogía, psicología, etc.), ¿pudo continuar en contacto con sus terapeutas?
 - a. Habitualmente (1-2 días/semana o más).
 - b. A veces (2-4 días/mes).
 - c. Raro (1 día/mes).
 - d. Nunca.
 - e. No tenía equipo terapéutico.
7. ¿Podía realizar alguna actividad durante el día con luz natural? Por ejemplo, en el patio.
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
8. ¿Pudieron mantener una rutina de noche para ayudarlo/a a dormir?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
 - d. Nunca hicimos una rutina para ayudarlo/a a dormir.
9. ¿Su hijo/a se acuesta todos los días a la misma hora? (Se considera igual hora si varía como máximo 1 hora entre uno y otro día).
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
10. ¿A qué hora se acuesta? (Si es a diferentes horarios, escriba la que sea más frecuente).
11. ¿Cuántos minutos demora en dormirse desde que lo/la acuestan?
12. ¿Pelea para no ir a la cama (grita, se niega a acostarse, otros)?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
13. ¿Tiene miedo de dormir solo/a?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).

14. ¿Tiene miedo de dormir con la luz apagada?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
15. ¿Se hace pis durante la noche?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
16. ¿Se levanta sonámbulo/a?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
17. Durante la noche, ¿se cambia de habitación?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
18. ¿Duerme en la cama de ustedes, padres/cuidadores?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
19. ¿Tuvo algún episodio donde, estando dormido/a, lllore, esté asustado/a, cueste calmarlo/a y despertarlo/a?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
20. ¿Se despierta asustado/a por pesadillas?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
21. ¿Cuántas horas duerme por noche?
22. Con respecto a las horas que duerme, a usted le parece que su hijo/a...
 - a. Duerme lo necesario.
 - b. Duerme poco.
 - c. Duerme demasiado.
23. ¿Se despierta durante la noche?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
24. ¿A qué hora se levanta a la mañana?
25. ¿Se levanta enojado/a?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
26. ¿Se queda dormido/a durante el día mientras está haciendo otra cosa?
Por ejemplo, mientras come o juega.
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).

27. ¿Duerme siesta?
 - a. Habitualmente (5-7 días/semana).
 - b. A veces (2-4 días/semana).
 - c. Raro (0-1 día/semana).
28. Durante la cuarentena, ¿notaron cambios de ánimo en ustedes?
 - a. Me enojo más.
 - b. Estoy más triste.
 - c. Me cuesta dormir.
 - d. No tuve cambios.
 - e. Me siento bien, me gusta estar más tiempo con mis hijos/as.
29. ¿Tuvieron dificultades en mantener o conseguir trabajo durante la cuarentena?
 - a. Sí
 - b. No
30. Su hijo/a tuvo que quedar al cuidado de otra persona durante la cuarentena?
(Porque usted estaba enfermo, es trabajador de salud u otra situación).
 - a. Sí
 - b. No

ANEXO 8
Abordaje del sueño desde la consulta pediátrica (elaboración propia)



Sleep problems in a sample of children with developmental disorders, before and during the COVID-19 pandemic

M. Belén Micheletti, M.D.^a, Pablo Cafiero, M.D.^a, Silvana Nápoli, M.D.^a,
Celina Lejarraga, M.D.^a, Paula Pedernera Bradichansky, M.D.^a, M. Paula Vitale, M.D.^a,
M. Gabriela Urinovsky, M.D.^a, Anabella Escalante, M.D.^a and Estela Rodríguez, M.D.^a

ABSTRACT

Sleep problems (SPs) are common, especially among children with developmental disorders (DDs), and affect their functioning and quality of family life. Pediatricians play a major role in their management.

Objective. To define the frequency and types of SPs in a sample of children with DDs, determine the proportion of pediatricians who addressed such difficulties, assess the effects of sleep hygiene (SH), and describe the impact of the COVID-19 pandemic on sleep.

Population and methods. This was a quasi-experiment. SPs were diagnosed based on parents' concerns and/or clinical criteria. SH strategies were provided and their effect was assessed as per parents' reports and the Children's Sleep Habits Questionnaire in Spanish (CSHQ-S) before and after the strategies. During the COVID-19 pandemic, the SP outcome measure and SH-related outcome measures were measured again.

Results. A total of 161 children were included. The frequency of SPs was 55 %; 80 % improved with SH. Eighty-three percent of children had a primary pediatrician; of these, 45 % had consulted about sleep. During the COVID-19 pandemic, SPs increased and SH outcome measures changed.

Conclusion. Approximately half of children with DDs have SPs; and the problem was only addressed by 45 % of pediatricians. SH was beneficial for most children, so pediatricians' role seems critical. During the COVID-19 pandemic, SPs increased, probably as a result of its environmental impact on children with DDs.

Key words: *sleep, neurodevelopmental disorders, child development, sleep hygiene.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.296>

a. Department of Interdisciplinary Neurodevelopment Clinics, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

M. Belén Micheletti, M.D.:
belenmicheletti@gmail.com

Funding:

Research fellowship granted by the Sociedad Argentina de Pediatría.

Conflict of interest:
None.

Received: 8-13-2020

Accepted: 1-14-2021

INTRODUCTION

Sleep is critical for neurodevelopment. It is essential in different processes, such as brain plasticity, attention, memory, learning, emotion regulation, stress response, energy recovery, growth, and tissue repair.^{1,2} Sleep takes part in an optimal immune system functioning, endocrine-metabolic regulation, and cardiovascular health.¹ During the first years of life, it is children's main activity.³ Sleep requirements decrease with age. Reference values have been established for 0-18-year-old subjects, with percentiles between 2 (lower limit) and 98 (upper limit).⁴ Sleep is affected by individual, family, structure (bed, lighting, temperature, housing), and education factors, treatments, sociocultural characteristics (e.g., extended social hours), stress, and technology, being screen exposure (social networks, TV, etc.) a relevant factor.⁵⁻⁹

A sleep problem (SP) is defined as "any sleep pattern that is deemed unsatisfactory by parents, children or their pediatrician".¹⁰ According to the international bibliography, the prevalence of SPs is 25 % in children younger than 5 years, and was 37.4 % in a local study.¹¹ Difficulties in terms of behavior, communication, sensory integration, and anxiety, which are common among children with developmental disorders (DDs), predispose them to have SPs, which have been described as frequent (50-80 %) and persistent in this population.¹²⁻¹⁴ In turn, SPs may worsen the manifestations mentioned before, thus leading to higher levels of fatigue, depression, and stress and

To cite: Micheletti MB, Cafiero P, Nápoli S, Lejarraga C, et al. Sleep problems in a sample of children with developmental disorders, before and during the COVID-19 pandemic. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):296-303.

having a negative impact on functioning and quality of family life.^{12,13,15}

SPs are currently underdiagnosed.¹⁶ Pediatricians play a major role in their detection and management and may promote sleep hygiene (SH) strategies, known as “daily activities that affect sleep through physiological factors”.¹⁰ Lack of knowledge of such strategies may result in unnecessary consultations or tests.¹⁷

OBJECTIVES

- A. To define the frequency and types of SPs in a clinical sample of children with DDs.
- B. To determine the proportion of pediatricians who addressed such difficulties.
- C. To assess the effectiveness of SH strategies.
- D. To describe the impact of the COVID-19 pandemic on sleep.

POPULATION AND METHODS

This was a quasi-experimental (before and after) study. The population was made up of girls and boys with DDs aged 1-6 years who attended the Department of Interdisciplinary Neurodevelopment Clinics (DINC) of Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” between July 2019 and March 2020 with follow-up up to July 2020. The sample was selected by convenience.

Procedures and instruments

During the medical visit, families completed a questionnaire about their children’s sleeping habits (*Annex 1*) guided by the interviewer; after this, they gave their objective opinion about their concern regarding SPs using a visual analog scale (VAS) (*Annex 2*). Those who met the criteria for SPs went on to a second stage, during which they received guidance on SH strategies (manual developed by the DINC, *Annex 3*), answered questions about their primary pediatrician’s approach to sleep (*Annex 4*), and completed the Children’s Sleep Habits Questionnaire, Spanish version (CSHQ-S)¹⁸ (*Annex 5*) to obtain a score that may be compared to that obtained after the intervention (SH). One month after implementing SH strategies, the families of children with SPs participated in a third stage, during which they completed a questionnaire about the strategies provided (*Annex 6*), the VAS about parents’ concern, and the CSHQ-S.

The questionnaires about sleep habits, the primary pediatrician’s approach, and the usefulness of SH strategies were developed

by the study authors. It should be noted that questionnaires were not pilot tested in advance.

After the COVID-19 lockdown was established, the families of children with SPs referred that they had difficulties implementing SH and that SPs had worsened. For this reason, a request was submitted to the Research Ethics Review Committee to measure the SP outcome measure and SH-related outcome measures again and a new questionnaire was developed (*Annex 7*), which was sent electronically to all the families participating in the study 60 days after the COVID-19 lockdown started, including those who did not meet the SP criteria. Answers were compared to those collected during the first stage.

1) Primary outcome measures

1.1) Sleep problem:

1.1.1) *Parents’ concern*: Parents were asked to select the most representative answer of the problem using a 5-option VAS (*Annex 2*).

1.1.2) *Clinical criteria*: Delay of more than 20 minutes to fall asleep^{19,20} and/or 1 or more nocturnal awakenings that last 20 minutes or more in total.²¹

1.2) *Improvement in SPs with SH habits*: Two questions were asked: “In your opinion, did the child’s sleep improve?” and “Is sleep still a problem for you?” Respondents could choose 1 of the 5 options of the VAS (so that it could be compared to the one selected before the intervention). To check if there was a significant difference in the sample before and after the intervention, the mean score obtained in the CSHQ was compared (questionnaire for parents about their children’s sleep habits, validated for children aged 2-10 years²² and in Spanish²³).

2) Secondary outcome measures

2.1) *Categorization of SPs*: Based on Navarro’s classification¹⁰ (2 or more SPs per child could be selected):

2.1.1) A child who has difficulty falling asleep: insomnia.

2.1.2) A child who experiences abnormal episodes during sleep: nightmares, night terrors, sleep-talking, sleepwalking, enuresis or movements.

2.1.3) A child who falls asleep during the day.

2.2) *Sociodemographic outcome measures*: sex; age; medical certificate of disability;

social insurance program; educational setting²⁴ (average number of years of education of individuals older than 25 years sharing the household, classified into low: <6.99 years, middle: 7-11.99 years, and high: ≥ 12 years); social stratification (GRAFFAR)²⁵: I-II-III-IV-V; unmet basic needs;²⁶ family function-APGAR²⁷: normal, mild, moderate or severe dysfunction; attending an educational institution: yes or no; specific treatment for the child's DD (speech therapy, educational psychology, psychology, occupational therapy).

2.3) *Biological outcome measures*: gestational age; low birth weight for gestational age; genetic diagnosis; drugs (excluding those indicated for SPs).

2.4) *Neurodevelopment*: Diagnosis of DDs by DINC healthcare providers specialized in development and behavior, defined as per the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, (DSM-5)²⁸ and the Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood, (DC: 0-5TM).²⁹

3) Intervention: SH strategies: Table 1

The sample size estimated with the PiFace software, to meet objective A, was 120, based on a theoretical value of SP prevalence among children with DDs of 75 %^{12,14} and a power of 95 %; to meet objective C, the estimated sample size was 43, to determine a 5-point reduction in the CSHQ-S score,^{30,31} with a 0.05 alpha value and a power of 90 %.

Categorical outcome measures were described as absolute values and frequencies, while numerical outcome measures, as mean and standard deviation. For the statistical analysis, the odds ratio (OR) and its corresponding confidence

interval (CI) was used to assess the relation to risk factors, using the χ^2 test; and the t test for paired samples was used to assess the effectiveness of SH strategies. The RStudio software was used.³²

Participation was voluntary, and a written informed consent was obtained. The protocol was approved by the Hospital Bioethics Committee.

RESULTS

A total of 161 families were interviewed and 100 % responded. *Figure 1* shows the study flow chart. Demographic and biological characteristics are described in *Table 2*. Among children older than 3.5 years, 91 % were attending an educational institution. The most common comorbidities were congenital heart disease (15 %) and epilepsy

TABLE 2. Demographic characteristics and biological history (n = 161)

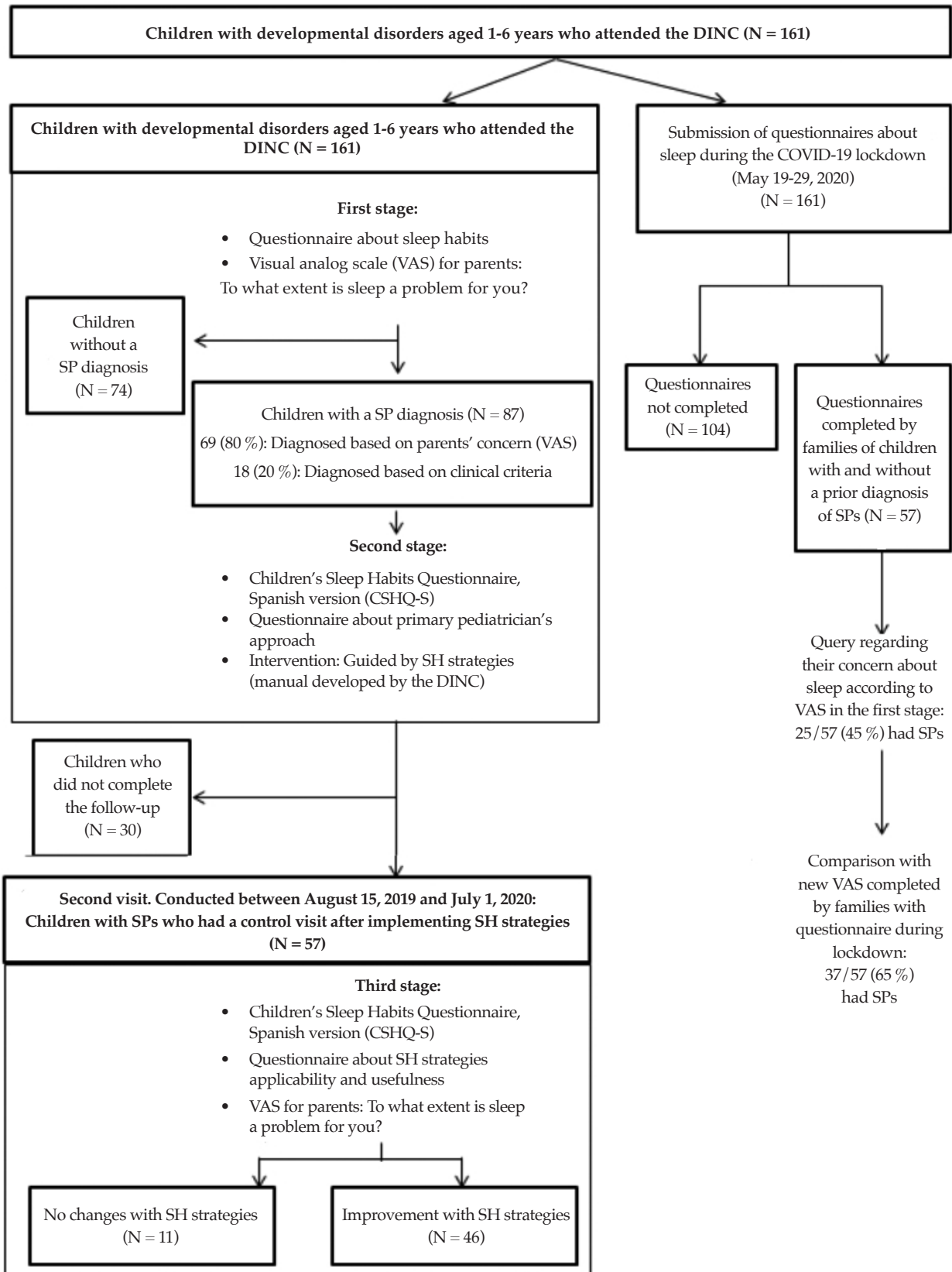
Parameters	% (n)
Sex:	
Male	67 % (108)
Age in months: mean (SD)	50 (\pm 16)
Place of residence	
Autonomous City of Buenos Aires	8.5 % (13)
Greater Buenos Aires	82 % (132)
Province of Buenos Aires	4.5 % (7)
Other provinces	5 % (8)
Education level	
Low	7 % (11)
Middle	76 % (123)
High	17 % (27)
Unmet basic needs	20 % (32)
Social insurance program	51 % (82)
Medical certificate of disability	48 % (77)
Medical certificate of disability + social insurance program	30 % (47)
Social stratum as per Graffar's method	
High	0.5 % (1)
Middle-high	8 % (13)
Middle-low	57 % (92)
Working	32 % (51)
Underclass	2.5 % (4)
Family APGAR	
Normal	47 % (75)
Mild functional disability	32 % (51)
Moderate functional disability	14 % (23)
Severe functional disability	7 % (12)
More than 3 people in the same bedroom	63 % (103)
Prematurity	19 % (30)
Low birth weight for gestational age	20 % (32)
Confirmed genetic diagnosis	11 % (1)
Comorbidity (associated medical conditions)	65 % (105)
Previous medication (not related to sleep)	22 % (35)

TABLE 1. Sleep hygiene strategies

1. Establish a 30-minute bedtime routine following a regular schedule (up to 1 hour time difference).
2. Do relaxing activities before bedtime.
3. Use visual schedules.
4. Avoid screen exposure during the night.
5. Arrange a low noise and dimly lit room.
6. Avoid stimulating meals late in the day.
7. Avoid long naps.
8. Increase light exposure in the morning.
9. Reduce fluid intake before sleep.
10. Avoid going to bed immediately after eating.

Developed by the authors.

FIGURE 1. Data collection flow chart



(12 %) (Table 3). Neurodevelopment-related diagnoses are shown in Table 4.

Eighty-three percent (133/161) of children had a primary pediatrician; of these, 45 % (60/133) had consulted about sleep. The recommendations for this included waiting (30 % = 18/60), bedtime routine (6 % = 4/60), specialist consultation (5 % = 3/60), and others (talking to therapists and tidying the room) (12 % = 7/60).

The total number of sleep hours was 10.5 hours (SD ± 2). Also, 53 % of children (86/161) took a 2-hour nap (SD ± 1); of these, 37 % (32/86) did it after 4 p.m., with a mean age of 43 months (± 14). The total number of screen exposure hours per day was 2.5 (SD ± 1). In relation to this, 62 % (100/161) had a TV in their bedroom; 70 % (112/161) used screens after 8 p.m., and 56 % (90/161) fell asleep in front of a screen (TV or mobile phone). In addition, 36 % (58/161) practiced co-sleeping, with a mean age of 47 months (SD ± 14). The reasons for this were structural availability (15 %), habits (7 %), fear due to the child's underlying condition (7 %), and "reactive co-sleeping" in response to a problematic behavior (46 %).

The prevalence of SPs in children with DDs aged 1-6 years was 55 % (87/161).

Classification of SPs according to Navarro¹⁰

A. A child who has difficulty falling asleep (51 % = 82/161): 40 % (64/161) fell asleep after 20 minutes. A significant difference was observed between taking a nap before 4 p.m. (25 minutes) and after 4 p.m. (65 minutes)

($p < 0.001$). In addition, 36 % (58/161) woke up 1 or more times per night, 5 nights/week (SD ± 2), for a mean total duration of 40 minutes. The most common events for sleep initiation were needing an adult companion (51 % = 82/161), resisting going to bed (33 % = 53/161), and needing an object or stuffed toy (33 % = 53/161).

B. A child who experiences abnormal episodes during sleep (38 % = 61/161): the most common events were "restless during sleep" (48 % = 77/161), bruxism (20 % = 32/161), sleep-talking (16 % = 26/161), crying while sleeping (12 % = 20/161), enuresis (5 % = 8/161), nightmares (1.2 % = 2/161), night terrors (1.8 % = 3/161), and sleepwalking (1.2 % = 2/161).

C. A child who falls asleep during the day (17 % = 27/161): referred as "the child falls asleep while in the kindergarten/school, watching TV or playing". All these situations were secondary to sleep deficit.

Among the 87 children in whom SPs were detected ($n = 87$), 20 % of parents (18/87) stated that "it was not a problem" in spite of meeting the clinical criteria, and this was more common among children younger than 3.5 years (odds ratio [OR]: 3, 95 % CI: 1-9, $p = 0.04$). SPs were referred to as a "moderate", "severe" or "major" problem by 45 % (39/87). The remaining 35 % (30/87) defined SPs as a "mild" problem. Among the 87 children with SPs, a longitudinal follow-up was completed in 57. With the implementation of 2 (± 1) SH strategies, 80 % (45/57) of parents indicated that SPs had improved. The most useful SH strategies were reducing screen hours and organizing a bedtime routine. A significant difference of 5 points was observed in the CSHQ-S score before and after the intervention (95 % CI: 2-7, $p = 0.001$).

TABLE 3. Comorbidities in the studied population ($n = 161$)

Comorbidity	% (n)
Congenital heart disease	16 % (24)
Epilepsy	12 % (19)
Chronic respiratory diseases	8 % (12)
Obstructive sleep apnea syndrome	4.5 % (7)
Short stature	4 % (6)
Underweight	2 % (3)
Obesity	2 % (3)
Gastroesophageal reflux	2 % (3)
Chronic diarrhea	2 % (3)
Swallowing disorder	1.5 % (2)
Constipation	1.5 % (2)
Myelomeningocele	0.6 % (1)
Recurrent abdominal pain	0.6 % (1)
Parasitic disease	0.6 % (1)
Other comorbidities	33 % (51)
No comorbidities	36 % (56)

TABLE 4. Neurodevelopment categorical diagnoses ($n = 161$)

Diagnoses	% (n)
Global developmental delay/intellectual disability	38 % (61)
Language delay/disorder	31 % (50)
Autism spectrum disorder	30 % (49)
Hearing impairment	8.5 % (14)
Difficulties in behavioral regulation	7 % (11)
Cerebral palsy	5 % (8)
Behavioral disorder	4 % (6)
Developmental coordination disorder	2.5 % (4)
Low vision	2.5 % (4)
Attention deficit hyperactivity disorder	1 % (2)

A total of 57 questionnaires about the COVID-19 pandemic were collected. The comparison with the outcome measures obtained in the first visit showed an increase in parents' concern, from 45 % (25/57) to 65 % (37/57). No significant differences were observed in terms of the time between the initial visit and the pandemic between the group who described SPs during the pandemic (7.5 months) and the group that did not (8 months) ($p = 0.6$). A longer screen exposure (2.5-3.5 hours/day) and a lower adherence to the bedtime schedule (from 75 % to 61 %) were observed. An increase was observed in the following events during sleep: crying (from 16 % to 40 %), nightmares (from 4 % to 35 %), and nocturnal awakenings (from 35 % to 51 %).

Table 5 describes the risk factors that showed a significant relation to developing SPs.

DISCUSSION

The frequency of SPs observed in children with DDs (55 %) is consistent with that described in the international bibliography.^{12,13} To date, no national studies have been published. The most common type of SP was the child having trouble falling asleep, as described in children without DDs.¹⁰

Screen exposure is significantly associated with SPs, and it has been demonstrated that SPs serve as a liaison between screen use and behavioral problems.^{9,33} Therefore, the approach to this situation is very important in children with DDs, who have a higher risk for screen use, trouble to "let go", and light sensitivity.⁹

In our population, the total number of sleep hours was between the 2nd and 10th percentiles^{4,10,13}

and in the lowest range of the values recommended by the American Association of Sleep Medicine.³⁴

Our study is consistent with the bibliography in terms of the significant association between SPs and co-sleeping, but it is difficult to establish the trend of such association.³⁵ Surveyed families provided different reasons for practicing co-sleeping: structural availability, habits, fear due to the child's underlying condition, and reactive co-sleeping in response to a problematic behavior. This has been more often described in children with DDs, which may be the result of the higher prevalence of such reasons. According to our results, the rate of co-sleeping was similar to that described in children with DDs in Turkey,¹⁹ but higher than that observed in children with typical development in Argentina,¹¹ Colombia,³⁶ and Spain,³⁷ and in children with DDs in England.⁹

Although we did not use parental stress scales, half of the parents of children with SPs mentioned stress as a significant problem based on the VAS. It is important to note the rate of parents (20 %) who did not mention sleep as a problem but whose children met the clinical criteria for SPs, as observed in other studies.^{15,37} In our population, this was more common among children younger than 3.5 years. Some hypotheses may be the higher prevalence of co-sleeping at that age, more flexible morning schedules due to the lack of educational activities or parents' expectations in relation to sleep at an earlier age, which may be analyzed in future studies.

The impact of environmental factors on sleep is reflected in the significant relation between a moderate-severe family dysfunction and SPs (also

TABLE 5. Risk and protective factors for sleep problems ($n = 161$)

Outcome measure	OR (95 % CI)	p	Relation with sleep problem
Moderate-severe family dysfunction (APGAR)	2 (1-5)	0.05	Risk factor
> 3 people in the same bedroom (middle or critical overcrowding)	2 (1-4)	0.02	Risk factor
No access to therapeutic team specialized in the child's DD	2 (1-4)	0.05	Risk factor
TV in the bedroom	2.5 (1-5)	0.01	Risk factor
Sleep with screens	2 (1-4)	0.01	Risk factor
TV on during the night	3.5 (1-11)	0.03	Risk factor
Screen use > 2.5 hours	3 (2-6)	0.001	Risk factor
Nap after 4 p.m.	3.5 (1-9)	< 0.001	Risk factor
Exposure to natural light in the morning	0.30 (0.1-0.9)	0.04	Protective factor
Maintain a regular bedtime schedule	0.04 (0-0.3)	< 0.001	Protective factor
Parents without changes in mood during COVID-19 lockdown	0.22 (0.07-0.7)	0.01	Protective factor
Parents with sleep difficulties during COVID-19 lockdown	12 (2-98)	< 0.01	Risk factor

observed in prior studies);¹⁴ and in the access to treatment (which evidences the importance of addressing DDs in a timely manner). Although 20 % of participants had unmet basic needs, the middle-high educational setting may have acted as a protective factor.

Among the families contacted during the third stage of the study, 80 % reported an improvement in SPs with SH. Although this is consistent with the bibliography¹⁴ (74 %), it should be noted that follow-up was challenging and it was not possible to contact 30 families. Still, based on data obtained—which reached the estimated sample size—and the supporting bibliography, it may be concluded that most SPs in children with DDs respond to SH strategies and may be addressed by pediatricians, without the need, at least initially, of additional visits to specialists or drug interventions. The 5-point difference before and after the intervention in the total CSHQ-S score was also similar to that described in other studies.^{30,31} Since it was initially difficult to contact the families in person, the use of electronic means helped us to obtain more answers.

Based on these results, the authors propose using the algorithm shown in *Annex 8* to establish the potential management during pediatric visits.

As observed in our study, other studies also found a low proportion of primary pediatricians who approached this topic.^{16,38} For this reason, given its consequences and prevalence, it is critical to include this problematic condition in pediatric training programs.

The findings related to the COVID-19 pandemic showed an increase in SPs, which is consistent with published studies in children with ASD for the same period, with a higher CSHQ-S score, a higher resistance to going to bed, and a delay in falling asleep.³⁹ Other studies in children without DDs⁴⁰ also showed a higher prevalence of SPs, and the factors associated with their reduction were SH strategies, a harmonious family atmosphere, and better intra-family communication.

This study had the following limitations: the absence of a control group in whom SH strategies were not implemented (not done for ethical reasons) and the use of the CSHQ-S, a questionnaire that has not been validated in children younger than 2 years (5/161 children were in this age group) or in Argentina, which is evident in words that do not sound local. With the questionnaires completed in person, questions were asked by the interviewer, who adapted

them to others more common here. The use of the CSHQ-S was a priority because it is one of the most widely used questionnaires in infant sleep research, even in infants younger than 1 year.²²

CONCLUSION

Approximately half of children with DDs have SPs, being insomnia the most common one; this was addressed by the pediatrician only in 45 % of cases. SH was beneficial for most children, so pediatricians' role seems critical. During the COVID-19 pandemic, it was evident that SPs increased, probably as a result of its environmental impact on the sleep of children with DDs. ■

Acknowledgments

We would like to thank the Department of Interdisciplinary Neurodevelopment Clinics of Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" and Carolina Cernadas and Noelia Soria, from the Associated Direction of Research and Teaching (Dirección Asociada de Docencia e Investigación, DADI).

REFERENCES

1. Valiensi SM. Variaciones fisiológicas del sueño. In: Medicina del Sueño en Niños y Adolescentes. Buenos Aires: Akadia; 2016:13-5.
2. Ordway MR, Sadler LS, Canapari CA, Jeon S, et al. Sleep, biological stress, and health among toddlers living in socioeconomically disadvantaged homes: A research protocol. *Res Nurs Health*. 2017; 40(6):489-500.
3. Bathory E, Tomopoulos S. Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017; 47(2):29-42.
4. Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics*. 2003; 111(2):302-7.
5. Owens J. Sleep and sleep disorders in children. In: Carey W, Crocker A, Elias ER, Feldman H, Coleman W. *Developmental-Behavioral Pediatrics*. 4th ed. Philadelphia: Saunders ELSEVIER; 2009. Pages.619-28.
6. Meltzer LJ, Montgomery-Downs HE. Sleep in the family. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58(3):765-74.
7. Cardinali DP. ¿Dormir (o no) es un problema social? In: Qué es el sueño. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Paidós; 2014. Pages.29-38.
8. Mindell JA, Meltzer LJ, Carskadon MA, Chervin RD. Developmental aspects of sleep hygiene: findings from the 2004 National Sleep Foundation Sleep in America Poll. *Sleep Med*. 2009; 10(7):771-9.
9. Lin J, Magiati I, Chiong SHR, Singhal S, et al. The relationship among screen use, sleep, and emotional/behavioral difficulties in preschool children with neurodevelopmental disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 2019; 40(7):519-29.
10. Cruz Navarro IJ. Alteraciones del sueño en la infancia. *AE Pap. Congreso de Actualización Pediatría*. 2019;307-19. [Accessed on: April 20th, 2019] Available at: https://www.aepap.org/sites/default/files/pags._307-320_

- alteraciones_del_sueno.pdf
11. Convertini DG, Krupitzky S, Tripodi MR, Carusso LL. Trastornos del sueño en niños sanos. *Arch Argent Pediatr*. 2003; 101(2):99-105.
 12. Reynolds AM, Soke GN, Sabourin KR, Hepburn S, et al. Sleep problems in 2- to 5-year-olds with autism spectrum disorder and other developmental delays. *Pediatrics*. 2019; 143(3):e20180492.
 13. Herrmann S. Counting Sheep: Sleep disorders in children with autism spectrum disorders. *J Pediatr Health Care*. 2016; 30(2):143-54.
 14. Spruyt K, Curfs L. Non-pharmacological management of problematic sleeping in children with developmental disabilities. *Dev Med Child Neurol*. 2015; 57(2):120-36.
 15. Pin Arboledas G. El sueño del niño con trastornos del neurodesarrollo. *Medicina (B Aires)*. 2019; 79 (Supl 1):44-50.
 16. Meltzer LJ, Johnson C, Crosette J, Ramos M, et al. Prevalence of diagnosed sleep disorders in pediatric primary care practices. *Pediatrics*. 2010; 125(6):e1410-8.
 17. Lord C. Taking sleep difficulties seriously in children with neurodevelopmental disorders and ASD. *Pediatrics*. 2019; 143(3):e20182629.
 18. Lucas de la Cruz L, Martínez-Vizcaino V, Álvarez-Bueno C, Arias-Palencia N, et al. Reliability and validity of the Spanish version of the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-SP) in school-age children. *Child Care Health Dev*. 2016; 42(5):675-82.
 19. Köse S, Yılmaz H, Tuna Ocakoglu F, Burcu Özbaran N. Sleep problems in children with autism spectrum disorder and intellectual disability without autism spectrum disorder. *Sleep Med*. 2017; 40:69-77.
 20. Malow B, Byars K, Johnson K, Weiss S, et al. A practice pathway for the identification, evaluation, and management of insomnia in children, and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012; 130 (Suppl 2):S106-24.
 21. Pin Arboledas G, Soto Insuga V, Jurado Luque MJ, Fernández Gomariz C, et al. Insomnio en niños y adolescentes. Documento de consenso. *An Pediatr*. 2017; 86(3):165.e1-11.
 22. Castro Dias C, Figueiredo B, Pinto TM. Children's Sleep Habits Questionnaire-Infant Version. *J Pediatr (Rio J)*. 2018; 94(2):146-54.
 23. Ledesma DL. A Spanish version of the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ). [Theses, Projects, and Dissertations]. California State University, San Bernardino; 2014. [Accessed on: February 10th, 2019]. Available at: <https://scholarworks.lib.csusb.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1083&context=etd>
 24. Aguilera ME, Rodríguez LF. Diferenciales sociales en el acceso a la educación en Argentina. VIII Jornadas Argentinas de estudios de población. Tandil, Buenos Aires, 12-14 de octubre de 2005. [Accessed on: February 10th, 2019]. Available at: <http://www.redaepa.org.ar/jornadas/viii/AEPA/B14/Aguilera-Rodriguez.pdf>
 25. Benítez Mesa MG, Dunia Dahdah MR. Evaluación del método de estratificación social Graffar-Mendez Castellano. [Graduate Dissertation]. Universidad Católica Andrés Bello. Caracas, 2011. [Accessed on: February 10th, 2019]. Available at: <http://biblioteca2.ucab.edu.ve/anexos/biblioteca/marc/texto/AAS1798.pdf>
 26. Argentina. Dirección Nacional de Relaciones Económicas con las Provincias. Subsecretaría de Relaciones con Provincias. Ministerio de Economía y Finanzas Públicas de la Nación. Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI). Información censal del año 2010. 2014. [Accessed on: February 10th, 2019]. Available at: <http://www2.mecon.gov.ar/hacienda/dinrep/Informes/archivos/NBIAmpliado.pdf>
 27. Suárez Cuba M, Alcalá Espinoza M. Apgar familiar: una herramienta para detectar disfunción familiar. *Rev Med La Paz*. 2014; 20(1):53-7.
 28. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2014.
 29. ZERO TO THREE. Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood (DC: 0-5). Washington, DC: ZERO TO THREE; 2016.
 30. Roberts CA, Smith KC, Sherman AK. Comparison of online and face-to-face parent education for children with autism and sleep problems. *J Autism Dev Disord*. 2019; 49(4):1410-22.
 31. Malow B, Adkins K, Reynolds A, Weiss S, et al. Parent-based sleep education for children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014; 44(1):216-28.
 32. RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R [Internet]. Boston, MA: RStudio, PBC.; 2020. [Accessed on: February 10th, 2019]. Available at: <http://www.rstudio.com/>
 33. Van der Heijden KB, Stoffelsen RJ, Popma A, Swaab H. Sleep, chronotype, and sleep hygiene in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and controls. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018; 27(1):99-111.
 34. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, et al. Recommended amount of sleep for pediatric populations: a consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2016; 12(6):785-6.
 35. Jenni O, Fuhrer H, Iglowstein I, Molinari L, Largo R. A longitudinal study of bed sharing and sleep problems among Swiss children in the first 10 years of life. *Pediatrics*. 2005; 115(1):233-40.
 36. Contreras Ramírez M, Muñoz Martínez L, Noreña Velásquez M, Aguirre Peña A, et al. Prevalencia de los trastornos del sueño en niños escolares de Sabaneta, Colombia. *Iatreia*. 2008; 21(2):113-20.
 37. Aymerich de Franchesci CM, Miguel-Miguel C, Arroba Basanta ML, Arana Cañedo-Argüelles C, et al. Patrones de sueño de los niños sanos a los cuatro años: factores sociales y estilos de crianza. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2019; 21(84):343-56.
 38. McDonald A, Joseph D. Paediatric neurodisability and sleep disorders: clinical pathways and management strategies. *BMJ Paediatr Open*. 2019; 3(1):e000290.
 39. Türkoğlu S, Uçar HN, Çetin FH, Güler HA, et al. The relationship between chronotype, sleep, and autism symptom severity in children with ASD in COVID-19 home confinement period. *Chronobiol Int*. 2020; 37(8):1207-13.
 40. Dellagiulia A, Lionetti F, Fasolo M, Verderame C, et al. Early impact of COVID-19 lockdown on children's sleep: a 4-week longitudinal study. *J Clin Sleep Med*. 2020; 16(9):1639-40.

ANNEX 1

Questionnaire about sleep habits






(Developed by the authors)

1. Where does the child sleep?
 2. How many people share the bedroom?
 3. Are there any screens (TV, computer, mobile phone) in the bedroom?
 - a) No
 - b) Yes: Is the TV on during the night?
 4. How many hours per day does the child use screens (TV, computer, mobile phone, tablet)?
 5. Does the child use them during the night?
 - a) No
 - b) Yes: Up to what time?
 6. Does the child have a bedtime routine?
 7. Has the child ever had sleep problems?
 8. Does anyone in the family have or had sleep difficulties?
 9. Does the child sleep alone in their bed?
 - a) Yes
 - b) No: Who shares the bed with the child?
 10. What time does the child go to bed?
 - a) Weeknights:
 - b) Weekends or holidays:
 11. Does the child resist going to bed?
 12. Does the child need someone else in the bedroom in order to sleep?
 13. Is the child afraid of sleeping alone?
 14. Is the child afraid of sleeping in the dark?
 15. Does the child need an object or stuffed toy to sleep?
 16. Does the child need rocking or rhythmic movements to fall asleep?
 17. Does the child take too long to fall sleep (more than 20 minutes)?
 - No
 - Yes:
 - a. How long?
 - b. What does the child do in the meantime?
 18. Does the child wake up during the night?
 - No
 - Yes:
 - a. How many times per night?
 - b. How many nights per week?
 - c. For how long is the child awake?
 - d. What does the child do in the meantime?
 - e. Does the child go back to sleep on their own?
 19. Does the child wake up crying or frightened?
 20. Does the child snore?
 - No
 - Yes: How many nights per week?
 21. Does the child make loud noises or have trouble breathing?
 22. Does the child seem to stop breathing?
 23. Does the child move or is the child restless during sleep?
 24. Does the child complain about pain during the night?
 - a. Where?
 25. Does the child move their body during the night?
 26. Does the child grind their teeth?
 27. Does the child wet the bed?
 28. Does the child talk in their sleep?
 29. Does the child sleepwalk?
 30. Does the child change bedrooms?
 31. What time does the child wake up?
 - a. Weekdays:
 - b. Weekends or holidays:
 32. Does the child wake up on their own or do you wake them up?
 33. Does the child wake up angry?
 34. Does the child have trouble getting out of bed?
 35. Does the child have trouble sleeping away from home?
 36. Does the child take a long time to become alert?
 37. Is the child hungry in the morning?
 38. Does the child take a nap?
 - a. No
 - b. Yes: For how many hours? At what time?
 39. Total sleep hours:
 - a. Do you think it is too little? Too much? Adequate?
 40. Does the child fall asleep during the day while doing other activities?
 41. Does the child seem tired during the day?
-

ANNEX 2

Visual analog scale for parents

To what extent is sleep a problem for you?

Not a problem	A mild problem	A moderate problem	A severe problem	A major problem
				

ANNEX 3

Manual of Strategies to Improve Sleep

STRATEGIES TO IMPROVE SLEEP

SLEEP IS VERY IMPORTANT IN CHILD DEVELOPMENT.

Sleeping well will help them to:

- *Be more alert*
- *Have better memory*
- *Learn better*
- *Have more energy during the day to do activities*
- *Be less angry*
- *Have a lower risk for obesity*
- *Grow better*
- *Have better defenses and develop fewer diseases*



Sleep disorders are very common, especially in children who experience challenges in their development. Some children do not want to go to sleep when it is time, and parents "struggle" for several hours; other children have trouble falling asleep quickly and stay in bed playing; others wake up several times during the night to eat or play; and others only want to sleep with their parents or somewhere else than their bedroom... There are many situations like these, and they turn into a problem for the child (and their parents) because they do not get enough rest and the next day they fall asleep, have tantrums more often or become hyperactive.

You may not be sure whether some situations are normal or not, so let's start by taking a look at the characteristics of normal sleep.

CHARACTERISTICS OF NORMAL SLEEP

Sleep patterns vary depending on the child's **age** and **development**:

- ✓ Number of sleep hours:

Age	Sleep hours
Newborn infant	10-19 h
2-12 months	9-10 h (night) + 2-3 h (nap)
1-3 years	9.5-10.5 h (night) + 2-3 h (nap)
3-12 years	9-10 h
13-18 years	9-9.5 h

JA. Mindell, JA Owens. *A Clinical guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems*. 2nd edition. 2009.

- ✓ Delay in falling asleep: Children should take, at most, 20 minutes to fall asleep.
- ✓ Awakenings: Nocturnal awakenings are very common in infants younger than 6 months; after this age, they decrease gradually.
- ✓ Naps: Naps are normal up to 3-4 years; after this age, many children stop sleeping during the day. Children younger than 18 months take 2 naps a day; then, only 1 nap in the afternoon. Naps should be always at the same time and not last more than 1-2 h (4 p.m. is time to go back to play).

Sleep habits can be learned. If your child has sleeping problems, follow these steps to teach and help them sleep better.



STEP 1: Observe the child's sleep: Sleep schedule (page 4)

STEP 2: Strategies to be implemented ALWAYS: "THE 4 As" (page 5)

- Activities during the day
- Activities during the night
- A meal before bedtime
- A quiet environment

STEP 3: Organize a routine (page 7)

STEP 4: Implement the routine! Visual schedule (page 8)

STEP 5: Specific strategies for each case (page 11)

- "The child has trouble falling asleep"
- "The child wakes up during the night"

STEP 6: Reassess the child's sleep: Did anything change? (page 13)

LET'S START!

STEP 2: STRATEGIES THAT ARE ALWAYS NECESSARY:
"The 4 As"

ACTIVITIES DURING THE DAY

Doing physical exercise and outdoor activities, exposed to natural light (playing in the park or backyard) will help the child rest better during the night and fall asleep faster.



ACTIVITIES DURING THE NIGHT

**AVOID TV SHOWS, FILMS OR VIDEOS AND VIDEOGAMES THAT MAY EXCITE THE CHILD
WITHIN 2 HOURS BEFORE BEDTIME.**

Although the child may seem quieter while watching TV because they are not moving, their brain receives a high level of stimulation that prevents a good night's sleep.

A MEAL BEFORE BEDTIME

- Avoid large meals, candies, and soft drinks in the last hours of the day.
- Do not take the child to bed immediately after eating.
- Do not give the child too much liquid before bedtime.

A QUIET ENVIRONMENT

It is very important not to use the bed or bedroom as a punishment. If it is associated with punishment, it will be harder to get the child to sleep there.



It has been demonstrated that a quiet environment helps children to sleep better. The bedroom must have:

- **A warm or adequate temperature depending on the season**
- **Adequate ventilation and no smoke (such as cigarette smoke)**
- **Clothing:** Choose comfortable clothes (consider textures, labels, layers of coat, etc.).
- **Noises and lights:**
 - Avoid noises, unless the child likes a specific noise that helps them relax, e.g., fan noise.
 - Little or no lights at all. If the child needs the lights on, you can use a table lamp with a dim light.
- **Avoid electronic devices. Using screens delays sleep. A good idea is to replace screens with a story or book.**

**IDEALLY THERE SHOULD BE NO SCREENS
IN THE BEDROOM.**



STEP 3: ORGANIZE A ROUTINE

A **ROUTINE** consists in organizing a set of activities that are repeated usually at the same time and in the same order. A bedtime routine should include activities that **FACILITATE SLEEP**. Repeating the routine every day will help the child sleep and rest better.

- It should be started 15-30 minutes before bedtime. It should not last more than 1 hour.
- The first activities may take place anywhere in the house, but the last activities should be in the child's bedroom, and it is better to get the child to bed before they fall asleep.
- Activities:
 - Choose *quiet activities* to calm down the child, such as taking a bath, turning off the lights, rocking movements, listening to quiet music or a story.
 - Sometimes, *sensory stimulation activities* may be useful because they may help the child to relax and fall asleep more easily. These may include proprioceptive stimulation exercises (massages using cream, brushes, sponges or simply the hand, putting pressure down the arms and/or legs; squeezing them with cushions; wrapping them with a quilt) or vestibular stimulation exercises (e.g., swinging).
 - Before bedtime, it would be good for the child to pee in the *bathroom*, so that they do not feel the need to get up during the night.
 - If any activity is *harder*, it is better to do it at the beginning of the routine, for example, taking a bath or brushing their teeth.

STEP 4: IMPLEMENT THE ROUTINE: VISUAL SCHEDULES

Some people may wonder "How do I get my child to do this if they do not want to?" or "I have a hard time changing my child's routine, they get angry when I ask them to do something different." VISUAL SCHEDULES are very helpful in these situations.





A *visual schedule* explains the routine using images (pictures, drawings or actual objects) that represent each activity. It will help the child understand (both those with language skills and younger ones). Its preparation in advance helps the child to remain calm because they understand what will happen next and is a funnier and more striking lesson.

Example of images selected for routine activities:

- 1- Pajamas: 
- 2- Peeing: 
- 3- Washing hands: 
- 4- Brushing teeth: 
- 5- Going to bed: 
- 6- Favorite story: 
- 7- Sleeping: 

Then place one image next to the other, in the corresponding order.

Examples of visual schedules with drawings:

			
I brush my teeth	I put on my pajamas	I read a story	I go to sleep

			
I put on my pajamas	I pee in the bathroom	I wash my hands	I brush my teeth
			
I drink a glass of water	I read a story	I go to bed	I fall sleep

At the end of the visual schedule, you may give the child a *reward*, such as letting them have their favorite toy or stuffed animal. This may also be included in the visual schedule with a picture or drawing of the potential reward or a happy face.



REWARDS OR PRIZES!

Any behavior that is "*positively reinforced*" will more likely be repeated. A positive reinforcement may be congratulating the child with a hug, tickling or a prize. While teaching the child a sleep habit, you should show them that there will be a prize. After the child completes the activity, show them that you are happy with it.

On the other side, "*ignored*" behaviors tend to diminish. If the child does something you want to change, pay little attention.

For older children (older than 4-5 years), you may use the *token economy* technique: Every time the child completes a task, such as going to bed without watching TV but listening to a story, going to bed in time, staying in bed, etc., they may earn a happy face or drawing on a sticker chart; at the end of the week, they win a prize based on the number of stickers earned (e.g., 4 happy faces).



STEP 5: SPECIFIC STRATEGIES FOR EACH CASE

"THE CHILD HAS TROUBLE FALLING ASLEEP"

- For children who take a long time falling asleep, it is recommended to delay the bedtime while implementing the prior routine, so that the time spent awake in bed is not associated with another "activity." Once the child falls asleep within 20 minutes of going to bed, you may advance the bedtime at 15-minute intervals every 2-3 days.

For example, if you put the child to bed at 10 p.m. and they fall asleep around midnight, put them to bed at 11:30 p.m. after completing the routine and while doing a quiet activity in bed, such as reading a story. Once you get the child to fall asleep at midnight, advance the bedtime to 11:15 p.m., always performing the same routine. Once you get the child to fall asleep before 11:35 p.m., advance the bedtime to 11 p.m., and so on.

- If the child gets too much sleep during the day, they will not be tired enough to fall asleep at night. Make sure the child takes naps for less than 2 hours and is up by 4 p.m. And remember that as of 3-4 years old, they no longer need naps!

"THE CHILD WAKES UP MANY TIMES"

- One of the most common situations is that, when a child wakes up crying, parents look for quick solutions, such as taking them to their room, feeding them or turning on the TV (many times to muffle the noise and prevent their siblings or someone else who has to work the next day from waking up). When the child cries or wakes up, give them time to fall back asleep on their own (count to 20). If the situation continues, you may try 1 incentive at a time, such as rhythmic patting, rocking movements or soft singing. It is recommended to maintain the bedroom in the same conditions and give the child something to help them go back to sleep. You may also repeat some of the activities performed as part of the bedtime routine.
- "Bedtime pass": For older children who wake up during the night, you may use a "pass" that they have to surrender if they change to your bedroom in the middle of the night. But if the child does not change to your bedroom, the next morning they may exchange it for an encouraging prize.



STEP 6: REASSESS THE CHILD'S SLEEP: Did anything change?

One month after implementing these strategies, it is time to reassess their effectiveness or whether it is necessary to make a change.

To obtain an objective opinion, make a new sleep schedule and this will allow us to check for improvements in relation to your concerns.

If you have any doubt or your concerns persist, talk to your child's pediatrician or therapists!














Day	SH	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
1																										
2																										
3																										
4																										
5																										
6																										
7																										
8																										
9																										
10																										
11																										
12																										
13																										
14																										
15																										

Fill in the time when the child sleeps and leave the time when the child is awake blank. Use a down arrow ↓ to indicate when the child goes to bed and an up arrow ↑ when the child gets out of bed. SH: Sundays or holidays.

ANNEX 2: Images for visual schedules:

<https://www.autismspeaks.org/sites/default/files/2018-10/sleep-quick-tips-spanish.pdf>



  BEDTIME	
1. PUT ON PAJAMAS.	 
2. BRUSH YOUR TEETH.	 
3. DRINK A GLASS OF WATER.	 
4. GO TO BED.	 
5. READ A STORY.	 
6. GOODNIGHT KISS.	 
7. TURN OFF THE LIGHTS.	 
8. CLOSE YOUR EYES AND FALL ASLEEP.	 
9. SWEET DREAMS!	 

BIBLIOGRAPHY

1. Autism Speaks.
<https://www.autismspeaks.org/sites/default/files/2018-10/sleep-quick-tips-spanish.pdf>
2. Encouraging good sleep habits in children with learning disabilities
<https://www.oxfordhealth.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/05/Good-sleep-habits-for-children-with-Learning-Difficulties.pdf>
3. Mindell JA, Owens JA. A Clinical guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems. 2nd edition. 2009.
4. Valiensi SM. Medicina del sueño en niños y adolescentes. 1.^a Edición. Buenos Aires: Editorial AKADIA; 2016. 29-42.

ANNEX 4

Questionnaire for parents about the approach to sleep problems during the visit to the pediatrician (Developed by the authors)

1. During follow-up visits, does the pediatrician ask about your child's sleep regularly?
 - a. Yes: Go to question 2.
 - b. No: Go to question 3.
 2. Did your concern about sleep first appear after the pediatrician asked about it?
 - a. Yes: Go to question 4.
 - b. No: Go to question 4.
 3. If the pediatrician did not ask about sleep, did you mention your concern spontaneously?
 - a. Yes: Go to question 4.
 - b. No: End the questionnaire here.
 4. Did the pediatrician refer the child for a consultation?
 - a. No.
 - b. Yes: What specialty?
 5. Did the pediatrician order any study?
 - a. No.
 - b- Yes: Which one?
 6. What suggestions did the pediatrician make when you asked?
 - a. Nothing, just wait.
 - b. Organize a bedtime routine.
 - c. Reduce screen hours.
 - d. Other:
 7. Did you notice changes after implementing the recommended strategies?
 - a. Yes.
 - b. No.
-

ANNEX 5

Children's Sleep Habits Questionnaire, Spanish version (CSHQ-S)

Encuesta de hábitos de sueño infantil

La siguientes preguntas están relacionadas con las costumbres de sueño de su hijo/a y sus posibles dificultades. Trate de recordar lo sucedido en la última semana para contestar esta encuesta. Si en esa semana hubiera habido alguna circunstancia que pudiera alterar el sueño (enfermedades, viajes, etc.) conteste la encuesta pensando en una semana habitual. Responda **HABITUALMENTE** si algo ocurre 5 o más días por semana; responda **A VECES** si ocurre 2-4 veces por semana; responda **RARO** si no ocurre nunca o 1 vez a la semana.

Rellene los cuadritos para indicar la respuesta adecuada.

Nombre del niño:		Fecha de nacimiento	
Edad:		Fecha de la encuesta	
Encuesta hecha por	Madre	<input type="checkbox"/>	Observaciones
	Padre	<input type="checkbox"/>	
	Ambos	<input type="checkbox"/>	

Acostarse

Escriba la hora a la que se acuesta el niño/a:

Días de labor	
Días festivos o fines de semana	

	Habitualmente (5-7 días a la semana)	A veces (2-4 días a la semana)	Raro (0-1 días a la semana)
El niño se acuesta siempre a la misma hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se duerme antes de 20 minutos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se duerme en su cama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se duerme en la cama de algún hermano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se duerme con balanceo o con movimientos rítmicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Necesita objetos especiales para dormirse (muñecos, almohadas o sábanas especiales, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Necesita que esté el padre o la madre en la habitación para dormirse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Está dispuesto a acostarse cuando es la hora de ir a la cama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se resiste a ir a la cama cuando es la hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pelea para no ir a la cama (grita, se niega a acostarse, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiene miedo a dormir a oscuras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiene miedo a dormir solo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Conducta de sueño

Cantidad de horas de sueño por día sumando siestas y sueño nocturno (horas y minutos)

Días de labor	
Días festivos o fines de semana	

	Habitualmente (5-7 días a la semana)	A veces (2-4 días a la semana)	Raro (0-1 días a la semana)

Duerme muy poco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duerme demasiado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duerme lo necesario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duerme todos los días las mismas horas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se orina por la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Habla durante el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Está inquieto y se mueve mucho durante el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiene sonambulismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Va a otra habitación (padres, hermanos, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Duerme en la cama de los padres o hermanos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dice que tiene dolores durante el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En caso afirmativo decir dónde se queja			
Tiene rechinar de dientes durante el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ronca de manera ruidosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parece que deja de respirar durante el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiene a la vez ruidos fuertes y dificultad respiratoria durante el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiene dificultades para dormir fuera de casa (vacaciones, casa de familiares, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El niño se queja de problemas con el sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se despierta durante la noche llorando, sudando, asustado, etc.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se despierta asustado por pesadillas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Despertares nocturnos

	Habitualmente (5-7 días a la semana)	A veces (2-4 días a la semana)	Raro (0-1 días a la semana)
Se despierta una vez por la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se despierta más de una vez por la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se despierta y se queda dormido sin ayuda de nadie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anote la duración en minutos de los despertares nocturnos:

--

Despertar matutino

Escriba la hora a la que se despierta habitualmente por la mañana:

Días de labor	
Días festivos o fines de semana	

	Habitualmente (5-7 días/semana)	A veces (2-4 días semana)	Raro (0-1 días a la semana)
Se despierta por si mismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se despierta con un despertador	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se despierta enfadado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Le despiertan adultos u otros hermanos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le cuesta salir de la cama a la mañana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le lleva mucho tiempo espabilarse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se despierta muy temprano por la mañana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tiene buen apetito por la mañana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sueño durante el día

	Habitualmente (5-7 días/semana)	A veces (2-4 días semana)	Raro (0-1 días/semana)
Echa la siesta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se queda dormido de repente en mitad de actividades (juegos, paseos, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parece cansado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante la pasada semana su hijo ha estado muy adormilado o se ha quedado dormido en las siguientes circunstancias (anotar el que corresponda):

	Adormilado	Dormido
Vistiéndose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jugando solo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jugando con otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Viendo la TV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Montando en el automóvil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comiendo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En el water	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Adaptado de: Lucas de la Cruz L, Martínez-Vizcaino V, Álvarez-Bueno C, Arias-Palencia N, et al. Reliability and validity of the Spanish version of the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-SP) in school-age children. *Child Care Health Dev.* 2016;42(5):675-82.

ANNEX 6

Questionnaire for parents about the usefulness of sleep hygiene strategies

(Developed by the authors)

1. Did you have a chance to read the manual of ideas to sleep better?
 - a. Yes.
 - b. No.
 2. If you did not, why?
 - a. I did not get the e-mail.
 - b. I could not open the manual file.
 - c. I found it too long.
 - d. It is difficult to understand.
 - e. I was not interested.
 - f. Other.
 3. If you selected "Other," indicate the reason.
 4. If you read the manual, were you able to implement any of the ideas?
 - a. Yes.
 - b. No.
 5. Indicate which ideas you implemented
 - a. Organize a routine.
 - b. Relaxing activities before bedtime.
 - c. Visual schedule.
 - d. Less screen use and/or down lights before bedtime.
 - e. Calm environment.
 - f. Avoid stimulating beverages or food before bedtime.
 - g. Avoid long naps.
 - h. Increase activities performed outdoors and with natural light in the morning.
 - i. Drink less liquids before bedtime.
 - j. Other.
 6. If you selected "Other," indicate which one.
 7. Is your child sleeping better?
 - a. Yes.
 - b. No.
 8. Which ideas did you find useful?
 - a. Organize a routine.
 - b. Relaxing activities before bedtime.
 - c. Visual schedule.
 - d. Less screen use and/or down lights before bedtime.
 - e. Calm environment.
 - f. Avoid stimulating beverages or food before bedtime.
 - g. Avoid long naps.
 - h. Increase activities performed outdoors and with natural light in the morning.
 - i. Drink less liquids before bedtime.
 - j. Other.
 9. If you selected "Other," indicate which one.
 10. Is sleep still a problem for you?
 - a. It is not a problem.
 - b. It is a mild problem.
 - c. It is a moderate problem.
 - d. It is a severe problem.
 - e. It is a major problem.
-

ANNEX 7

Questionnaire about sleep during the COVID-19 lockdown

(Developed by the authors)

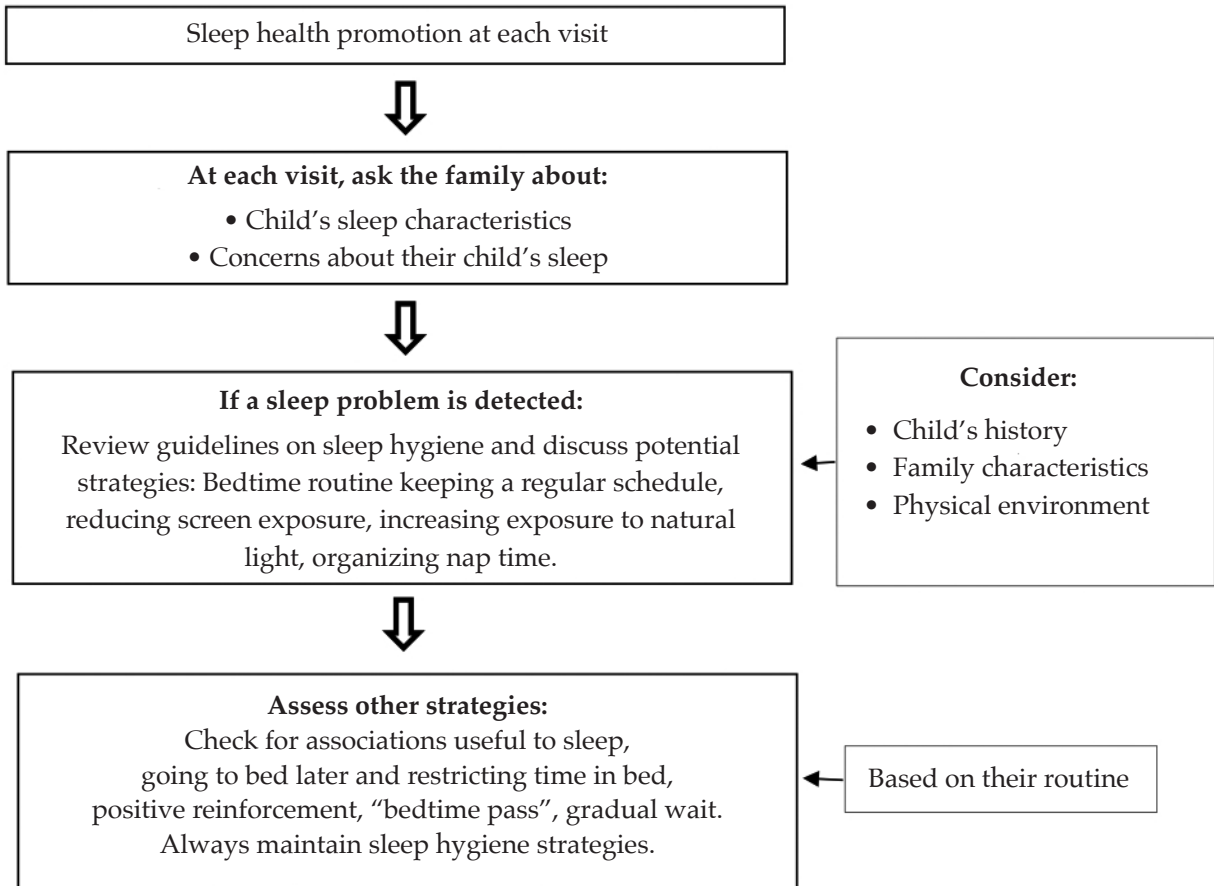
1. In your opinion, has your child's sleep become a problem during the lockdown?
 - a. It is not a problem.
 - b. It is a mild problem.
 - c. It is a moderate problem.
 - d. It is a severe problem.
 - e. It is a major problem.
2. How many people share your household?
3. During the lockdown, ¿how many hours does the child use screens per day?
4. Does the child fall asleep while using a screen (mobile phone, TV)?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
5. If in kindergarten/school, is the child asked to do activities at home?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
6. If the child was receiving any treatment (speech therapy, educational psychology, psychology, etc.), was it possible to stay in contact with the therapists?
 - a. Frequently (1-2 days/week or more).
 - b. Sometimes (2-4 days/month).
 - c. Rarely (1 day/month).
 - d. Never.
 - e. My child did not have a therapeutic team.
7. Was the child able to do activities during the day with natural light? For example, in the backyard.
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
8. Were you able to maintain a night routine to help the child sleep?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
 - d. We never had a night routine to help the child sleep.
9. Does the child go to bed at the same time every night? (A maximum difference of 1 hour between days is considered the same time).
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
10. What time does the child go to bed? (If at different times, indicate the most frequent time).
11. How long (in minutes) does it take the child to fall asleep after going to bed?
12. Does the child struggle at bedtime (cries, refuses to stay in bed, etc.)?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
13. Is the child afraid of sleeping alone?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).

14. Is the child afraid of sleeping with the lights off?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
15. Does the child wet the bed during the night?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
16. Does the child sleepwalk?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
17. During the night, does the child change bedrooms?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
18. Does the child sleep in the parents' / caregivers' bed?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
19. Did the child have, while sleeping, any episode of crying, being frightened, or you had a hard time calming them down or waking them up?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
20. Does the child wake up alarmed by a frightening dream?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
21. How many hours does the child sleep per night?
22. In relation to sleep hours, do you think the child...?
 - a. Sleeps the right amount.
 - b. Sleeps little.
 - c. Sleeps too much.
23. Does the child wake up during the night?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
24. What time does the child wake up in the morning?
25. Does the child wake up angry?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
26. Does the child fall asleep during the day while doing other activities? For example, while eating or playing.
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).

27. Does the child take a nap?
 - a. Frequently (5-7 days/week).
 - b. Sometimes (2-4 days/week).
 - c. Rarely (0-1 day/week).
 28. During the lockdown, did you notice you had a mood change?
 - a. I get angry more often.
 - b. I feel sadder.
 - c. I have trouble sleeping.
 - d. I did not notice any change.
 - e. I feel fine, I like spending more time with my children.
 29. Did you have any problem keeping or getting a job during the lockdown?
 - a. Yes.
 - b. No.
 30. Did you have to leave the child at the care of someone else during the lockdown? (Because you were sick, you are a healthcare worker or other reason.)
 - a. Yes.
 - b. No.
-

ANNEX 8

Approach to sleep during the pediatric visit
(Developed by the authors)



Contribución de la harina de trigo enriquecida y derivados a los requerimientos de hierro en niños de 6 meses a 7 años

Contribution of enriched wheat flour and flour products to iron requirements in children aged 6 months to 7 years

Lic. Agustina Malpeli^a, Bioq. Ana Varea^a, Lic. Vania Vargas^a, Lic. Hanna Fritz Heck^a, Lic. Victoria Fasano^a, Lic. Daniel Asens^b y Bioq. Enrique Martins^c

RESUMEN

Introducción. El enriquecimiento de la harina de trigo es una de las estrategias de salud pública recomendadas para prevenir las deficiencias de micronutrientes, entre ellos el hierro. El objetivo de este trabajo fue determinar el contenido de hierro en harina de trigo enriquecida y sus derivados, y la contribución de estos a las recomendaciones nutricionales en niños.

Población y métodos. Estudio observacional, analítico, de corte transversal, basado en la metodología de estudio de dieta total. Se analizaron la harina de trigo enriquecida (según la ley 25630) y sus derivados más consumidos. Para seleccionar los alimentos, se realizó un cuestionario de frecuencia de consumo y recordatorio de 24 horas a los padres de niños con edades entre 6 meses y 7 años. Se determinó la concentración de hierro en los alimentos mediante absorción atómica y se evaluó su contribución al requerimiento promedio estimado.

Resultados. La harina enriquecida y sus derivados tuvieron la cantidad de hierro esperada, excepto el pan francés y el pan rallado. La contribución a los requerimientos de hierro de los alimentos evaluados fue el 7 % en niños de 6 meses a 1 año, el 81 % en el grupo de 1 a 3 años y el 45 % en los mayores de 4 años.

Conclusiones. Excepto el pan francés y el pan rallado, las harinas y sus derivados analizados presentaron el nivel de enriquecimiento esperado. El consumo de estos alimentos no aporta cantidades significativas de hierro en los lactantes, pero sí en los niños mayores de 1 año.

Palabras clave: niño, harina de trigo, alimentos fortificados, hierro.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.304>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.304>

Cómo citar: Malpeli A, Varea A, Vargas V, Fritz Heck H, et al. Contribución de la harina de trigo enriquecida y derivados a los requerimientos de hierro en niños de 6 meses a 7 años. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):304-309.

- Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas Prof. Dr. Fernando E. Viteri (IDIP), Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata, Comisión de Investigaciones Científicas (CIC), Ministerio de Salud (MS), PBA.
- Instituto Biológico Dr. Tomás Perón, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Lic. Agustina Malpeli:
agustinamalpeli74@gmail.com

Financiamiento:

El estudio fue financiado por una beca Salud Investiga del Ministerio de Salud de la Nación.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 7-9-2020

Aceptado: 9-3-2021

INTRODUCCIÓN

El enriquecimiento de alimentos es una de las estrategias de salud pública recomendadas para prevenir las deficiencias de micronutrientes,^{1,2} entre ellos el hierro. La deficiencia de hierro es la carencia nutricional más frecuente y la principal causa de anemia, que en todo el mundo alcanza a más del 40 % de los preescolares. En Argentina, la anemia es un problema prevalente en menores de 2 años, pero también afecta a niños menores de 6 años.³⁻⁵

Específicamente, el enriquecimiento de harina de trigo con hierro ha mostrado ser un buen vehículo en aquellos países donde se consume este alimento de manera regular.⁶ Más de 80 países en el mundo tienen algún tipo de legislación para fortificar la harina de trigo con hierro.^{1,7} En 2003, Argentina reglamentó la Ley 25630, que establece que la harina de trigo que se comercializa en todo el país deberá estar enriquecida con hierro (30 mg/kg), ácido fólico (2,2 mg/kg), tiamina (6,3 mg/kg), riboflavina (1,3 mg/kg) y niacina (13 mg/kg).⁸ Desde que la ley fue reglamentada, el primer monitoreo analítico sobre su cumplimiento se realizó en 2008 y, el último, en 2018. El informe muestra un cumplimiento constante de alrededor del 80 % para todas las determinaciones analizadas.⁹ Sin embargo, no se muestran valores promedio de hierro en los alimentos analizados ni tampoco se ha hecho un análisis de la contribución en las poblaciones más vulnerables.

La evaluación del impacto universal de los alimentos sobre la anemia es compleja, ya que puede darse de manera simultánea con otras estrategias que tienen el mismo objetivo, como la suplementación preventiva con sulfato ferroso en niños y el consumo de alimentos fortificados específicos para algunos grupos vulnerables.^{10,11} La exploración de la contribución de las diferentes fuentes de hierro en la dieta de estos grupos puede dar información importante para aplicar o modificar políticas públicas. En línea con esto, el trabajo de Zapata publicado en esta misma revista concluye que la harina enriquecida y sus derivados contribuyen con un buen aporte de hierro en la población evaluada en la Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires (EAN-CABA). Sin embargo, la evaluación se realizó sobre la base del contenido teórico de hierro.¹¹

El objetivo de este estudio fue determinar el contenido de hierro en harina de trigo enriquecida y sus derivados, y la contribución de estos a las recomendaciones en niños de 6 meses a 7 años de edad, que asisten al sistema público de salud en La Plata.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

El estudio se realizó entre junio de 2018 y junio de 2019 en el Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas (IDIP) Prof. Dr. Fernando E. Viteri, del Hospital de Niños de La Plata, CIC, MS, PBA. Fue un estudio observacional, exploratorio, analítico de corte transversal.

Se invitó a participar a los padres o tutores de niños que realizaron sus controles de salud en los consultorios pediátricos del IDIP. La selección de la muestra fue no probabilística, por conveniencia. Se excluyeron aquellos niños que, por alguna patología, realizaban alguna dieta especial, y aquellos cuyos padres o tutores no aceptaron participar del estudio.

En la entrevista, además de la encuesta alimentaria, se registró el domicilio y las variables para evaluar necesidades básicas¹² y años de escolaridad maternos.

La metodología seleccionada para este trabajo estuvo basada en el estudio de dieta total (*Total Diet Study-like Investigations*), que solo analiza un grupo de alimentos de interés, que en este caso son alimentos objeto de enriquecimiento.¹³

El estudio se llevó a cabo en las etapas que se detallan a continuación.

Etapa 1. Realización y análisis de la encuesta alimentaria

Se realizó una encuesta alimentaria de frecuencia de consumo en la que los padres o tutores de los niños contestaron sobre la ingesta de harina de trigo y derivados consumidos por los niños en el último mes. Se investigó la marca de harina de trigo y todos los productos derivados que también son alcanzados por la ley, y el lugar donde se compraban esos alimentos. Las opciones de alimentos por incluir y sus marcas se realizaron teniendo en cuenta encuestas previas.¹⁴ En el listado se incluyeron la harina de trigo y aquellos alimentos derivados de la harina de trigo enriquecida, como panificados y galletitas. En el caso de los fideos, no fueron incluidos en el listado, ya que las marcas referidas por la población en estudio están elaboradas con sémola de trigo, que no está alcanzada por la ley. Respecto de las pastas frescas, tampoco se tuvieron en cuenta, ya que no fueron consumidas en la población evaluada en el período de estudio.

Para estimar las porciones consumidas (mediana de consumo), se realizó un recordatorio de 24 horas utilizando modelos visuales y réplicas de alimentos para estimar las cantidades. No se tuvo en cuenta el consumo escolar en aquellos niños que asistían a la escuela, debido a la imposibilidad de conocer con certeza las cantidades consumidas en cada caso. Las encuestas fueron realizadas y analizadas por licenciadas en Nutrición. Para la determinación analítica del contenido de hierro, se seleccionaron en total 42 muestras de los siguientes alimentos: harina de trigo, galletitas de agua, galletitas dulces simples y rellenas, pan francés, vainillas, facturas, alfajor, polvo para preparar bizcochuelo, pan lactal y pan rallado (comercial y a granel).

Etapa 2. Compra y preparación de los alimentos seleccionados

Los alimentos seleccionados se compraron en distintos comercios teniendo en cuenta las respuestas. Se incluyeron alimentos envasados de las marcas referidas con mayor frecuencia mientras que los productos a granel se compraron en 4 comercios diferentes.

Se tomaron 5 muestras de harina de trigo, 4 muestras de pan francés (a granel), 4 muestras de facturas (a granel, en el caso de las facturas fueron 2 muestras de medialunas y 2 muestras de facturas rellenas, con dulce de leche y crema pastelera), 4 muestras de galletitas de agua, 8 galletitas dulces simples (incluidas vainillas),

4 galletitas rellenas, 2 muestras de alfajor, 2 muestras de pan lactal, una muestra de polvo para preparar bizcochuelo, 4 muestras de pan rallado comercial y 4 de pan rallado a granel (en comercios donde los participantes compraron milanesas ya rebozadas).

Etapa 3. Determinación de hierro

Se pesó aproximadamente 0,5 g de cada muestra compuesta. La digestión se realizó por calor y presión en un digestor de microondas CEM MDS-2000®, y se agregaron a cada muestra 8 ml de ácido nítrico concentrado y 1 ml de peróxido de hidrógeno. Por último, las muestras se llevaron a un volumen final de 50 ml con agua bidestilada y se guardaron a -20 °C en contenedores plásticos hasta su análisis. Este procedimiento fue realizado en el Instituto Biológico Dr. Tomás Perón.

En el IDIP se realizó la determinación de hierro, por duplicado, en un espectrómetro de absorción atómica de atomización por llama Varian AA240FS®, con una longitud de onda de 248,3 nm. Se preparó una curva de calibración con patrón trazable a NIST® (*Certipur Iron standard solution*, Merck). Se determinaron blancos de reactivos y contenedores para descartar su potencial contaminación.

Etapa 4. Análisis de los resultados

Se compararon los resultados de la determinación de hierro en los alimentos evaluados con el contenido teórico de hierro en harinas y derivados que figura en el Sistema de Análisis y Registro de Alimentos (SARA).¹⁵

El hierro se determinó en todos los alimentos referidos en la encuesta, independientemente de la cantidad de participantes que lo consumieron. Para evaluar la contribución del enriquecimiento al requerimiento, luego de ordenar la ingesta de alimentos de forma descendente, solo se tuvieron en cuenta aquellos alimentos que cubrieron el 90 % de la ingesta diaria. Por este motivo se excluyó el pan lactal y el pan rallado comercial.

El requerimiento promedio estimado (EAR, por su sigla en inglés) se tomó según categorías de edad: 6-12 meses (6,9 mg/día), niños de 1 a 3 años (3 mg/día) y niños de 4 a 7 años (4,1 mg/día).¹⁶

Se definieron las siguientes variables:

- Contenido de hierro en muestra: concentración de hierro en harina o derivados expresada como mg/kg de alimento.
- Ingesta diaria de harina y derivados: mediana

de la ingesta diaria de harina y derivados.

- Ingesta de hierro proveniente de harina y derivados: se calculó teniendo en cuenta las dos variables anteriores.
- Contribución del hierro de la harina y derivados a las recomendaciones: porcentaje de cobertura de los EAR de hierro por grupo de edad.¹⁶

Para el tratamiento estadístico de los datos se utilizó el software SPSS versión 25®.

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación (CIRPI). La recolección de datos personales se realizó de acuerdo al artículo 3 de la Ley Nacional 25326 de Protección de Datos Personales, por medio de, en todos los casos, la autorización escrita en un consentimiento informado libre y expreso de los padres o tutores.

RESULTADOS

Se realizaron 120 encuestas alimentarias. La distribución de edad fue la siguiente: 20 niños de 6 meses a 1 año, 52 niños de 1 a 3 años y 48 niños de 4 a 7 años. El 58,2 % fueron varones.

La zona más representada por los encuestados (59 %) fue el área sudoeste de La Plata. El 36 % de los hogares tenían necesidades básicas insatisfechas, más del 80 % presentaron condiciones habitacionales precarias y el 10 % de las madres no terminaron la escuela primaria.

Se presenta en la *Tabla 1* la cantidad teórica (SARA) y medida de hierro en la harina enriquecida y sus derivados seleccionados a partir de la encuesta alimentaria. Los niveles de hierro medidos en las muestras de pan francés, pan lactal y pan rallado (tanto comercial como a granel) estuvieron por debajo de los valores teóricos.

En la *Tabla 2* se presentan el consumo de estos alimentos, expresados como mediana, la cantidad de hierro aportada (mg/día) y la contribución de cada uno a los requerimientos. Los alimentos cubren un porcentaje bajo del EAR en el grupo de niños de 6 meses a 1 año (7 %), mientras que en los niños más grandes la cobertura es mayor: 81 % en el grupo de 1 a 3 años y 45 % en los mayores de 4 años.

DISCUSIÓN

El análisis de la determinación de hierro en las muestras de harina de trigo analizadas tiene los niveles de enriquecimiento que exige la ley.

Los demás alimentos (derivados) tienen las cantidades estimadas en las tablas de composición química más utilizada en nuestro país (SARA), excepto el pan francés, el pan lactal y el pan rallado. La contribución a los requerimientos es baja en los lactantes menores de 1 año, y más alta

en los demás grupos etarios evaluados, siendo el grupo de niños de 1 a 3 años el que más aporte recibe de estos alimentos.

En el grupo de niños evaluado en este estudio, el promedio de consumo de pan fue bastante más bajo que el notificado en la primera Encuesta

TABLA 1. Cantidad de hierro teórica y medida en todos los alimentos analizados consumidos por los niños de 6 meses a 7 años

Alimento	Contenido de hierro teórico (mg/kg) ¹³	Contenido de hierro medido (mg/kg)
Harina de trigo	45,0	43
Pan francés	33,0	23,6
Facturas	21,9	23,6
Galletitas de agua	34,3	35,1
Galletitas dulces	22,5	22,4
Galletitas dulces rellenas	32,1	37,8
Vainillas	22,8	21,9
Polvo para preparar bizcochuelo	s/d	34,0
Alfajor	21,7	22,4
Pan lactal	31,8	20,3
Pan rallado comercial	77,0	44,4
Pan rallado a granel	s/d	30,9

s/d: sin datos.

TABLA 2. Cantidad de alimentos consumidos (mediana de consumo), hierro aportado por los alimentos analizados (mg/día) y contribución a los requerimientos (%) según grupo de edad

Alimentos	Ingesta diaria estimada (mediana, g/día)	Cantidad de hierro aportada (mg/día)	Contribución a los requerimientos (%)
6-12 meses de edad			
Pan francés	8	0,19	3
Vainillas	5	0,11	2
Galletitas de agua	4	0,09	1
Galletitas dulces	2	0,07	1
Total		0,46	7
Niños de 1-3 años			
Pan francés	24	0,56	19
Galletitas de agua	13	0,45	15
Galletitas dulces	14	0,32	11
Polvo para preparar bizcochuelo	9	0,29	10
Pan rallado (a granel)	5	0,15	5
Harina de trigo	7	0,32	11
Galletitas dulces rellenas	3	0,12	3
Facturas	3	0,08	3
Vainillas	3	0,07	2
Alfajor	2	0,06	2
Total		2,42	81
Niños de 4-7 años			
Pan francés	13	0,31	8
Polvo para preparar bizcochuelo	13	0,45	11
Pan rallado (a granel)	9	0,27	7
Galletitas de agua	7	0,23	6
Galletitas dulces	8	0,18	4
Harina de trigo	4	0,17	4
Facturas	5	0,13	3
Galletitas dulces rellenas	2	0,09	2
Total		1,83	4

Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS I), donde la mediana de ingesta de este alimento en niños menores de 2 años fue de 35 g/día y en niños de 2 a 5 años fue de 70 g/día.¹⁷

Muchos países tienen legislación sobre enriquecimiento de harina de trigo con hierro, pero son pocos los que realizaron ensayos de laboratorio y difundieron los resultados.⁷ Mientras que Chile, Colombia, Irán y Uruguay cumplen con la legislación, Camerún no logró las cantidades de hierro sugeridas por la ley.^{1,18-21}

El estudio mencionado de Zapata y cols. que analizó la información de la Primera Encuesta Alimentaria y Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires mostró un aporte mayor de hierro de estos alimentos que los hallados en el nuestro.¹¹ Esto podría deberse a que, en nuestro análisis, el pan francés tuvo menos hierro que el estimado por tablas, los grupos de edad no son similares y la cantidad consumida de los alimentos analizados podría variar. Además, podrían existir diferencias en las características socioeconómicas de las poblaciones comparadas y, por consiguiente, en su alimentación.

El requerimiento de hierro en los niños hasta los 6 meses es cubierto por la leche materna, luego es necesario un suplemento y la introducción de alimentos ricos en hierro para evitar su deficiencia.¹⁰ Sin embargo, la harina de trigo enriquecida y sus derivados no son una fuente de hierro en este grupo etario.² En los niños mayores, la velocidad de crecimiento disminuye y ocurre lo mismo con las necesidades de este nutriente. A partir del año de vida, son incorporados a la dieta familiar y los alimentos analizados cubren una mayor proporción de las necesidades.⁴

El impacto del enriquecimiento de harina de trigo con hierro sobre la prevalencia de anemia ha mostrado ser positiva en algunos estudios,^{3,5,22,23} aunque otros no han podido corroborar una mejora.^{24,25}

Un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo en 2004²⁶ en la provincia de Buenos Aires mostró que la prevalencia de anemia se redujo en un año del 55 % al 39 % en niños menores de 2 años como consecuencia del efecto sinérgico de la entrega de alimentos con micronutrientes y la reglamentación de la ley de enriquecimiento. Tal como fue descripto por Hurrell, el mayor impacto de la fortificación de harina con hierro podría verse durante el primer año de implementación de la estrategia.²⁶

En nuestro conocimiento, este es el primer trabajo en el que se realiza la medición de hierro

en alimentos mediante técnicas de laboratorio. En otros estudios similares publicados en nuestra región, la estimación del contenido o el aporte de este nutriente se hizo a partir de la cantidad teórica estimada.^{11,27} Es necesario profundizar el análisis de los resultados hallados en el pan francés, analizar más muestras de pan de diferentes regiones para llegar a una conclusión más universal acerca de si este derivado de la harina de trigo contiene las cantidades de hierro exigidas por la ley.

Este estudio es una primera exploración acerca del tema en la región, que podrá continuar su análisis de acuerdo a los resultados hallados, y tiene ciertas limitaciones. Es probable que no estén contemplados todos los alimentos elaborados con harina de trigo enriquecida, pero sí la mayoría de aquellos que son consumidos por la población en estudio. En el grupo de los niños de más edad, es posible que algunas de las comidas realizadas en el ámbito escolar aporten más hierro que el que refleja este trabajo; sin embargo, es muy difícil conocer el consumo en la escuela por parte de los padres o cuidadores, por este motivo creemos que algunas cantidades de alimentos podrían ser mayores y, como consecuencia, mayor será el aporte al requerimiento.

CONCLUSIÓN

El nivel de enriquecimiento de la harina de trigo corresponde a lo reglamentado. De los derivados, el pan francés, el pan lactal y el pan rallado tienen menor cantidad que la teórica estimada. El consumo de estos alimentos no aporta cantidades significativas de hierro en los lactantes, pero sí en los niños mayores de un año. ■

REFERENCIAS

1. Pachón H, Spohrer R, Mei Z, Serdula MK. Evidence of the effectiveness of flour fortification programs on iron status and anemia: a systematic review. *Nutr Rev.* 2015; 73(11):780-95.
2. Allen L, De Benoist B, Dary O, Hurrell R (eds). Guidelines on food fortification with micronutrients. Paris: World Health Organization, Food and agriculture of United Nations, 2006.
3. Field MS, Mithra P, Estevez D, Peña-Rosas JP. Wheat flour fortification with iron for reducing anaemia and improving iron status in populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7:CD011302.
4. Pizarro F, Calvo E. El significado a mediano y largo plazo de la deficiencia de hierro y zinc durante los primeros dos años de vida, para asegurar un buen crecimiento temprano. En: Carmuega E, Uauy R, Barker D (eds). Impacto del crecimiento y desarrollo temprano sobre la salud y bienestar de la población: perspectivas y reflexiones desde el Cono Sur. Buenos Aires: Instituto Danone del Cono Sur; 2009. Págs.49-69.

5. González HF. Deficiencia de hierro, la injusta herencia. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(3):156-8.
6. Hurrell R, Ranum P, de Pee S, Biebinger R, et al. Revised recommendations for iron fortification of wheat flour and an evaluation of the expected impact of current national wheat flour fortification programs. *Food Nutr Bull.* 2010; 31(Suppl 1):S7-21.
7. Marks KS, Luthringer CL, Ruth LJ, Rowe LA, et al. Review of grain fortification legislation, standards and monitoring documents. *Glob Health Sci Pract.* 2018; 6(2):354-69.
8. Ley 25630. Normas para la prevención de las anemias y las malformaciones del tubo neural. Honorable Congreso de la Nación Buenos Aires, Argentina; 22 de agosto de 2002.
9. ANMAT. Informe de resultados: programa de cumplimiento de la ley nacional n° 25630. Buenos Aires, 2018. [Acceso: 10 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_ley_nacional_ndeg_25.630.pdf
10. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional; Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(Supl 4):S68-82.
11. Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. Hierro y ácido fólico: natural, enriquecido, fortificado y suplementos. Análisis de las fuentes alimentarias en la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(3):160-5.
12. Argentina. Instituto Nacional de estadística y censos. Censo Nacional de población, hogares y viviendas 2010: Censo del bicentenario: Resultados definitivos, Serie B, Nro. 2. Buenos Aires, INDEC, 2012.
13. World Health Organization; Food and Agriculture Organization; European Food Safety Authority. Towards a harmonised total diet study approach: a guidance document. Roma: EFSA-FAO-WHO; 2011.
14. Martins E, Malpeli A, Asens D, Telese L, et al. Contribución de la dieta a la exposición al plomo de niños de 1 a 7 años en La Plata, Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(1):14-20.
15. Argentina. Ministerio de Salud, Dirección Nacional de Salud Materno Infantil. Software SARA. Sistema de Análisis y Registro de Alimentos, Versión 1.2.22 ed. 2007.
16. Dietary Reference Intakes: Estimated Average Requirements. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine National Academies. 1997-2001 - September 2002. [Acceso: 10 de marzo de 2021]. Disponible en www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/recommended_intakes_individuals.pdf
17. Argentina. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados. Buenos Aires: MINSAL; 2007. [Acceso: 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-documento-de-resultados-2007>
18. Russo M, Elichalt M, Vázquez D, Suburú G, et al. Fortificación de harina de trigo con ácido fólico y hierro en Uruguay; implicancias en la nutrición. *Rev Chil Nutr.* 2014; 41(4):399-403.
19. Chile. Departamento de Salud Ambiental, Subdepartamento de Alimentos y Nutrición. Instituto de Salud Pública. Informe programa de fortificación de harinas. Ministerio de Salud; 2011. [Acceso: 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://static1.squarespace.com/static/5e1df234eef02705f5446453/t/5f6407471573e80e2befe3bb/1600390987712/Chile.pdf>
20. Buitrago S J, Hurtado LM, Salazar GC. Verificación de la fortificación con hierro en productos de trigo en Bogotá. *Vitae.* 2012; 19(Supl 1):S457-9.
21. Engle-Stone R, Nankap M, Ndjebayi AO, Allen LH, et al. Iron, zinc, folate and vitamin B-12 status increased among women and children in Yaoundé and Douala, Cameroon, 1 year after introducing fortified wheat flour. *J Nutr.* 2017; 147(7):1426-36.
22. Wirth JP, Laillou A, Rohner F, Northrop-Clewes CA, et al. Lessons learned from national food fortification projects: Experiences from Morocco, Uzbekistan, and Vietnam. *Food Nutr Bull.* 2012; 33(Suppl 4):S281-92.
23. Martorell R, Ascencio M, Tacsan L, Alfaro T, et al. Effectiveness evaluation of the food fortification program of Costa Rica: Impact of anemia prevalence and hemoglobin concentrations in women and children. *Am J Clin Nutr.* 2015; 101(1):210-7.
24. Assunção MC, Santos IS, Barros AJ, Gigante DP, et al. Flour fortification with iron has no impact on anaemia in urban Brazilian children. *Public Health Nutr.* 2012; 15(10):1796-801.
25. Sadighi J, Nedjat S, Rostami R. Systematic review and meta-analysis of the effect of iron-fortified flour on iron status of populations worldwide. *Public Health Nutr.* 2019; 22(18):3465-84.
26. Varea AM, Malpeli A, Etchegoyen G, Vojkovic M, et al. Short-term evaluation of the impact of a food program in the micronutrient nutritional status of Argentinean children under the age of six. *Biol Trace Elem Res.* 2011; 143(3):1337-48.
27. Zapata ME, Camoletto S, Torrent MC. Estimación del contenido de hierro, ácido fólico, tiamina, riboflavina y niacina en alimentos elaborados con harina de trigo enriquecida. *Rev Esp Nutr Comunitaria.* 2010; 16(2):77-82.

Contribution of enriched wheat flour and flour products to iron requirements in children aged 6 months to 7 years

Agustina Malpeli, B.S.^a, Ana Varea, Biochemist^a, Vania Vargas, B.S.^a, Hanna Fritz Heck, B.S.^a, Victoria Fasano, B.S.^a, Daniel Asens, B.S.^b and Enrique Martins, Biochemist^a

ABSTRACT

Introduction. Wheat flour enrichment is a public health strategy recommended to prevent micronutrient deficiencies, including iron deficiency. The objective of this study was to determine iron content in enriched wheat flour and flour products and their contribution to nutritional recommendations for children.

Population and methods. Observational, analytical, cross-sectional study based on the total diet study method. Enriched wheat flour (as per Law no. 25630) and the most frequently consumed flour products were analyzed. Products were selected using a questionnaire on the frequency of food intake and a 24-hour recall interview with the parents of children aged 6 months to 7 years. Food iron levels were determined based on atomic absorption spectrometry and their contribution to the estimated average requirement was assessed.

Results. Enriched flour and flour products showed the expected iron amount, except for French bread and breadcrumbs. The contribution of studied products to iron requirements was 7 % in children aged 6 months to 1 year, 81 % in those aged 1-3 years, and 45 % in those older than 4 years.

Conclusions. Except for French bread and breadcrumbs, studied flour and flour products showed the expected enrichment level. The consumption of this type of food does not provide significant amounts of iron to infants, but it does to children older than 1 year.

Key words: child, wheat flour, fortified food, iron.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.304>

- a. Pediatric Research and Development Institute (Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas, IDIP) "Prof. Dr. Fernando E. Viteri", Hospital de Niños "Sor María Ludovica," La Plata, Scientific Research Commission (Comisión de Investigaciones Científicas, CIC), Ministry of Health (MoH), Province of Buenos Aires.
- b. Biologics Institute "Dr. Tomás Perón," Ministry of Health of the Province of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Agustina Malpeli, B.S.:
agustinamalpeli74@gmail.com

Funding:
This study was funded by the Health Research Scholarship granted by the National Ministry of Health of Argentina.

Conflict of interest:
None.

Received: 9-7-2020
Accepted: 3-9-2021

To cite: Malpeli A, Varea A, Vargas V, Fritz Heck H, et al. Contribution of enriched wheat flour and flour products to iron requirements in children aged 6 months to 7 years. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):304-309.

INTRODUCTION

Food enrichment is a public health strategy recommended to prevent micronutrient deficiencies,^{1,2} including iron deficiency. Iron deficiency is the most common nutritional deficit and the main cause of anemia, which affects more than 40 % of preschool children worldwide. In Argentina, anemia is prevalent in children younger than 2 years, but it also affects children younger than 6 years.³⁻⁵

Specifically, it has been demonstrated that wheat flour enrichment with iron is an adequate vehicle in countries where flour is regularly consumed. More than 80 countries have passed some type of legislation aimed at wheat flour fortification with iron.^{1,7} In 2003, Argentina regulated Law no. 25630, which establishes that any wheat flour marketed across the country should be enriched with iron (30 mg/kg), folic acid (2.2 mg/kg), thiamin (6.3 mg/kg), riboflavin (1.3 mg/kg), and niacin (13 mg/kg).⁸ Since the regulation of the law, the first analytic control of adherence to the law was performed in 2008 and the most recent one, in 2018. The report indicated that adherence to the law was consistently about 80 % for all analyzed determinations.⁹ However, average iron levels in studied foods or the contribution to the most vulnerable populations were not reported.

The assessment of the universal impact of food on anemia is intricate, because it may take place together with other strategies with a common objective, such as prophylactic ferrous sulfate supplementation in children

and the consumption of specific fortified foods in some vulnerable groups.^{10,11} The investigation of the contribution from different iron sources to diet in these groups may provide important information that could help to implement or modify public policies. In line with this, the study by Zapata, also published in this journal, concluded that enriched flour and flour products provide an adequate iron intake to the population assessed in the Survey on Nutritional Food Intake of the Autonomous City of Buenos Aires (*Encuesta Alimentaria Nutricional de la Ciudad de Buenos Aires, EAN-CABA*). However, the assessment was made based on theoretical iron content.¹¹

The objective of this study was to determine iron content in enriched wheat flour and flour products and their contribution to nutritional recommendations for children aged 6 months to 7 years who are seen in the public health system of La Plata.

POPULATION AND METHODS

The study was conducted between June 2018 and June 2019 at the Pediatric Research and Development Institute (*Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas, IDIP*) "Prof. Dr. Fernando Viteri" of Hospital de Niños de La Plata, Scientific Research Commission (*Comisión de Investigaciones Científicas, CIC*), Ministry of Health (MoH), Province of Buenos Aires. This was an observational, exploratory, analytical, cross-sectional study.

The parents or legal guardians of children who attended the pediatric offices of the IDIP for their health checkup were invited to participate. The sample was selected by convenience, in a non-probabilistic fashion. Children who were on a special diet for a medical condition and those whose parents or legal guardians refused to participate in the study were excluded.

During the interview, in addition to completing the survey on food intake, address and outcome measures to assess basic needs¹² and level of maternal education were recorded.

The methodology selected for this study was based on total diet study-like investigations, which analyze only a group of foods of interest, in this case, enriched foods.¹³

The study was carried out in stages, as detailed below.

Stage 1. Administration and analysis of the survey on food intake

A survey on frequency of food intake was

administered to the parents or legal guardians of children in relation to wheat flour and flour products consumption by children in the past month. The brand of wheat flour and all flour products also encompassed by the law and the place of purchase were also studied. Foods and brands to be included were selected based on prior surveys.¹⁴ The list included wheat flour and products made from enriched wheat flour, such as bread and cookies. Noodles and spaghetti were not included in the list because the brands mentioned by the study population are made with wheat semolina, which is not within the bounds of the law. Fresh pasta was also not included because they were not consumed by the study population during the study period.

To estimate serving sizes (median consumption), a 24-hour recall interview was done using visual aids and replicas of food in order to estimate amounts. Food consumption at school in children who attended school was not taken into consideration because it was not possible to know for certain the amounts consumed. Surveys were administered and analyzed by providers who had a B.S. in Nutrition. To determine the analytical iron content, a total of 42 samples of the following foods were selected: wheat flour, crackers, sweet cookies, filled biscuits, French bread, ladyfingers, pastry, cookie sandwich, sponge cake mix, sliced bread, and breadcrumbs (commercial and bulk).

Stage 2. Purchase and preparation of selected foods

Selected foods were acquired from different stores according to the answers provided in the survey. Packaged foods of the brands most commonly mentioned by survey respondents were included, whereas bulk products were purchased from 4 different stores.

The following samples were collected: wheat flour (5), French bread (bulk) (4), pastry (bulk) (4: 2 croissants, 1 filled with *dulce de leche*, and 1 filled with custard), crackers (4), sweet cookies (including ladyfingers) (8), filled biscuits (4), cookie sandwich (2), sliced bread (2), sponge cake mix (1), commercial breadcrumbs (4), and bulk breadcrumbs (4) (from the stores where participants bought breaded beef).

Stage 3. Iron determination

Approximately 0.5 g of each composite sample was weighed. Heat and pressure digestion was done using a CEM MDS-2000[®] microwave

digestion system, and 8 mL of concentrated nitric acid and 1 mL of hydrogen peroxide were added to each sample. Lastly, samples were brought to a 50 mL volume with double-distilled water and stored at -20 °C in plastic containers until analysis. This procedure was performed at Instituto Biológico “Dr. Tomás Perón”.

At the IDIP, iron levels were measured in duplicate using a Varian AA240FS® flame atomic absorption spectrometer, with a 248.3 nm wavelength. A calibration curve as measured by a NIST® traceable standard was prepared (Certipur Iron standard solution, Merck). Reagent and container blanks were determined to rule out their potential contamination.

Stage 4. Analysis of results

Results of iron level determination in studied foods were compared to the theoretical iron content values in flour and flour products as described in the Food Analysis and Registration System (*Sistema de Análisis y Registro de Alimentos, SARA*).¹⁵

Iron levels were measured in all foods included in the survey, regardless of the number of participants that consumed them. To assess flour enrichment's contribution to iron requirement, food intake was arranged top-down and only foods that covered 90 % of the daily intake were taken into consideration. For this reason, sliced bread and commercial breadcrumbs were excluded.

The estimated average requirement (EAR) was described by age category: 6-12 months (6.9 mg/day), children aged 1-3 years (3 mg/day), and children aged 4-7 years (4.1 mg/day).¹⁶

The following outcome measures were defined:

- Sample's iron content: iron level in flour or flour products expressed as mg/kg of food.
- Daily intake of flour and flour products: median flour and flour products daily intake.
- Iron intake from flour and flour products: it was estimated based on the 2 preceding outcome measures.
- Contribution of iron in flour and flour products to recommendations: percentage of iron EAR coverage by age group.¹⁶

The SPSS 25® software was used for statistical data analysis.

Ethical aspects

The protocol was approved by the Institutional Research Protocol Review Committee (*Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación, CIRPI*). Personal data were collected according to article 3 of National Law No. 25326 for Personal Data Protection. In all cases, a written authorization in the form of a free, informed, and express consent was obtained from parents or legal guardians.

RESULTS

A total of 120 surveys on food intake were completed. Age distribution was as follows: 20 children were aged 6 months to 1 year; 52 were 1-3 years old; and 48, 4-7 years old. A total of 58.2 % were males.

The most represented area of residence of participants (59 %) was the south-west area of La Plata. Unmet basic needs were observed in 36 % of households; more than 80 % had substandard housing conditions; and 10 % of mothers did not complete primary school.

Table 1 shows the theoretical content (SARA tables) and measured iron content in enriched

TABLE 1. Theoretical and measured iron contents in all analyzed foods consumed by children aged 6 months to 7 years

Food	Theoretical iron content (mg/kg) ¹³	Measured iron content (mg/kg)
Wheat flour	45.0	43
French bread	33.0	23.6
Pastry	21.9	23.6
Crackers	34.3	35.1
Sweet cookies	22.5	22.4
Filled biscuits	32.1	37.8
Ladyfingers	22.8	21.9
Sponge cake mix	ND	34.0
Cookie sandwich	21.7	22.4
Sliced bread	31.8	20.3
Commercial breadcrumbs	77.0	44.4
Bulk breadcrumbs	ND	30.9

ND: no data.

flour and flour products selected based on the survey on food intake. Iron levels measured in the samples of French bread, sliced bread, and breadcrumbs (both commercial and bulk) were below the theoretical values.

Table 2 shows the consumption of these foods, described as median, iron intake (mg/day), and their contribution to iron requirements. These products cover a low percentage of the EAR in the group of children aged 6 months to 1 year (7%), but its coverage is higher among older children: 81% in the group aged 1-3 years and 45% in children older than 4 years.

DISCUSSION

The analysis of iron determination shows that wheat flour samples have the enrichment levels required by law. The remaining foods (flour products) have the estimated amounts indicated in the chemical composition tables most commonly used in Argentina (SARA), except for French bread, sliced bread, and breadcrumbs. The contribution to iron requirements is low in infants

younger than 1 year and higher in the remaining age groups studied; the group of children aged 1-3 years showed the greatest contribution from these foods.

In the children assessed in this study, the average bread consumption was much lower than that reported in the First National Survey on Nutrition and Health (*Encuesta Nacional de Nutrición y Salud*, ENNyS I), where the median bread intake was 35 g/day in children younger than 2 years and 70 g/day in those aged 2-5 years.¹⁷

Many countries have passed laws establishing wheat flour enrichment with iron, but just a few carried out laboratory studies and published the results.⁷ Whereas Chile, Colombia, Iran, and Uruguay adhere to the law, Cameroon failed to reach the iron levels required by law.^{1,18-21}

The study by Zapata et al. mentioned above analyzed the information from the First Survey on Nutritional Food Intake of the Autonomous City of Buenos Aires and showed a greater contribution of iron from these foods than our

TABLE 2. Amount of food consumed (median consumption), iron intake from analyzed foods (mg/day), and contribution to iron requirements (%) by age group

Food	Estimated daily intake (median, g/day)	Amount of iron intake (mg/day)	Contribution to iron requirements (%)
Infants aged 6-12 months			
French bread	8	0.19	3
Ladyfingers	5	0.11	2
Crackers	4	0.09	1
Sweet cookies	2	0.07	1
Total		0.46	7
Children aged 1-3 years			
French bread	24	0.56	19
Crackers	13	0.45	15
Sweet cookies	14	0.32	11
Sponge cake mix	9	0.29	10
Breadcrumbs (bulk)	5	0.15	5
Wheat flour	7	0.32	11
Filled biscuits	3	0.12	3
Pastry	3	0.08	3
Ladyfingers	3	0.07	2
Cookie sandwich	2	0.06	2
Total		2.42	81
Children aged 4-7 years			
French bread	13	0.31	8
Sponge cake mix	13	0.45	11
Breadcrumbs (bulk)	9	0.27	7
Crackers	7	0.23	6
Sweet cookies	8	0.18	4
Wheat flour	4	0.17	4
Pastry	5	0.13	3
Filled biscuits	2	0.09	2
Total		1.83	45

study.¹¹ This may be because, in our study, French bread had a lower iron level than that estimated in the tables, age groups are not similar, and the amount of food consumed may vary. In addition, there may be differences in the socioeconomic characteristics of compared populations and, therefore, in their diet.

Iron requirements in children up to 6 months old are covered by breast milk; after this age, they need iron supplementation and the introduction of iron-rich foods to avoid iron deficiency.¹⁰ However, enriched wheat flour and flour products are not a source of iron in this age group.² In older children, the growth rate decreases and so do their iron requirements. As of 1 year old, children are incorporated into the family diet and studied foods cover a greater proportion of iron requirements.⁴

The impact of wheat flour enrichment with iron on the prevalence of anemia has proven to be positive in some studies,^{3,5,22,23} although others have not corroborated such improvement.^{24,25}

A study carried out by our task force in 2004²⁶ in the province of Buenos Aires showed that the prevalence of anemia decreased over 1 year from 55 % to 39 % in children younger than 2 years as a result of the synergistic effect of delivering foods containing micronutrients and the enactment of the law establishing flour enrichment. As described by Hurrell, the greatest impact of flour fortification with iron may be observed in the first year after the strategy implementation.²⁶

To our knowledge, this is the first study that measured food iron levels using laboratory techniques. In other similar studies conducted in our region, iron content or contribution was determined based on the estimated theoretical content.^{11,27} It is necessary to perform further analyses about the results observed in relation to French bread and analyze additional bread samples from different regions to draw a more generalized conclusion about whether this wheat flour product contains the adequate iron levels required by law.

This study is the first approach to this subject in the region, and its analysis may continue based on study outcomes. It also has some limitations. Most likely, the study did not include all enriched wheat flour products, but it did consider the foods most commonly consumed by the study population. In the older children group, it is possible that some products they eat at school provide more iron than what is reflected in this study; however, it is very difficult for parents

or caregivers to know what their children eat at school. For this reason, we believe some food amounts may be higher and, therefore, make a greater contribution to iron requirements.

CONCLUSION

The level of wheat flour enrichment corresponds to what has been stipulated in the law. In relation to flour products, French bread, sliced bread, and breadcrumbs have a lower content than the estimated theoretical content. The consumption of this type of food does not provide significant amounts of iron to infants, but it does to children older than 1 year. ■

REFERENCES

1. Pachón H, Spohrer R, Mei Z, Serdula MK. Evidence of the effectiveness of flour fortification programs on iron status and anemia: a systematic review. *Nutr Rev.* 2015; 73(11):780-95.
2. Allen L, De Benoist B, Dary O, Hurrell R (eds). Guidelines on food fortification with micronutrients. Paris: World Health Organization, Food and Agriculture of United Nations, 2006.
3. Field MS, Mithra P, Estevez D, Peña-Rosas JP. Wheat flour fortification with iron for reducing anaemia and improving iron status in populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7:CD011302.
4. Pizarro F, Calvo E. El significado a mediano y largo plazo de la deficiencia de hierro y zinc durante los primeros dos años de vida, para asegurar un buen crecimiento temprano. In: Carmuega E, Uauy R, Barker D (eds). Impacto del crecimiento y desarrollo temprano sobre la salud y bienestar de la población: perspectivas y reflexiones desde el Cono Sur. Buenos Aires: Instituto Danone del Cono Sur; 2009. Pages.49-69.
5. González HF. Deficiencia de hierro, la injusta herencia. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(3):156-8.
6. Hurrell R, Ranum P, de Pee S, Biebinger R, et al. Revised recommendations for iron fortification of wheat flour and an evaluation of the expected impact of current national wheat flour fortification programs. *Food Nutr Bull.* 2010; 31(Suppl 1):S7-21.
7. Marks KS, Luthringer CL, Ruth LJ, Rowe LA, et al. Review of grain fortification legislation, standards and monitoring documents. *Glob Health Sci Pract.* 2018; 6(2):354-69.
8. Ley 25630. Normas para la prevención de las anemias y las malformaciones del tubo neural. Honorable Congreso de la Nación Buenos Aires, Argentina; 22 de agosto de 2002.
9. ANMAT. Informe de resultados: programa de cumplimiento de la ley nacional n° 25630. Buenos Aires, 2018. [Accessed on: March 10th, 2021]. Available at: https://www.argentina.gov.ar/sites/default/files/anmat_ley_nacional_ndeg_25.630.pdf
10. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional; Comité Nacional de Nutrición. Deficiencia de hierro y anemia ferropénica. Guía para su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(Supl 4):S68-82.
11. Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. Hierro y ácido fólico: natural, enriquecido, fortificado y suplementos. Análisis de las fuentes alimentarias en la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(3):160-5.
12. Argentina. Instituto Nacional de estadística y censos. Censo Nacional de población, hogares y viviendas 2010: Censo

- del bicentenario: Resultados definitivos, Serie B, Nro. 2. Buenos Aires, INDEC, 2012.
13. World Health Organization; Food and Agriculture Organization; European Food Safety Authority. Towards a harmonised total diet study approach: a guidance document. Roma: EFSA-FAO-WHO; 2011.
 14. Martins E, Malpeli A, Asens D, Telese L, et al. Contribución de la dieta a la exposición al plomo de niños de 1 a 7 años en La Plata, Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(1):14-20.
 15. Argentina. Ministerio de Salud, Dirección Nacional de Salud Materno Infantil. Software SARA. Sistema de Análisis y Registro de Alimentos, Versión 1.2.22 ed. 2007.
 16. Dietary Reference Intakes: Estimated Average Requirements. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine National Academies. 1997-2001 - September 2002. [Accessed on: March 10th, 2021]. Available at: www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/recommended_intakes_individuals.pdf
 17. Argentina. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados. Buenos Aires: MINSAL; 2007. [Accessed on: March 10th, 2021]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-documento-de-resultados-2007>.
 18. Russo M, Elichalt M, Vázquez D, Suburú G, et al. Fortificación de harina de trigo con ácido fólico y hierro en Uruguay; implicancias en la nutrición. *Rev Chil Nutr*. 2014; 41(4):399-403.
 19. Chile. Departamento de Salud Ambiental, Subdepartamento de Alimentos y Nutrición. Instituto de Salud Pública. Informe programa de fortificación de harinas. Ministerio de Salud; 2011. [Accessed on: March 10th, 2021]. Available at: <https://static1.squarespace.com/static/5e1df234eef02705f5446453/t/5f6407471573e80e2befe3bb/1600390987712/Chile.pdf>
 20. Buitrago S J, Hurtado LM, Salazar GC. Verificación de la fortificación con hierro en productos de trigo en Bogotá. *Vitae*. 2012; 19(Supl 1):S457-9.
 21. Engle-Stone R, Nankap M, Ndjebayi AO, Allen LH, et al. Iron, zinc, folate and vitamin B-12 status increased among women and children in Yaoundé and Douala, Cameroon, 1 year after introducing fortified wheat flour. *J Nutr*. 2017; 147(7):1426-36.
 22. Wirth JP, Lailou A, Rohner F, Northrop-Clewes CA, et al. Lessons learned from national food fortification projects: Experiences from Morocco, Uzbekistan, and Vietnam. *Food Nutr Bull*. 2012; 33(Suppl 4):S281-92.
 23. Martorell R, Ascencio M, Tacsan L, Alfaro T, et al. Effectiveness evaluation of the food fortification program of Costa Rica: Impact of anemia prevalence and hemoglobin concentrations in women and children. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101(1):210-7.
 24. Assunção MC, Santos IS, Barros AJ, Gigante DP, et al. Flour fortification with iron has no impact on anaemia in urban Brazilian children. *Public Health Nutr*. 2012; 15(10):1796-801.
 25. Sadighi J, Nedjat S, Rostami R. Systematic review and meta-analysis of the effect of iron-fortified flour on iron status of populations worldwide. *Public Health Nutr*. 2019; 22(18):3465-84.
 26. Varea AM, Malpeli A, Etchegoyen G, Vojkovic M, et al. Short-term evaluation of the impact of a food program in the micronutrient nutritional status of Argentinean children under the age of six. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 143(3):1337-48.
 27. Zapata ME, Camoletto S, Torrent MC. Estimación del contenido de hierro, ácido fólico, tiamina, riboflavina y niacina en alimentos elaborados con harina de trigo enriquecida. *Rev Esp Nutr Comunitaria*. 2010; 16(2):77-82.

Experiencia de un servicio de pediatría del ámbito privado del área metropolitana de Buenos Aires durante la pandemia por COVID-19

Experience at the Department of Pediatrics of a private facility in the Metropolitan Area of Buenos Aires during the COVID-19 pandemic

Dr. Daniel R. Capra^a, Dra. Gabriela Ucha^a, Dr. Enrique Antoni^a,
Dr. Augusto Malfetano^a, Dr. Nelson Wolfsteiner^a, Dra. Pilar Arias^b y Dra. Fabiana García^c

RESUMEN

Introducción. A fin de 2019 se identificó una nueva variedad de coronavirus causante de COVID-19 que alcanzó categoría de pandemia. En Argentina, el área metropolitana de Buenos Aires (AMBA) concentra alrededor del 37 % de la población total y el mayor número de casos diagnosticados. El objetivo de este estudio fue describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con COVID-19 y describir el impacto en el funcionamiento del Servicio de Pediatría de una institución privada de la zona.

Métodos. Diseño retrospectivo, observacional, desarrollado en una institución de la zona oeste del AMBA entre el 12 de marzo y el 31 de agosto de 2020. Se incluyeron todos los menores de 16 años con diagnóstico de COVID-19. Se registraron características demográficas, epidemiológicas, clínicas, indicación de internación/control ambulatorio, número de consultas externas, internación por infecciones virales estacionales, licenciamiento del personal, modificación del número de camas y de las actividades de los profesionales.

Resultados. Hubo 5454 consultas ambulatorias pediátricas totales, sospecha de COVID-19 en 753/5 454 (13,8 %), se confirmaron 152/753 (20,2 %). Mediana de edad 82 meses (rango intercuartílico: 20,5-147 m), el 50 % fueron varones. La fiebre fue el síntoma más frecuente. Se internaron 22/152 (14,5 %). Las consultas disminuyeron el 87 %, no hubo internación por infecciones virales estacionales y el 52,9 % (91/172) del personal fue licenciado.

Conclusiones. La mayoría de los casos fueron leves y la fiebre fue el principal síntoma. Observamos un notable impacto en el funcionamiento del servicio en cuanto al recurso humano. Destacamos la necesidad de la organización logística del servicio para enfrentar esta contingencia.

Palabras clave: COVID-19, pediatría, área metropolitana de Buenos Aires, hospitales privados, recursos humanos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.310>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.310>

Cómo citar: Capra DR, Ucha G, Antoni E, Malfetano A, et al. Experiencia de un servicio de pediatría del ámbito privado del área metropolitana de Buenos Aires durante la pandemia por COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):310-316.

- a. Servicio de Pediatría. Sanatorio de la Trinidad Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.
- b. Historia Clínica Electrónica Galeno. Gestión de Datos, Argentina.
- c. Sección de Infectología del Servicio de Pediatría. Sanatorio de la Trinidad Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Daniel R. Capra:
dcapra@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-11-2020

Aceptado: 8-3-2021

INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre de 2019 se detectaron varios casos de neumonía viral en Wuhan, en la provincia china de Hubei.¹ Se identificó y secuenció una nueva variedad de coronavirus actualmente conocido como SARS-CoV-2, que causa la enfermedad llamada COVID-19.²

Su posterior diseminación mundial representa un serio desafío para la salud pública.

En Argentina, el 22 de enero se emitió una alerta epidemiológica y se inició la vigilancia del suceso, el 3 de marzo de 2020 se comunicó el primer caso confirmado de enfermedad COVID-19, y el 7 de marzo, el Ministerio de Salud confirmó la primera muerte en el país y en América Latina.³⁻⁵

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente que la enfermedad COVID-19 había alcanzado la categoría de pandemia.⁶

Colaboradores: Dra. Viviana Acebedo y Dr. Ariel Aruj.

Al 20 de octubre se han detectado a nivel mundial 40 118 333 casos con 1 114 749 fallecidos.⁷

En Argentina, al 20 de octubre se detectaron 1 018 999 casos con 27 100 fallecidos.⁸

El área metropolitana de Buenos Aires (AMBA) está compuesta por la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y algunas localidades del Gran Buenos Aires (40 municipios). Es la concentración urbana de mayor densidad del país: reúne el 37 % de la población total de la Argentina.⁹

Es en el AMBA donde se encuentra el mayor número de casos confirmados, 648 628, que representan el 63,65 % del total del país.⁸ En la población pediátrica (menores de 19 años), a la misma fecha se registraron en todo el país 87 489 (8,6 %) casos, que cursaron en general con cuadros leves a moderados.¹⁰

El objetivo de este estudio fue describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con COVID-19 y describir el impacto en el funcionamiento de un servicio de pediatría localizado en esa región.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Retrospectivo, observacional.

Ámbito: La institución se encuentra ubicada en zona oeste del AMBA, en la localidad de Ramos Mejía, municipio de La Matanza, y consta de 250 camas en total.

El Servicio de Pediatría cuenta con 44 camas, 32 de cuidados generales y 12 de cuidados intensivos. Tiene la posibilidad de atender pacientes con patologías complejas (enfermedades oncológicas; cirugías mayores, como neurocirugía, tórax, traumatismos graves). No se realiza cirugía cardiovascular ni trasplantes de órganos o tejidos.

Criterios de inclusión: Todos los niños atendidos en la institución, menores de 16 años, con diagnóstico confirmado de enfermedad COVID-19 detectada con hisopado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés).

Recolección y análisis de datos: Se registraron los siguientes datos al momento de confeccionar la historia clínica: características demográficas de la población (edad y sexo), epidemiología del grupo conviviente (COVID-19 confirmada y factores de riesgo en algún integrante del grupo), presencia de comorbilidades (enfermedad pulmonar broncoobstructiva, convulsiones, cardiopatía congénita, síndrome de Down y enfermedad renal crónica), signos y síntomas que

motivaron la consulta, indicación de internación o control ambulatorio y presentación clínica. En los casos internados, se registraron los días de estadía.

En cuanto al funcionamiento del servicio, las variables analizadas, comparando el año 2019 con el año 2020, fueron las siguientes: número de consultas externas, definidas como aquellas que se realizan en el sector de guardia externa; pacientes internados en cuidados generales y en cuidados intensivos por patología estacional, definida esta como las producidas por virus de máxima circulación en otoño e invierno; disponibilidad total de camas en el servicio; porcentaje de ocupación en internación en cuidados generales y en cuidados intensivos. En cuanto al personal médico y de enfermería, se registraron causas de licenciamiento, ya sea por patología preexistente o embarazo, por COVID-19 detectable o por contacto estrecho.

Aspectos éticos

Este trabajo fue autorizado por el Comité de Docencia e Investigación de la institución.

Los datos obtenidos no se utilizaron con fines distintos a los que motivaron su obtención y los investigadores preservaron la identidad de los titulares de los datos mediante mecanismos de anonimización.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a la población. Las variables continuas se expresan como mediana y rango intercuartílico (RIC) dado que su distribución no cumple criterios de normalidad. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes.

La comparación entre variables continuas se realizó usando el test de Man Whitney; las variables categóricas se compararon mediante test de χ^2 . Se consideró un valor de $p < 0,05$ a estadísticamente significativo. Se expresó la fuerza de las asociaciones utilizando *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95 % (IC95 %).

Se utilizó MS Excel 2010® (Microsoft, Redmond, WA) y Stata versión 11® (StataCorp LLC, College Station, TX) para el registro y análisis de datos.

RESULTADOS

Entre el 12 de marzo y el 31 de agosto de 2020 se hisoparon como casos sospechosos 5697

pacientes totales en la institución, de los cuales 753 (13,2 %) fueron menores de 16 años. De esos 753 casos, 152 (20,2 %) presentaron hisopados positivos.

En la *Figura 1* se describe el flujograma de atención en la población pediátrica.

La mediana de edad de los casos positivos fue 82 meses (RIC 20,5-147 m).

El 52,6 % de los pacientes eran de sexo masculino (80/152) y el 15,13 % de los pacientes tenían alguna comorbilidad (23/152).

El 72,4 % de los casos tuvieron como nexa epidemiológico algún familiar conviviente con COVID-19 (110/152).

Manifestaciones clínicas

La presencia de fiebre fue el síntoma más frecuente: 123/152 (81 %), seguido de síntomas respiratorios (tos, odinofagia): 85/152 (55,9 %), síntomas neurológicos (cefalea): 34/152 (22,3 %) y síntomas digestivos (gastroenteritis): 28/152 (18,4 %).

En la *Figura 2* se describen los síntomas más frecuentes en la población general.

Internación

Un total de 22/152 (14,47 %) pacientes requirieron internación, por causa epidemiológica o por criterio clínico. No se observaron formas graves ni críticas. Todos los niños internados tuvieron una evolución favorable.

Un total de 10/22 (45,4 %) pacientes eran de sexo masculino.

La mediana de edad de los pacientes internados fue 72,5 meses (RIC 31-95) y 85 meses (20-148) en aquellos de manejo ambulatorio. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p 0,67).

FIGURA 1. *Flujograma de casos sospechosos*

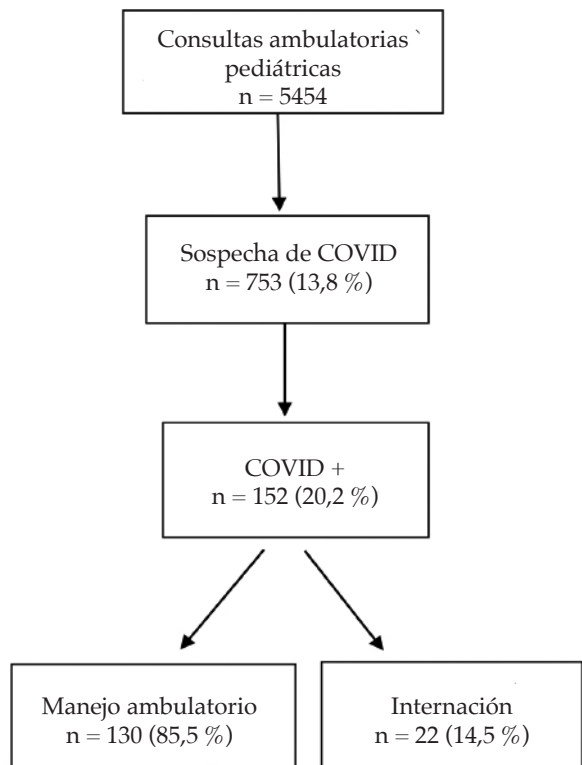
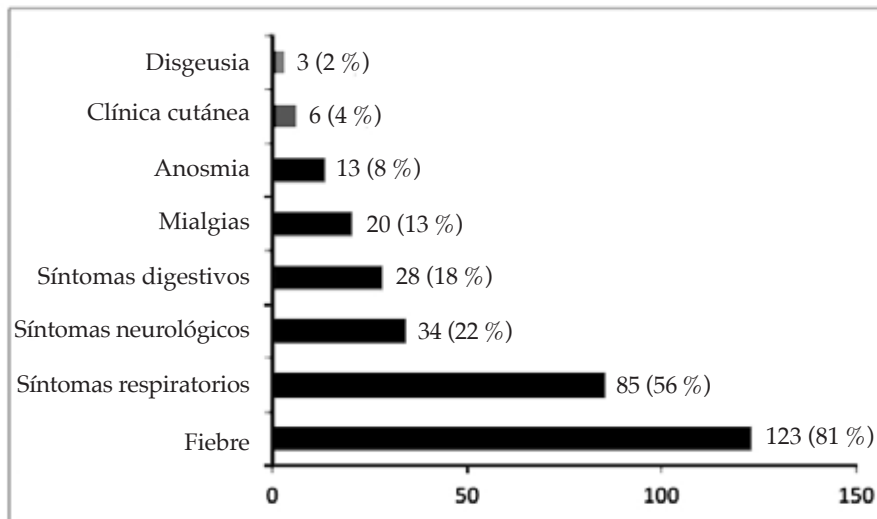


FIGURA 2. *Síntomas al momento del diagnóstico*



La presencia de alguna comorbilidad fue mayor en los pacientes que necesitaron internación. De los niños internados, 9/22 (40,9 %) presentaron alguna comorbilidad, contra 14/130 (10,9 %) de aquellos con manejo ambulatorio ($p < 0,001$), OR 5,74 (2,1-15,8).

La mediana de días de internación fue 5 días (RIC 3-7).

En la *Tabla 1* se describe la presentación clínica según el ámbito.

Impacto en el funcionamiento del servicio y en el personal de salud

Guardia externa

El servicio cuenta con 5 consultorios de demanda espontánea y de guardia que tuvieron 75 295 consultas en el año 2019.¹¹

En los primeros meses del año 2020 se conformó un comité de crisis que elaboró protocolos estandarizados y aplicó una estrategia interdisciplinaria para entrenar al personal en las conductas para el cuidado personal y en el manejo de los pacientes.

Cada paciente fue evaluado con las medidas de bioseguridad recomendadas por las autoridades ministeriales, se le realizó examen clínico completo y exámenes complementarios cuando resultaban necesarios. Se efectuó el hisopado nasofaríngeo.

El equipo tratante definió si el paciente requería internación sobre la base de criterios clínicos, como requerimiento de oxígeno, antibioticoterapia intravenosa o presencia de alguna comorbilidad, o si era factible el manejo ambulatorio según las dinámicas recomendaciones epidemiológicas de las autoridades sanitarias de la provincia de Buenos Aires. Todos los casos fueron denunciados al Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina (SISA).

En los pacientes con seguimiento ambulatorio, se contactó al responsable del niño en forma telefónica una vez por día hasta el alta epidemiológica.

Piso de internación

En el año 2019, el porcentaje de ocupación fue del 78,48 % (sala de pediatría general) y del 59,84 % (UCIP). En el mes de junio, se observaron picos del 112,5 % (fue necesario internar niños en otros sectores del sanatorio) y del 100 % respectivamente.¹¹

El piso de internación, tanto de cuidados generales como intensivos, se adecuó y se separó en 2 sectores COVID y No-COVID con personal profesional y no profesional asignado a cada uno.

Todo paciente sospechoso proveniente de guardia externa ingresó al sector COVID según gravedad, se indicaba aislamiento de contacto y gota. Con resultados del hisopado para COVID-19 no detectable, se reubicaba en sector No-COVID, completaba la internación hasta criterios de alta o egresaba con las recomendaciones epidemiológicas pertinentes.

Luego del alta sanatorial, se realizaba seguimiento telefónico en forma diaria a todos los pacientes confirmados hasta el alta epidemiológica.

A partir del mes de junio de 2020, con el incremento del número de casos en poblaciones adultas, el espacio destinado a Pediatría, tanto en la guardia externa como en los pisos de internación, se fue achicando. Se cedieron 3 habitaciones de observación en guardia externa y 10 habitaciones de Pediatría a Emergencias y a Clínica Médica respectivamente, se convirtieron en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) 4 habitaciones comunes del área pediátrica y se reconfiguró la unidad cerrada como recuperación posquirúrgica de pacientes adultos

TABLA 1. Presentación clínica según ámbito de atención

Síntomas	Internación (n = 22)	Ambulatorio (n = 130)	p
Fiebre (n, %)	14 (63,64)	109 (83,85)	0,026
Síntomas respiratorios (n, %)	13 (59,09)	72 (55,38)	0,746
Síntomas neurológicos (n, %)	4 (18,18)	30 (23,08)	0,61
Síntomas digestivos (n, %)	1 (4,55)	27 (20,77)	0,069
Mialgias (n, %)	2 (9,09)	18 (13,85)	0,542
Anosmia (n, %)	0 (0,00)	13 (10,00)	0,12
Clínica cutánea (n, %)	1 (4,55)	5 (3,85)	0,87
Disgeusia (n, %)	0 (0,00)	3 (2,31)	0,472

con cirugías menores con alta otorgada en el día.

En la *Tabla 2* se describe cómo fue afectado el funcionamiento del servicio durante el período en estudio comparado con el mismo período del año 2019.

Durante el período de estudio, parte del equipo de salud tuvo que ser licenciado por distintos motivos, lo que provocó mayor ausentismo en el personal.

Además, 2 de 3 pediatras por día de guardia externa agregaron a sus tareas habituales la realización de prácticas como la toma de muestra de hisopados nasofaríngeos en pacientes adultos y llenado de fichas epidemiológicas.

En la *Tabla 3* se observa el total del personal de salud, cuántos fueron licenciados y las causas.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio describe las características clínico-epidemiológicas de más de 150 niños diagnosticados por infección por el virus SARS-CoV-2 a los cuales se realizó seguimiento telefónico estricto y en forma diaria para el control clínico, vigilancia epidemiológica y contención familiar hasta el alta. Hasta donde conocemos, esta es la primera comunicación de una serie de pacientes asistidos y seguidos en una institución privada de la región del AMBA.

Del total de pacientes hisopados por sospecha de COVID-19 en el sanatorio, solo el 13,2 % correspondieron a pacientes en edad pediátrica coincidiendo con lo observado en otros países, donde la población pediátrica

también ha presentado menor número de casos de COVID-19^{12,13} y también menor gravedad en su presentación clínica.

Observamos que la mayoría de los niños afectados tuvieron síntomas leves. La fiebre, los síntomas respiratorios, como tos y odinofagia, y los síntomas neurológicos, como la cefalea, fueron los más frecuentes. Esto coincide con lo comunicado en otras publicaciones donde también se vio que la población pediátrica pareciera presentar menos síntomas y enfermedades menos graves con tasas de letalidad mucho más bajas en comparación con los adultos.^{13,14}

En nuestra serie, menos del 15 % de los niños requirieron internación, sin formas graves ni fallecimientos.

El comienzo de la pandemia en Asia con la rápida propagación a Europa dio la posibilidad de observar el vertiginoso aumento del número de casos y las trágicas consecuencias en esas regiones.⁴ Estas circunstancias permitieron en nuestro país que las autoridades ejecutivas nacionales y provinciales, a mediados de marzo, adoptaran drásticas medidas, como decretar el cierre de los establecimientos educativos en todos sus niveles, el uso obligatorio de barbijos y un aislamiento social preventivo y obligatorio estricto con distintas fases y distintos grados de adhesión.¹⁵

Esta inédita y excepcional situación provocó un profundo impacto en el trabajo y en el funcionamiento del Servicio de Pediatría de la institución.

TABLA 2. *Afectación del funcionamiento del Servicio de Pediatría*

Variable	Año 2019	Año 2020
	(12 de marzo al 31 de agosto)	(12 de marzo al 31 de agosto)
N° de consultas externas	42 456	5 386
Pacientes internados en UCIP por patología estacional	45	0
Pacientes internados en sala de pediatría por patología estacional	101	0
Disponibilidad total de camas	44	20
Ocupación en internación de cuidados generales (%)	83,86	48,57
Ocupación en internación de UCIP (%)	78,23	22,77

TABLA 3. *Personal de salud licenciado*

Motivo de la licencia	Personal médico (n = 103)	Personal de enfermería (N = 69)
Embarazo o patología preexistente (n, %)	9 (8,7)	7 (10,14)
COVID-19 + (n, %)	11 (10,67)	12 (17,4)
Aislamiento por contacto estrecho (n, %)	39 (37,86)	13 (18,84)

A diferencia de otros años, prácticamente no se detectaron infecciones respiratorias agudas bajas estacionales provocadas por otros virus, especialmente el virus sincicial respiratorio. De hecho, en el período en estudio no hubo ningún niño internado en el sanatorio por bronquiolitis. Además, el porcentaje de ocupación en cuidados generales disminuyó el 42 % y en UCIP, un 71 %.

En el área de Emergencias Pediátricas, las consultas externas disminuyeron un 87 % con respecto al año 2019 y las consultas programadas de especialidades y clínicas fueron suspendidas en los primeros meses para luego ir habilitándolas muy lentamente.

Probablemente el cierre de escuelas, jardines de infantes y centros de cuidado infantil, que se ha cumplido hasta la fecha, el uso de barbijos y el lavado de manos o la limpieza con alcohol en gel, las medidas de distanciamiento, el temor al contagio, la falta de recursos para movilizarse y el acceso restringido a las consultas sean las causas de este descenso brusco de consultas e internaciones.

Con la progresión de la pandemia y con cada vez mayor número de pacientes adultos afectados, fue necesario que los pediatras se acoplaran a las tareas de los emergentólogos y agregaran a sus funciones habituales la realización de prácticas como la toma de muestra de hisopados nasofaríngeos en pacientes adultos y el llenado de fichas epidemiológicas. Por otra parte, fue disminuyendo el espacio destinado a internación de pediatría especialmente en UCIP, quedando latente la posibilidad de que los enfermeros e intensivistas pediátricos se hicieran cargo de la atención de la población adulta en estado crítico. Esta situación se ha observado en instituciones locales e internacionales.^{16,17}

Durante el período en estudio no se detectaron casos del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, como se ha registrado en otras publicaciones. Esta emergencia representa una alerta que los equipos pediátricos no deben ignorar.¹⁸

El equipo de salud ha sido uno de los sectores más afectados por la pandemia. El pluriempleo es una constante en todo el equipo de salud. Más de la mitad de los profesionales médicos y de la tercera parte del personal de enfermería fue afectado en algún momento del período de estudio. En algunos casos fue licenciado por embarazo o enfermedad preexistente, por enfermarse por COVID-19, y en otros por aislamiento por contacto estrecho. Esto

coincide con lo observado y publicado por otros autores.¹⁹⁻²¹

El efecto secundario del ausentismo se vuelve muy significativo en un momento en que el capital humano resulta crucial para atender la demanda asistencial.

Nuestro equipo, con la colaboración de las diferentes especialidades, hasta el momento ha logrado acomodarse a esta pandemia sin precedentes y continúa ajustando medidas para brindar la mejor calidad de atención a los pacientes pediátricos.

Podemos concluir que la mayoría de las formas clínicas observadas en pediatría correspondieron a formas leves de la enfermedad con presencia de fiebre como signo más frecuente. Observamos un notable impacto en el funcionamiento del servicio en cuanto al recurso humano. Destacamos la necesidad de la organización logística del servicio y la elaboración de protocolos de atención para hacer frente a la pandemia. ■

Agradecimientos

Al Dr. Néstor Vain por promover la elaboración de este trabajo y brindar su lectura crítica.

A la Dra. Norma Rossato por sus sugerencias y actitud docente.

A todos los integrantes del equipo de salud del Servicio de Pediatría de la institución, profesionales y no profesionales, por su compromiso inalterable y por su trabajo silencioso.

REFERENCIAS

1. Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, et al. Detection of COVID-19 in Children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020; 382(14):1370-1.
2. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(5):355-68.
3. Argentina. Ministerio de Salud. Alerta epidemiológica. Información sobre nuevo coronavirus circulante. 2020, SE 04. [Acceso: 7 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/20200123-coronavirus-alerta-epidemiologica-argentina.pdf>
4. Rearte A, Baldani AEM, Barcena Barbeira P, Domínguez CS, et al. Características epidemiológicas de los primeros 116 974 casos de COVID-19 en Argentina, 2020. *Rev Argent Salud Pública*. 2020;12 (Supl COVID-19):e5.
5. Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus COVID-19. Informe diario 09/03/2020. 2020. [Acceso: 7 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/reportes/marzo2020>
6. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Situation reports 51. 11/03/2020.

- [Acceso: 7 de agosto 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
7. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Situation reports 20/10/2020. [Acceso: 20 de octubre 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
 8. Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus COVID-19. Informe diario. 20/10/2020. 2020. [Acceso: 20 de octubre 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/reportes/octubre2020>
 9. Buenos Aires. Ministerio de Gobierno. Unidad de Proyectos Especiales para el Área Metropolitana de Buenos Aires. [Acceso: 29 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.buenosaires.gob.ar/gobierno/unidades%20de%20proyectos%20especiales%20y%20puerto/que-es-amba>
 10. Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus COVID-19. Información epidemiológica. Sala de situación coronavirus online. Informe 20/10/2020. 2020. [Acceso: 20 de octubre 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/sala-situacion>
 11. Sanatorio de la Trinidad Ramos Mejía. Estructura del Sanatorio. Servicio de Pediatría. Argentina 2020. [Acceso: 31 de agosto 2020]. Disponible en: <http://www.trinidadramosmejia.com.ar/Pages/Estructura-del-Sanatorio.aspx>
 12. Ong JSM, Tosoni A, Kim Y, Kissoon N, et al. Coronavirus disease 2019 in critically ill children: a narrative review of the literature. *Pediatr Crit Care Med.* 2020; 21(7):662-6.
 13. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020; 16(3):240-6.
 14. Taffarel P, Jorro Barón F. El paciente pediátrico crítico con COVID-19. Puesta al día. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(5):e454-62.
 15. Argentina. Decreto 297/2020. Aislamiento social preventivo y obligatorio. Boletín Oficial de la República Argentina. Ciudad de Buenos Aires 19 de marzo de 2020. [Acceso: 31 de agosto 2020]. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>
 16. Vázquez Martínez JL, Alonso García R. Adaptación de una UCI pediátrica a Unidad de Adultos Críticos durante la pandemia COVID-19. *An Pediatr (Barc).* 2020; 93(3):216-7.
 17. Christian M, Kissoon N. Caring for critically ill adults in PICUs is not "Child's Play". *Pediatr Crit Care Med.* 2020; 21(7):679-81.
 18. Feldstein L, Rose E, Horwitz S, Collins J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383(4):334-46.
 19. CDC COVID-19 Response Team. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 -United States, February 12-April 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(15):477-81.
 20. Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH, Shan Quah J, et al. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: a case report. *Ann Intern Med.* 2020; 172(11):766-7.
 21. Sim MR. The COVID-19 pandemic: major risks to healthcare and other workers on the front line. *Occup Environ Med.* 2020; 77(5):281-2.

Experience at the Department of Pediatrics of a private facility in the Metropolitan Area of Buenos Aires during the COVID-19 pandemic

Daniel R. Capra, M.D.^a, Gabriela Ucha, M.D.^a, Enrique Antoni, M.D.^a, Augusto Malfetano, M.D.^a, Nelson Wolfsteiner, M.D.^a, Pilar Arias, M.D.^b and Fabiana García, M.D.^c

ABSTRACT

Introduction. Towards the end of 2019, a novel coronavirus that causes COVID-19 was identified and became a pandemic. In Argentina, approximately 37 % of the total population lives in the Metropolitan Area of Buenos Aires (AMBA), where most cases have been diagnosed. The objective of this study was to describe the clinical and epidemiological characteristics of COVID-19 patients and the impact on the operations of the Department of Pediatrics of a private facility located in the AMBA.

Methods. Retrospective, observational study conducted at a facility in the west of AMBA between March 12th and August 31st, 2020. All patients younger than 16 years diagnosed with COVID-19 were included. Demographic, epidemiological, and clinical characteristics; indication for hospitalization/outpatient follow-up; number of outpatient visits; hospitalization due to seasonal viral infections; staff on leave; changes in bed availability and health care providers' activities were recorded.

Results. There were 5454 pediatric outpatient visits, COVID-19 was suspected in 753/5454 (13.8 %) and 152/753 (20.2 %) were confirmed cases. Their median age was 82 months (interquartile range: 20.5-147 months); 50 % were males. Fever was the most common symptom. In total, 22/152 (14.5 %) patients were hospitalized. Outpatients visits decreased by 87 %; there were no hospitalizations due to seasonal viral infections; and 52.9 % (91/172) of staff took a leave.

Conclusions. Most cases were mild, and fever was the main symptom. The department operations were considerably affected in terms of human resources. It is worth noting the need for a logistic organization at the Department of Pediatrics to face such contingency.

Key words: COVID-19, pediatrics, Metropolitan Area of Buenos Aires, private hospitals, human resources.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.310>

To cite: Capra DR, Ucha G, Antoni E, Malfetano A, et al. Experience at the Department of Pediatrics of a private facility in the Metropolitan Area of Buenos Aires during the COVID-19 pandemic. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):310-316.

INTRODUCTION

Towards the end of December 2019, several cases of viral pneumonia were detected in Wuhan, in the province of Hubei in the People's Republic of China.¹ A novel coronavirus was identified and sequenced, now known as SARS-CoV-2, which causes the disease called COVID-19.²

The subsequent worldwide dissemination became a major challenge for public health.

In Argentina, an epidemiological alert was released on January 22nd, 2020 and surveillance was initiated. On March 3rd, the first COVID-19 case was confirmed and, on March 7th, the Ministry of Health reported the first death in Argentina and Latin America.³⁻⁵

On March 11th, 2020, the World Health Organization (WHO) officially declared that COVID-19 had reached the pandemic status.⁶

Until October 20th, 2020, 40 118 333 cases and 1 114 749 deaths had been reported globally.⁷

In Argentina, until October 20th, 2020, 1 018 999 cases and 27 100 deaths had been reported.⁸

The Metropolitan Area of Buenos Aires (AMBA) encompasses the Autonomous City of Buenos Aires and some districts of Greater Buenos Aires (40 municipalities). The AMBA is home to the highest population density of Argentina, with 37 % of the country's total population.⁹

The greatest number of cases were diagnosed in the AMBA: 648 628, which account for 63.65 % of all the

- Department of Pediatrics. Sanatorio de la Trinidad Ramos Mejía, Province of Buenos Aires, Argentina.
- Galeno Electronic Medical Records. Data Management, Argentina.
- Infectious Diseases Section of the Department of Pediatrics. Sanatorio de la Trinidad Ramos Mejía, Province of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Daniel R. Capra, M.D.:
dcapra@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-10-2020
Accepted: 3-8-2021

Collaborators: Viviana Acebedo, M.D. and Ariel Aruj, M.D.

country's cases.⁸ In the pediatric population (children and adolescents younger than 19 years), to the same date, a total of 87 489 (8.6 %) cases were reported across the country, all of whom had a mild-moderate course.¹⁰

The objective of this study was to describe the clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed with COVID-19 and describe the impact on the operations of a Department of Pediatrics located in the AMBA.

MATERIAL AND METHODS

Study design: Retrospective, observational.

Setting: The facility is located in the western area of the AMBA, in the city of Ramos Mejía, corresponding to the municipality of La Matanza, and has a total of 250 beds.

The Department of Pediatrics has 44 beds: 32 for general care and 12 for intensive care, and is prepared to provide care for patients with complex pathologies (cancer; major surgeries, such as neurosurgery, chest surgery, severe trauma). It does not perform cardiovascular surgery or organ or tissue transplants.

Inclusion criteria: All children seen at the facility who were younger than 16 years and had a diagnosis of COVID-19 confirmed by polymerase chain reaction (PCR) swab test.

Data collection and analysis: The following data were collected at the time of completing the medical record: population demographic characteristics (age and sex), epidemiological characteristics of the group sharing the household (confirmed COVID-19 and risk factors of a household member), presence of comorbidities (obstructive lung disease, seizures, congenital heart disease, Down's syndrome, and chronic kidney disease), signs and symptoms motivating the consultation, indication for hospitalization or outpatient follow-up, and clinical presentation. The length of stay was registered for hospitalized patients.

In relation to the operations of the Department of Pediatrics, 2019 and 2020 were compared to analyze outcome measures: number of outpatient visits, defined as those conducted in the outpatient emergency service; patients hospitalized in the general ward and in the intensive care unit due to seasonal conditions, defined as those caused by viruses with peak circulation in the autumn and winter; total beds available at the department; bed occupancy rate in the general ward and in the intensive care unit. In relation to medical and nursing staff, the cause

of leave of absence, either due to pre-existing conditions or pregnancy, detectable COVID-19 or close contact with a COVID-19 patient were recorded.

Ethical aspects

The study was approved by the institutional Teaching and Research Committee.

Data were not used for other purposes than those described for their collection, and investigators protected the identity of data subjects through anonymization mechanisms.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to describe the population characteristics. Continuous outcome measures were expressed as median and interquartile range (IQR) because their distribution did not meet normality criteria. Categorical outcome measures were expressed as frequency and percentage.

Continuous outcome measures were compared using the Mann-Whitney test, whereas categorical ones were compared with the χ^2 test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The strength of associations was described using an odds ratio (OR) and a 95 % confidence interval (CI).

The MS Excel 2010® (Microsoft, Redmond, WA) and Stata®, version 11 (StataCorp LLC, College Station, TX) software programs were used to record and analyze data.

RESULTS

Between March 12th and August 31st, 2020, a total of 5697 patients were tested at the facility because they were suspected cases; of these, 753 (13.2 %) were younger than 16 years. In addition, of these 753 cases, 152 (20.2 %) tested positive.

Figure 1 shows the flowchart of care for the pediatric population.

The median age of positive cases was 82 months (IQR: 20.5-147 months).

Also, 52.6 % of patients were males (80/152) and 15.13 % of patients had a comorbidity (23/152).

A family member sharing the household who was positive for COVID-19 was an epidemiological link in 72.4 % of cases (110/152).

Clinical manifestations

Fever was the most common symptom in 123/152 (81 %), followed by respiratory symptoms (cough, odynophagia) in 85/152 (55.9 %), neurological symptoms (headache)

in 34/152 (22.3 %), and digestive symptoms (gastroenteritis) in 28/152 (18.4 %).

Figure 2 describes the most common symptoms in the general population.

Hospitalization

A total of 22/152 (14.47 %) patients required hospitalization due to an epidemiological reason or based on clinical criteria. No patient had a severe or critical course. All hospitalized children had a favorable course.

A total of 10/22 (45.4 %) patients were males.

The median age was 72.5 months (IQR: 31-95) in hospitalized patients and 85 months (20-148) in those managed as outpatients. This was not a statistically significant difference ($p = 0.67$).

The presence of a comorbidity was higher among patients who required hospitalization. In relation to hospitalized children, 9/22 (40.9 %) had a comorbidity, versus 14/130 (10.9 %) of those who were managed as outpatients ($p < 0.001$), OR: 5.74 (2.1-15.8).

The median length of stay was 5 days (IQR: 3-7).

Table 1 describes the clinical presentation based on the setting.

Impact on the department's operations and health care staff

Outpatient emergency service

This service has 5 walk-in offices that work as emergency areas, where 75 295 patients sought care during 2019.¹¹

In the first months of 2020, a crisis committee was established; it developed standardized protocols and implemented an interdisciplinary strategy to train staff on personal care behaviors and patient management.

FIGURE 1. Flowchart of suspected cases

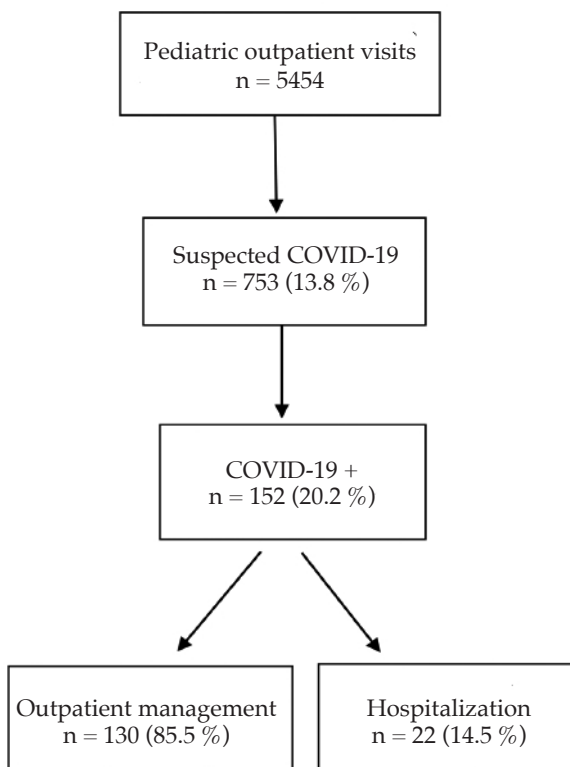
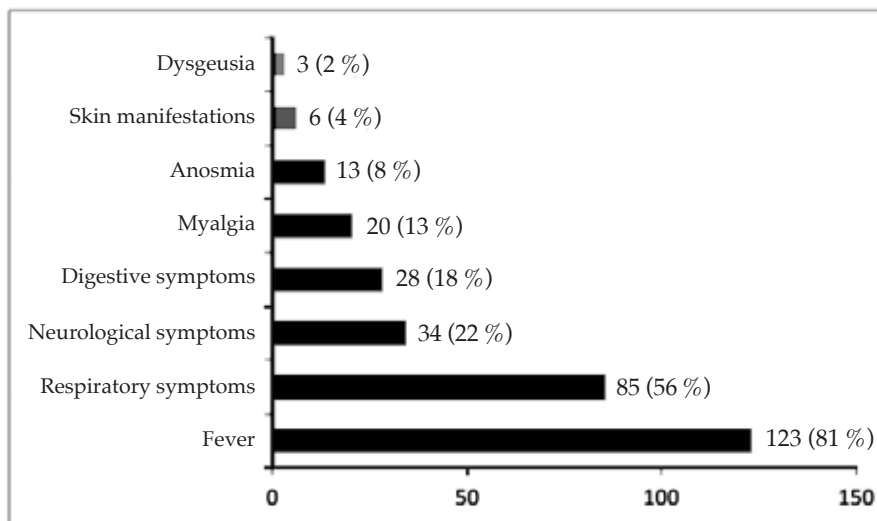


FIGURE 2. Symptoms at the time of diagnosis



Each patient was assessed based on the biosafety recommendations made by the government authorities, so they underwent a complete clinical examination and ancillary tests, if necessary. Tests were done using a nasopharyngeal swab.

The treating team decided whether patients required hospitalization based on clinical criteria, such as oxygen requirement, intravenous antibiotic therapy or presence of comorbidities, or if it was possible to provide outpatient management based on the dynamic epidemiological recommendations made by the health authorities of the province of Buenos Aires. All cases were reported to the Argentine Integrated Health Care Information System (*Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino*, SISA).

In the case of patients managed as outpatients, their caregivers were contacted by telephone on a daily basis until they had an epidemiological discharge.

Hospitalization ward

In 2019, the bed occupancy rate was 78.48 % (general pediatric ward) and 59.84 % (pediatric intensive care unit [PICU]). In June, the bed occupancy rate showed a peak of 112.5 % (children had to be hospitalized in other areas of the hospital) and 100 %, respectively.¹¹

The hospitalization area, both the general ward and the PICU, was modified and 2 separate areas were established: COVID and Non-COVID, with medical and non-medical staff assigned to each one.

Any suspected patient referred from the outpatient emergency service was admitted to the COVID area based on their severity, and contact and droplet isolation was indicated. With non-detectable COVID-19 test results, patients were relocated to the non-COVID area, completed the hospitalization until meeting discharge criteria or were discharged home with the relevant epidemiological recommendations.

After hospital discharge, patient follow-up of confirmed cases was done over the telephone on a daily basis until epidemiological discharge.

As of June 2020, with the increase in adult cases, the space assigned to the pediatrics area, both in the outpatient emergency service and in the hospitalization area, decreased progressively. Three observation rooms in the outpatient emergency service and 10 rooms from the pediatric area were assigned to the emergency and the general medicine departments, respectively; 4 common rooms from the pediatric area were turned into PICUs; and the closed unit was restructured into a post-surgery recovery area for adult patients undergoing minor surgeries and discharged on the same day. *Table 2* describes how the department operations were affected

TABLE 1. Clinical presentation by health care setting

Symptoms	Hospitalization (n = 22)	Outpatient (n = 130)	p
Fever (n, %)	14 (63.64)	109 (83.85)	0.026
Respiratory symptoms (n, %)	13 (59.09)	72 (55.38)	0.746
Neurological symptoms (n, %)	4 (18.18)	30 (23.08)	0.61
Digestive symptoms (n, %)	1 (4.55)	27 (20.77)	0.069
Myalgia (n, %)	2 (9.09)	18 (13.85)	0.542
Anosmia (n, %)	0 (0.00)	13 (10.00)	0.12
Skin manifestations (n, %)	1 (4.55)	5 (3.85)	0.87
Dysgeusia (n, %)	0 (0.00)	3 (2.31)	0.472

TABLE 2. Impact on the operations of the Department of Pediatrics

Outcome measure	2019 (March 12 th -August 31 st)	2020 (March 12 th -August 31 st)
No. of outpatient visits	42 456	5386
Patients hospitalized at the PICU due to a seasonal condition	45	0
Patients hospitalized at the pediatric ward due to a seasonal condition	101	0
Total beds available	44	20
Bed occupancy rate in the general ward (%)	83.86	48.57
Bed occupancy rate in the PICU (%)	78.23	22.77

during the study period compared to the same period of 2019.

During the study period, part of the health care team took a leave for different reasons, which resulted in greater staff absenteeism.

In addition, 2 out of 3 pediatricians from the outpatient emergency service witnessed an increment in their tasks, which now included the performance of nasopharyngeal swab tests in adult patients and filling in epidemiological cards.

Table 3 shows the total number of health care staff, their leaves, and the reasons.

DISCUSSION

Our study describes the clinical and epidemiological characteristics of more than 150 children diagnosed with SARS-CoV-2 infection, in whom a strict, daily telephone follow-up was done for clinical control, epidemiological surveillance, and family support until discharge. To our knowledge, this is the first report of a series of patients seen and followed at a private facility located in the AMBA.

Out of all suspected patients tested for COVID-19 at the hospital, only 13.2 % were pediatric patients, which is consistent with what has been observed in other countries, where a smaller number of COVID-19 cases were also registered in the pediatric population^{12,13} and they also showed a less severe clinical presentation.

Most affected children had mild symptoms. The most common ones were fever, respiratory symptoms, such as cough and odynophagia, and neurological symptoms, such as headache. This is consistent with what has been reported in other publications, which showed that the pediatric population seemed to have fewer symptoms and a less severe course, with a much lower case fatality rate compared to adults.^{13,14}

In our series, less than 15 % of children required hospitalization and no severe course or deaths were noted.

The initiation of the pandemic in Asia and its rapid spread to Europe allowed to observe the steep rise in the number of cases and its tragic consequences in those regions.⁴ In Argentina,

in mid-March, such circumstances allowed the national and provincial governments to adopt harsh measures, such as closing down all educational institutions and establishing mandatory mask use and a strict preventive and mandatory social isolation policy with different stages and varying degrees of compliance.¹⁵

Such unprecedented and exceptional situation had a great impact on the operations and functioning of the hospital's Department of Pediatrics.

Unlike other years, practically no seasonal acute lower respiratory tract infections caused by other viruses were detected, especially respiratory syncytial virus. Actually, in the study period, no child was hospitalized in our facility due to bronchiolitis. In addition, the bed occupancy rate decreased by 42 % in the general ward and 71 % in the PICU.

In the Pediatric Emergency sector, outpatient visits decreased by 87 % compared to 2019, and appointments with specialists and clinicians were canceled for the first months and were then slowly scheduled again.

Most likely, the reasons behind such sudden decline in the number of visits and hospitalizations are the closure of schools, kindergartens, and infant care centers, which has been in force to date, mandatory mask use, hand washing or using alcohol-based hand gel, social distancing measures, fear of becoming sick, lack of resources to go from one place to another, and restricted access to medical consultations.

As the pandemic advanced and the number of adult patients with COVID-19 increased, it was necessary for pediatricians to start working along emergency physicians and to include performing nasopharyngeal swab tests in adult patients and filling in epidemiological cards as part of their routine tasks. In addition, the space assigned to pediatric hospitalizations, especially in the PICU, was gradually reduced, and pediatric nurses and intensivists had the latent possibility of taking charge of the critically ill adult population. This has been observed in local and international facilities.^{16,17}

TABLE 3. Health care staff on leave

Reason for leave	Medical staff (n = 103)	Nursing staff (n = 69)
Pregnancy or pre-existing condition (n, %)	9 (8.7)	7 (10.14)
COVID-19 + (n, %)	11 (10.67)	12 (17.4)
Isolation due to close contact with COVID-19 patient (n, %)	39 (37.86)	13 (18.84)

During the study period, no case of multisystem inflammatory syndrome in children was reported, as was the case in other publications. Such emergency situation is a warning that pediatric teams cannot overlook.¹⁸

Health care workers have been one of the segments most affected by the pandemic. Having multiple jobs is a constant condition among health care workers. More than half of physicians and one third of nurses were affected at some point during the study period. In some cases, they took a leave due to pregnancy, a pre-existing condition or COVID-19, while others were isolated because they were a close contact of a COVID-19 patient. This is consistent with what has been observed and published by other authors.¹⁹⁻²¹

The secondary effect of absenteeism is highly significant at a time when human resources are critical to meet the health care demand.

To date, our team, together with the different specialists, have managed to adapt to the pandemic in an unprecedented manner and is still adjusting several strategies to provide a better quality of care to pediatric patients.

We may conclude that most clinical forms observed in pediatrics were mild and the most common sign was fever. The department operations were considerably affected in terms of human resources. It is worth noting that the department requires to establish a logistic organization and develop health care protocols to face the COVID-19 pandemic. ■

Acknowledgments

We would like to thank Néstor Vain, M.D., for promoting the development of this study and making a critical reading; Norma Rossato, M.D., for her suggestions and educational attitude; and all the members of the health team of the Department of Pediatrics, health care providers and non-medical staff, for their unwavering commitment and silent work.

REFERENCES

- Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, et al. Detection of COVID-19 in Children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020; 382(14):1370-1.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(5):355-68.
- Argentina. Ministerio de Salud. Alerta epidemiológica. Información sobre nuevo coronavirus circulante. 2020, SE 04. [Accessed on: August 7th, 2020]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/20200123-coronavirus-alerta-epidemiologica-argentina.pdf>
- Rearte A, Baldani AEM, Barcena Barbeira P, Domínguez CS, et al. Características epidemiológicas de los primeros 116 974 casos de COVID-19 en Argentina, 2020. *Rev Argent Salud Publica*. 2020;12 (Supl COVID-19):e5.
- Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus COVID-19. Informe diario 09/03/2020. 2020. [Accessed on: August 7th, 2020]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/reportes/marzo2020>
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Situation reports 51. 11/03/2020. [Accessed on: August 7th, 2020]. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Situation reports 20/10/2020. [Accessed on: October 20th, 2020]. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus COVID-19. Informe diario. 20/10/2020. 2020. [Accessed on: October 20th, 2020]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/reportes/octubre2020>
- Buenos Aires. Ministry of Government. Special Projects Unit for AMBA. [Accessed on: June 29th, 2021. Available at: <https://www.buenosaires.gob.ar/gobierno/unidades%20de%20proyectos%20especiales%20y%20puerto/que-es-amba>.
- Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus COVID-19. Información epidemiológica. Sala de situación coronavirus online. Informe 20/10/2020. 2020. [Accessed on: October 20th, 2020]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/sala-situacion>
- Sanatorio de la Trinidad Ramos Mejía. Estructura del Sanatorio. Servicio de Pediatría. Argentina 2020. [Accessed on: August 31st, 2020]. Available at: <http://www.trinidadramosmejia.com.ar/Pages/Estructura-del-Sanatorio.aspx>
- Ong JSM, Tosoni A, Kim Y, Kissoon N, et al. Coronavirus disease 2019 in critically ill children: a narrative review of the literature. *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(7):662-6.
- Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020; 16(3):240-6.
- Taffarel P, Jorro Barón F. El paciente pediátrico crítico con COVID-19. Puesta al día. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(5):e454-62.
- Argentina. 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: August 31st, 2020]. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>
- Vázquez Martínez JL, Alonso García R. Adaptación de una UCI pediátrica a Unidad de Adultos Críticos durante la pandemia COVID-19. *An Pediatr (Barc)*. 2020; 93(3):216-7.
- Christian M, Kissoon N. Caring for critically ill adults in PICUs is not "Child's Play". *Pediatr Crit Care Med*. 2020; 21(7):679-81.
- Feldstein L, Rose E, Horwitz S, Collins J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020; 383(4):334-46.
- CDC COVID-19 Response Team. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 -United States, February 12-April 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;

- 69(15):477-81.
20. Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH, Shan Quah J, et al. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: a case report. *Ann Intern Med.* 2020; 172(11):766-7.
21. Sim MR. The COVID-19 pandemic: major risks to healthcare and other workers on the front line. *Occup Environ Med.* 2020; 77(5):281-2.

Prevalencia de estrés, síndrome de desgaste profesional, ansiedad y depresión en médicos de un hospital universitario durante la pandemia de COVID-19

Prevalence of stress, burnout syndrome, anxiety and depression among physicians of a teaching hospital during the COVID-19 pandemic

Prof. Dr. Francisco J. Appiani^a, Dr. Federico Rodríguez Cairolí^a, Prof. Dr. Luis Sarotto (h)^b, Dr. Claudio Yaryour^c, Dra. María E. Basile^a y Dr. Juan M. Duarte^a

RESUMEN

Introducción. Los trabajadores de la salud se encuentran sometidos a una gran tensión en el desarrollo de sus actividades, lo que genera alta frecuencia de estrés, desgaste laboral e impacto psicopatológico. La pandemia de COVID-19 podría provocar un incremento de estas entidades en los médicos. El objetivo fue describir la frecuencia de estrés, síndrome de desgaste profesional (*burnout*), ansiedad y depresión durante la pandemia, y analizar las asociaciones con distintas variables independientes.

Métodos. Estudio observacional, transversal, realizado dos meses después del inicio de la cuarentena en Argentina. Se encuestó a médicos de especialidades clínicas, quirúrgicas, solo de emergencias, y a aquellos sin contacto directo con pacientes, mediante un cuestionario sociodemográfico y tres inventarios autoadministrados: *Health Professions Stress Inventory*, *Maslach Burnout Inventory* y la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria.

Resultados. La prevalencia de estrés fue del 93,7 % (IC95 %: 90,33-96,2), *burnout* 73,5 % (IC95 %: 68,2-78,4), ansiedad 44 % (IC95 %: 38,4-49,8) y depresión 21,9 % (IC95 %: 17,3-26,9). No se observó asociación entre la frecuencia y el tipo de especialidad realizada. La frecuencia de *burnout*, ansiedad y depresión fue significativamente mayor en los médicos residentes y en aquellos que trabajan en emergencias.

Conclusiones. Los médicos residentes y quienes trabajan en emergencias en turnos de 24 horas mostraron porcentajes significativamente más altos de *burnout*, ansiedad y depresión, en comparación con médicos de planta y con aquellos en posiciones de liderazgo. Estos hallazgos pueden estar asociados con una mayor carga de trabajo y una menor experiencia. Es mandatorio tomar medidas preventivas y terapéuticas para preservar a quienes hacen frente a esta pandemia.

Palabras clave: COVID-19, agotamiento psicológico, ansiedad, depresión, estrés psicológico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.317>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.317>

Cómo citar: Appiani FJ, Rodríguez Cairolí F, Sarotto (h) L, Yaryour C, et al. Prevalencia de estrés, síndrome de desgaste profesional, ansiedad y depresión en médicos de un hospital universitario durante la pandemia de COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):317-324.

INTRODUCCIÓN

La epidemia de la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19), causada por el coronavirus del 2019 (SARS-CoV-2), comenzó en China a fines de diciembre de ese año y se ha extendido en pocos meses por todo el mundo.¹ Debido a su rápida difusión y las consecuencias clínicas, los recursos de salud se han visto sometidos a una gran presión.

El personal de salud, en particular los médicos, se ha visto especialmente afectado por esta pandemia. Por ejemplo, en Italia, el 20 % de los trabajadores sanitarios que respondieron una encuesta estaban infectados y referían que algunos colegas habían muerto.²

Los médicos que se encuentran en la primera línea de atención se enfrentan a un estrés cada vez mayor debido a la gran carga de trabajo, al dolor de perder pacientes y colegas, junto con -en algunos casos- disponibilidad insuficiente de recursos (por ejemplo, el equipo de protección personal) o falta de capacitación en protocolos de protección. Esto está intrínsecamente relacionado con el miedo a infectarse, que puede ser un camino directo hacia el agotamiento psicofísico y los trastornos de salud mental.³ Pero el problema no se limita

- Unidad de Neuropsico-farmacología. Dirección de Docencia e Investigación.
 - Departamento de Cirugía.
 - División de Emergencias.
- Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. María E. Basile:
basileeuge@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 17-9-2020
Aceptado: 15-3-2021

solo a quienes enfrentan la pandemia en la primera línea. Algunos médicos se ven expuestos a la suspensión de la actividad profesional porque pertenecen a grupos de infección de alto riesgo. Se desconocen aún las consecuencias que tiene el encierro en este grupo de profesionales.^{4,5}

El objetivo de este trabajo fue describir la frecuencia de estrés, *burnout*, ansiedad y depresión en una muestra de médicos del Hospital de Clínicas José de San Martín, dependiente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires durante la cuarentena por la pandemia de la COVID-19 y analizar las asociaciones con distintas variables independientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional transversal en el mes de mayo de 2020. La muestra estuvo compuesta por médicos de un hospital universitario y polivalente.

Los criterios de inclusión fueron todos los médicos de planta, residentes y médicos pertenecientes a posiciones de liderazgo de las áreas clínicas, quirúrgicas, áreas cerradas, y de diagnóstico, pediatría y neonatología que firmaron el consentimiento informado.

Como criterio de exclusión se consideró la ausencia de los médicos en el momento del estudio y aquellos que no respondieron a los cuestionarios en forma total o parcial.

La encuesta se realizó en Buenos Aires, Argentina, cuando la situación no era tan crítica y no se había llegado al pico de casos. El hospital donde se tomó la muestra tenía, al momento de la realización de este estudio, cuatro unidades de internación reservadas para pacientes con COVID-19 y había recibido un total de 314 pacientes infectados.

Se realizó un cuestionario compuesto por dos secciones. La primera sección consistió en un temario sociodemográfico en el que se consignaron las siguientes variables independientes: edad, estado civil, puesto de trabajo, actividades realizadas en el hospital durante la pandemia, años de antigüedad, especialidad médica, trabajo exclusivo en la unidad de urgencias, trabajo en salas de pacientes con diagnóstico de COVID-19, si se encontraban adecuadamente entrenados para estar en contacto con pacientes con probable infección por COVID-19, si se encontraban exentos de atender pacientes por padecer factores de riesgo, existencia de lucro cesante, presencia de síntomas

transitorios similares a la infección por COVID-19 y comienzo de ingesta de ansiolíticos o aumento de la dosis de estos.

La segunda sección constó de tres escalas: el Inventario de estrés de profesiones de la salud (HPSI, por su sigla en inglés), el Inventario de *burnout* de Maslach (MBI, por su sigla en inglés) y la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS, por su sigla en inglés). Todas están validadas en español.⁶⁻⁸

El HPSI es un instrumento desarrollado para evaluar los niveles y fuentes de estrés que experimentan los profesionales de la salud. Es un cuestionario autoadministrado que consta de 30 situaciones laborales que los profesionales de la salud podrían encontrar en su práctica diaria. Los encuestados deben indicar con qué frecuencia encuentran cada situación estresante en su entorno laboral, utilizando una escala tipo Likert de 5 puntos (de nunca a muy a menudo). Cada elemento se puntúa de 0 a 4; el rango posible de puntuaciones en todo el HPSI es de 0 a 120.⁹

Para esta investigación se consideró un análisis dicotómico: la ausencia de estrés (≤ 30 puntos) y la presencia de estrés (≥ 31 puntos).

El MBI es un cuestionario psicológico introspectivo que consta de 22 ítems que evalúan el *burnout*. Mide tres dimensiones: agotamiento emocional, despersonalización y falta de realización personal. Se consideró presencia de *burnout* con una puntuación ≥ 26 en agotamiento, ≥ 9 en despersonalización y/o ≤ 36 en logros personales.^{7,8}

La HADS¹⁰ es una escala compuesta por 14 ítems. Está diseñada para la pesquisa rápida de síntomas de depresión (7 ítems) y ansiedad (7 ítems), entre poblaciones no psiquiátricas, médicamente enfermas, pacientes ambulatorios y la población general.^{11,12} Zigmond y Snaith establecieron que, en las subescalas de ansiedad y depresión, una puntuación de 0 a 7 es negativa, de 8 a 10 puntos es un caso posible y superior a 11 es un caso positivo.^{10,13} En este estudio se consideró una puntuación de corte ≥ 8 para el cribado de ansiedad y depresión.

Todos los instrumentos mencionados se enviaron a través de Google Forms® a 440 médicos (de planta, personal jerárquico y residentes) del mismo hospital, del 6 al 11 de mayo de 2020 durante la pandemia de COVID-19, segundo mes de cuarentena en la República Argentina. El consentimiento informado se firmó electrónicamente antes de completar el cuestionario.

Análisis estadístico

Se efectuó un análisis descriptivo de cada variable: sexo, edad, posición laboral, antigüedad, especialidad médica, concurrencia al hospital durante la pandemia, lucro cesante, atención de pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19, percepción de no estar adecuadamente capacitado para estar en contacto con pacientes con infección probable de COVID-19, estar exceptuado de atender pacientes por presentar factores de riesgo médicos, presencia de síntomas transitorios similares a infección por COVID-19, comienzo de la toma de ansiolíticos o incremento de la dosis y realización de guardias de 24 horas en búsqueda de asociaciones bivariadas. Se utilizaron pruebas no paramétricas (chi cuadrado y prueba exacta de Fisher) para las variables cuantitativas en busca de asociación. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el programa SPSS® para Mac®, versión 24.

Consideraciones éticas

La investigación se realizó en cumplimiento de la Declaración de Helsinki y de la ley de *habeas data*, y fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital de Clínicas José de San Martín.

RESULTADOS

El flujograma (Figura 1) muestra el proceso de selección y evaluación de los participantes.

Los datos sociodemográficos se muestran en la Tabla 1. Los resultados de la prevalencia de estrés (HPSI), *burnout* (MBI) y ansiedad y depresión (HADS) se pueden encontrar en la Tabla 2.

Análisis de escala HPSI

Sobre un total de 440 médicos encuestados, 305 (69,38 %) respondieron el cuestionario de estrés de Wolfgang.

La prevalencia total de estrés hallada fue del 93,7 % (IC95 %: 90,33-96,2).

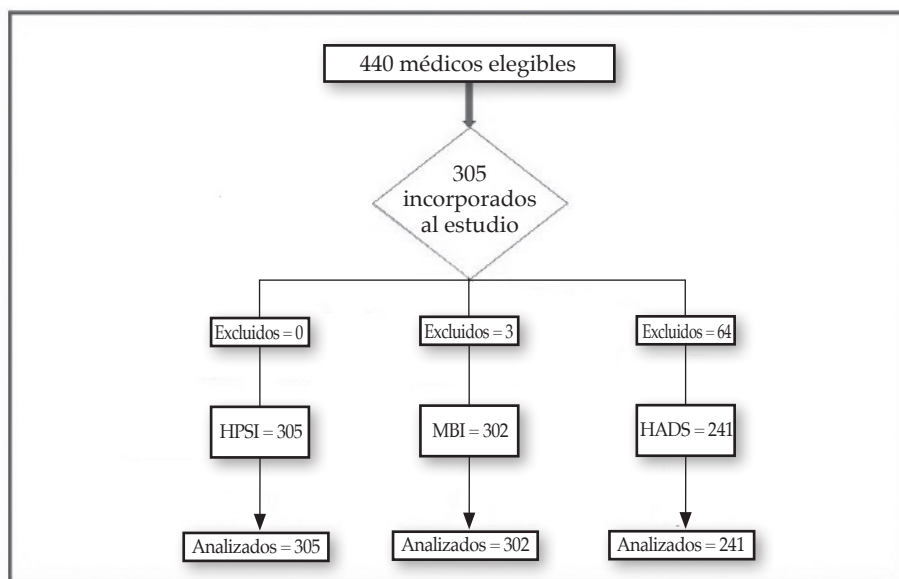
Una puntuación positiva para el estrés se asoció significativamente con la asistencia al hospital con regularidad durante la pandemia, tener síntomas transitorios similares a COVID-19 e iniciar la toma de ansiolíticos o aumentar la dosis (Tabla 2).

Análisis de la escala MBI

Sobre un total de 440 médicos encuestados, 302 (68,63 %) respondieron el cuestionario de Maslach.

La prevalencia del *burnout* fue del 73,5 % (IC95 %: 68,2-78,4); los médicos que obtuvieron un puntaje positivo eran significativamente más

FIGURA 1. Flujograma de los participantes del estudio



HPSI: Inventario de estrés de profesiones de la salud (por su sigla en inglés), MBI: Inventario de *burnout* de Maslach (por su sigla en inglés), HADS: Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (por su sigla en inglés).

jóvenes que los que no puntuaban para esta patología.

La presencia de síndrome de desgaste profesional se asoció con menor antigüedad, ser médico residente, atender pacientes con infección probable o definitiva por COVID-19, tener síntomas transitorios similares a COVID-19 y trabajar en turnos de 24 horas (Tabla 2).

Análisis de la escala HADS

Sobre un total de 440 médicos encuestados, 241 (55 %) respondieron la escala HADS.

La prevalencia de ansiedad fue del 44 % (IC 95%: 17,3-26,9) y la prevalencia de la depresión fue del 21,9 % (IC95 %: 38,4-49,8). Todos los

médicos que obtuvieron una puntuación alta en ansiedad también obtuvieron una puntuación alta en depresión.

La presencia de síntomas de ansiedad y depresión tuvo una asociación negativa con la antigüedad laboral. Dicho de otro modo, a menor antigüedad laboral, se halló mayor presencia de síntomas de ansiedad y depresión. De hecho, los médicos residentes tuvieron una frecuencia aún mayor de síntomas de ansiedad y depresión que el resto de los médicos evaluados.

La situación de atender a pacientes sospechosos o infectados con SARS-CoV-2 se relacionó con los síntomas de ansiedad únicamente.

Tabla 1. Datos sociodemográficos obtenidos durante la pandemia de COVID-19

Demografía <i>n</i> = 302		
Sexo	Masculino	147 (51,3 %)
	Femenino	155 (48,7 %)
Edad (± DE)	Masculino	44.42 ± 11,58
	Femenino	42.07 ± 12,42
Posición laboral	Posiciones de liderazgo	47 (15,6 %)
	Médicos de planta	152 (50,3 %)
	Médicos residentes	103 (34,1 %)
Antigüedad	0-5 años	97 (32,1 %)
	6-15 años	69 (22,8 %)
	>16 años	136 (45 %)
Tipo de especialidad médica	Clínica	163 (54 %)
	Quirúrgica	117 (38,7 %)
	Solo trabajo en emergencias	10 (3,3 %)
	Sin contacto directo con los pacientes	12 (4,1 %)
Concurrencia al hospital durante la pandemia	Sí	245 (81 %)
	No	56 (19 %)
Lucro cesante	Sí	152 (51 %)
	No	146 (49 %)
Atención de pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19	Sí	138 (45,7 %)
	No	164 (54,3 %)
Percepción de no estar adecuadamente capacitado para estar en contacto con pacientes con infección probable por SARS-CoV-2	Sí	196 (64,9 %)
	No	106 (35,1 %)
Exceptuado de atender pacientes por presentar factores de riesgo médicos	Sí	44 (15,23 %)
	No	256 (84,7 %)
Presencia de síntomas transitorios similares a infección por SARS-CoV-2	Sí	113 (37,4 %)
	No	189 (62,6 %)
Comienzo de la toma de ansiolíticos o incremento de la dosis	Sí	43 (14,2 %)
	No	259 (85,8 %)
Guardias de 24 horas	Sí	133 (44 %)
	No	169 (56 %)

Los síntomas de ansiedad y depresión también se asociaron significativamente con síntomas transitorios que se asemejan a la infección por SARS-CoV-2, a la toma de ansiolíticos y a trabajar en guardias de emergencia con turnos de 24 horas (Tabla 2).

DISCUSIÓN

La alta prevalencia de estrés, agotamiento, ansiedad y síntomas depresivos encontrados en este estudio -dadas las condiciones habituales de trabajo de los médicos en hospitales- no es inesperada. Además, la pandemia se ha

relacionado con diversos factores sobregregados que pueden contribuir a estos hallazgos, tales como la gran carga de trabajo, los dilemas morales y un ambiente laboral totalmente diferente al de la prepandemia.¹⁴

Los médicos suelen trabajar con altos niveles de estrés que los hacen propensos al *burnout*, a la ansiedad y a la depresión. Por lo tanto, se espera que, dadas las condiciones en las que se desarrolla la pandemia, los médicos se encuentren bajo una mayor presión y mayor riesgo de incrementar los niveles de estos cuadros.

En un análisis previo realizado en la misma

Tabla 2. Análisis de las variables independientes en relación con el estrés, el *burnout*, la ansiedad y la depresión

Variables independientes		HPSI		MBI		HADS		HADS	
		Estrés	Resultados estadísticos	<i>Burnout</i>	Resultados estadísticos	Ansiedad	Resultados estadísticos	Depresión	Resultados estadísticos
Sexo	Masculino	148 (95,5 %)	X ² : 1,702	107 (72,8 %)	X ² : 0,76	27 (18,4 %)	X ² : 2,039	38 (44 %)	X ² : 3,221
	Femenino	138 (91,8 %)	p: 0,238	115 (74,2 %)	p: 0,796	39 (25,2 %)	p: 0,198	76 (49 %)	p: 0,93
Antigüedad (años)	0-5	92 (94,8 %)	X ² : 0,501	86 (88,7 %)	X ² : 26,389	32 (33 %)	X ² : 11,993	58 (58,9 %)	X ² : 17,328
	6-15	65 (94,2 %)	p: 0,788	55 (79,5 %)	p < 0,001*	15 (21,7 %)	p: 0,002*	31 (44,9 %)	p < 0,001*
	≥ 16	126 (92,6 %)		81 (59,6 %)		19 (14 %)		44 (32,4 %)	
Posición laboral	Liderazgo	42 (89,4 %)		X ² : 3,731		100 (65,8 %)		X ² : 22,914	
	Planta	141 (92,6 %)	p: 0,198	29 (61,7 %)	p < 0,001*	22 (17,8 %)	p: 0,007*	60 (39,5 %)	p: 0,002*
	Residentes	100 (97,1 %)		93 (90,3 %)		33 (32 %)		63 (61,2 %)	
Especialidad médica	Clínica	152 (93,3 %)		X ² : 0,833		121 (74,2 %)		Test exacto de Fisher p: 0,644	
	Quirúrgica	110 (94 %)	p: 0,778	86 (73,5 %)	23 (19,7 %)	50 (42,7 %)			
	Emergencias	10 (100 %)		8 (80 %)	2 (20 %)	6 (60 %)			
	Sin contacto	11 (91,7 %)		7 (58,3 %)	2 (16,7 %)	3 (25 %)			
Concorre al hospital [^]	Sí	234 (95,5 %)	X ² : 5,202	185 (75,5 %)	X ² : 2,943	10 (17,9 %)	X ² : 0,666	21 (37,5 %)	X ² : 1,247
	No	49 (87,5 %)	p: 0,049*	36 (64,3 %)	p: 0,095	56 (22,9 %)	p: 0,478	112 (45,7 %)	p: 0,167
Lucro cesante	Sí	137 (93,8 %)	X ² : 0,21	106 (69,7 %)	X ² : 1,845	33 (22,6 %)	X ² : 0,215	68 (46,6 %)	X ² : 1,260
	No	142 (93,4 %)	p: 0,999	112 (76,7 %)	p: 0,192	31 (20,4 %)	p: 0,674	61 (40,1 %)	p: 0,293
Asiste a pacientes COVID-19 ^{^^}	Sí	154 (93,9 %)	X ² : 0,23	109 (79,6 %)	X ² : 4,858	39 (28,5 %)	X ² : 6,283	65 (39,6 %)	X ² : 3,027
	No	129 (93,5 %)	p: 0,99	112 (68,3 %)	p: 0,036*	27 (16,5 %)	p: 0,017*	68 (49,6 %)	p: 0,103
Autopercepción de entrenamiento adecuado	Sí	103 (97,2 %)	X ² : 3,31	135 (68,9 %)	X ² : 6,154	26 (24,5 %)	X ² : 0,684	52 (49,1 %)	X ² : 1,668
	No	180 (91,2 %)	p: 0,08	87 (82,1 %)	p: 0,014*	40 (20,4 %)	p: 0,466	81 (41,3 %)	p: 0,225
Exceptuado por factores de riesgo	Sí	44 (15,23 %)	X ² : 0,532	31 (67,4 %)	X ² : 1,043	59 (23 %)	X ² : 1,400	114 (44,5 %)	X ² : 0,165
	No	256 (84,7 %)	p: 0,51	191 (74,6 %)	p: 0,364	7 (15,2 %)	p: 0,255	19 (41,3 %)	p: 0,748
Síntomas transitorios similares a COVID-19	Sí	111 (98,2 %)	Test exacto de Fisher Test, p: 0,01*	96 (85 %)	X ² : 12,148	34 (30,1 %)	X ² : 7,168	60 (53,1 %)	X ² : 6,011
	No	172 (91 %)		126 (66,7 %)	p: 0,001*	32 (16,9 %)	p: 0,009*	73 (38,6 %)	p: 0,017*
Ansiolíticos [#]	Sí	43 (100 %)	Test exacto de Fisher p: 0,054	37 (86 %)	X ² : 4,047	21 (48,8 %)	X ² : 21,375	32 (74,4 %)	X ² : 18,776
	No	240 (92,7 %)		185 (71,4 %)	p: 0,06	45 (17,4 %)	p < 0,001*	101 (39 %)	p < 0,001*
Trabajo en guardias de 24 horas	Sí	129 (97 %)	Test exacto de Fisher p: 0,054	119 (89,5 %)	X ² : 31,104	40 (30,1 %)	X ² : 9,405	78 (58,6 %)	X ² : 20,576
	No	154 (91,1 %)		103 (60,9 %)	p < 0,001*	26 (15,4 %)	p: 0,003*	55 (32,5 %)	p < 0,001*

HPSI: Inventario de estrés de profesiones de la salud (por su sigla en inglés), MBI: Inventario de *burnout* de Maslach (por su sigla en inglés), HADS: Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (por su sigla en inglés), X²: prueba de chi cuadrado.

* p < 0,05; ^ acudir al hospital durante las pandemias; ^^: pacientes sospechosos o infectados por COVID-19;

inicio o aumento de dosis.

institución durante noviembre de 2019, se halló una prevalencia muy alta de estrés y *burnout* (86 % y 73 %, respectivamente); además, un 10 % de los participantes puntuó positivo en psicopatología en el GHQ-12.¹⁵ La prevalencia de estrés aumentó en el Hospital de Clínicas José de San Martín durante la pandemia.

Por otra parte, una revisión sistemática realizada por Rothenstein et al., en 2018 informó una prevalencia del 67 % del síndrome de desgaste profesional entre los médicos. Esto demuestra que la población médica tiene, en condiciones basales, una prevalencia elevada de estrés, de síndrome de desgaste profesional y de ansiedad que, ante una situación de pandemia o desastre, la volvería particularmente vulnerable.^{14,16}

El presente estudio halló que los médicos residentes están más expuestos al *burnout*, la ansiedad y la depresión en comparación con los médicos de planta y con aquellos que se desempeñan en posiciones de liderazgo. Es bien sabido que los residentes tienen jornadas laborales extensas con demandas muy altas y, a menudo, están sujetos a una sobrecarga de trabajo y de presión.¹⁷

Un trabajo realizado en Saint Louis (Estados Unidos) observó -de manera similar a lo hallado en este estudio- que los médicos residentes que estuvieron expuestos a la atención de pacientes con COVID-19 tenían una mayor prevalencia de depresión, ansiedad y estrés que la población general; además, mostraron una mayor tasa de síndrome de desgaste profesional que el grupo no expuesto.¹⁸

Los altos niveles de estrés y agotamiento se han asociado con un mayor riesgo de trastornos psicopatológicos, especialmente trastornos afectivos y de ansiedad. Entre los trastornos de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático puede ser una de las consecuencias más temidas del estrés y del síndrome de desgaste profesional, porque tiende a la cronicidad cuando no se trata de forma prematura, con un gran impacto negativo en quienes lo padecen.^{19,20}

Otro hallazgo de este estudio fue que quienes trabajan en sectores de emergencia con guardias de 24 horas tienen altos niveles de estrés y agotamiento. Es importante resaltar que, en el Hospital de Clínicas José de San Martín, luego del segundo año de formación, los residentes también realizan turnos de 24 horas en el Departamento de Emergencias. Según estos hallazgos, el grupo de jóvenes residentes que trabajan en la sala de

emergencias puede ser vulnerable a los impactos en la salud mental durante la pandemia por COVID-19. Desde el punto de vista preventivo, es importante poner una especial atención en los residentes y en los médicos que realizan turnos de emergencia de 24 horas.

Los cuestionarios sociodemográficos proporcionados mostraron, además, una alta prevalencia de síntomas transitorios compatibles con la infección por COVID-19. Este hallazgo se correlacionó con una prevalencia significativa de estrés, agotamiento, ansiedad y depresión. Lo mismo ocurrió con los médicos que iniciaron la ingesta de ansiolíticos o aumentaron la dosis. Ambos hallazgos pueden tener la ansiedad como un factor común. Se sabe que los síntomas por somatización se vinculan a incrementos de estrés, síndrome de desgaste profesional, ansiedad y depresión. Cabe agregar que durante la pandemia por COVID-19 existe un aumento en la percepción de situaciones de amenaza e incertidumbre en el personal de salud. Estos son factores fundamentales en el proceso de generación de síntomas por somatización,^{21,22} como, por ejemplo, la percepción de síntomas transitorios de COVID-19.

Sin embargo, no es posible concluir que los síntomas transitorios se debieran a síntomas de somatización. De todos modos, esta especulación sobre la vinculación del estrés y las reacciones de somatización durante la pandemia configura un tema que requiere mayor investigación.

Los cuadros evaluados en este estudio también han sido investigados en otros centros. Por ejemplo, en un estudio realizado en Milán, el 71,2 % de los médicos encuestados presentaba rasgos de ansiedad según el Cuestionario de ansiedad estado-rasgo; el 26,8 % tenía depresión clínica, el 31,3 % tenía ansiedad clínica; el 34,3 % tenía estrés y más del 30 %, síndrome de desgaste profesional. Estos porcentajes se asociaron con largas jornadas laborales, la presencia de comorbilidades psicológicas, el miedo a contagiarse de COVID-19 y la percepción de la falta de apoyo por parte de los amigos.²³

Otra investigación realizada en España durante la pandemia por COVID-19 mostró un alto porcentaje de profesionales que estaban emocionalmente agotados. En la escala HADS, utilizando una puntuación de corte de 8, el 58,6 % de los profesionales tenía síntomas de ansiedad y el 46 %, síntomas depresivos. Los turnos nocturnos o los turnos de 12 y 24 horas se vincularon con el trastorno de

estrés postraumático y la depresión; el hecho de trabajar muchas horas a la semana se asoció con depresión; los trabajadores con menor capacitación tenían una mayor prevalencia de trastornos por estrés postraumático. Asimismo, las trabajadoras menos capacitadas tenían una mayor prevalencia de ansiedad, depresión y de trastorno por estrés postraumático.²⁴

En un estudio multicéntrico realizado en China, el 55,1 % de los profesionales tenía puntuaciones positivas para el estrés y, utilizando una puntuación de corte de 8 en la escala HADS, el 54,2 % padecía síntomas de ansiedad y el 58 %, síntomas de depresión. Los médicos subalternos e intermedios y los que tenían menos de 11 años de antigüedad –al igual que en la presente investigación– se asociaron con niveles de estrés elevados. Por otra parte, los síntomas de ansiedad y depresión se relacionaron con tres factores: no contar con equipo de protección adecuado, estar en contacto con pacientes diagnosticados o sospechosos de COVID-19 y ser mujer.²⁵

Por último, un metaanálisis realizado por investigadores griegos mostró que la prevalencia de ansiedad en los profesionales de la salud durante la pandemia por COVID-19 fue del 23,32 %; la prevalencia de depresión fue del 22,8 % y el 34,32 % presentaba insomnio.²⁶

Una de las limitaciones de este estudio es que los resultados muestran la situación dos meses después del comienzo de la cuarentena. Se obtendría una imagen más precisa con un seguimiento regular durante la pandemia e incluso después de que esta haya finalizado.

Aunque se han publicado muchos artículos sobre esta situación, todavía no existe una perspectiva clara de las consecuencias en la salud mental de los trabajadores de la salud durante la pandemia.^{5,27}

CONCLUSIÓN

En la muestra analizada, los residentes y quienes trabajan en emergencias en turnos de 24 horas mostraron porcentajes significativamente más altos de síndrome de desgaste profesional, ansiedad y depresión, en comparación con médicos de planta y con aquellos en posiciones de liderazgo. Estos hallazgos pueden estar asociados con una mayor carga de trabajo y una menor experiencia. Es mandatorio tomar medidas preventivas y terapéuticas para preservar a quienes hacen frente a esta pandemia. ■

Agradecimientos

A Marcelo Mazza por el soporte técnico, a Alejandra Schwartz y a Marcela Broner por la revisión crítica, y al profesor Patricio Jacovella por el apoyo para el desarrollo de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19—studies needed. *N Engl J Med*. 2020; 382(13):1194-6.
2. Lancet T. COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet*. 2020; 395(10228):922.
3. Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg*. 2020; 107(7):785-7.
4. Ferneini EM. The financial impact of COVID-19 on our practice. *J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 78(7):1047-8.
5. Pfefferbaum B, North CS. Mental health and the Covid-19 pandemic. *N Engl J Med*. 2020; 383(6):510-2.
6. Palacios Nava M, Morán Álvarez I, Paz Román M. Validación del Inventario de Wolfgang en médicos mexicanos. *REMESAT*. 2014; 6(16):62-8.
7. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. *Maslach Burnout Inventory Manual*. 3rd ed. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1996.
8. Gil-Monte PR. Factorial validity of the Maslach Burnout Inventory (MBI-HSS) among Spanish professionals. *Rev Saúde Pública*. 2005; 39(1):1-8.
9. Wolfgang AP. The health professions stress inventory. *Psychol Rep*. 1988; 62(1):220-2.
10. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67(6):361-70.
11. Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1:29.
12. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the hospital anxiety and depression scale—an updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002; 52(2):69-77.
13. Gercovich N, Gercovich D, Torrente F, López P, et al. Adaptation and validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) to a cohort of patients in Buenos Aires, Argentina. *J Clin Oncol*. 2008; 26(15 Suppl):20616.
14. Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. Understanding and Addressing Sources of Anxiety Among Health Care Professionals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2020; 323(21):2133-4.
15. Duarte JM, Basile ME, Rodríguez Cairoli F, Appiani FJ. Prevalence of Stress, Burnout Syndrome and Psychopathology in Staff Physicians and those with Hierarchical Positions in a University Hospital. *EC Neurology*. 2020; 12(10):16-25.
16. Rotenstein LS, Torre M, Ramos MA, Rosales RC, et al. Prevalence of burnout among physicians: a systematic review. *JAMA*. 2018; 320(11):1131-50.
17. Dewa CS, Loong D, Bonato S, Trojanowski L, Rea M. The relationship between resident burnout and safety-related and acceptability-related quality of healthcare: a systematic literature review. *BMC Med Educ*. 2017; 17(1):195.
18. Kannampallil T, Goss C, Evanoff BA, Strickland JR, et al. Exposure to COVID-19 patients increases physician trainee stress and burnout. *PLoS One*. 2020; 15(8):e0237301.
19. Restauri N, Sheridan AD. Burnout and Posttraumatic Stress Disorder in the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pandemic: Intersection, Impact, and Interventions. *J Am Coll Radiol*. 2020; 17(7):921-6.

20. Meis LA, Noorbaloochi S, Hagel Campbell EM, Erbes CR, et al. Sticking it out in trauma-focused treatment for PTSD: It takes a village. *J Consult Clin Psychol.* 2019; 87(3):246-56.
21. Dimsdale JE, Creed F, Escobar J, Sharpe M, et al. Somatic symptom disorder: an important change in DSM. *J Psychosom Res.* 2013; 75(3):223-8.
22. Glise K, Ahlborg G Jr, Jonsdottir IH. Prevalence and course of somatic symptoms in patients with stress-related exhaustion: does sex or age matter. *BMC Psychiatry.* 2014; 14:118.
23. Giusti E, Pedroli E, D'Aniello G, Stramba Badiale C, et al. The psychological impact of the COVID-19 outbreak on health professionals: a cross-sectional study. *Front Psychol.* 2020; 11:1684.
24. Luceño-Moreno L, Talavera-Velasco B, García-Albuérne Y, Martín-García J. Symptoms of posttraumatic stress, anxiety, levels of resilience and burnout in Spanish health personnel during COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(15):5514.
25. Xiao X, Zhu X, Fu S, Hu Y, et al. Psychological impact of healthcare workers in China during COVID-19 pneumonia epidemic: A multi-center cross-sectional survey investigation. *J Affect Disord.* 2020; 274:405-10.
26. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2020:88:901-7.
27. Galbraith N, Boyda D, McFeeters D, Hassan T. The mental health of doctors during the Covid-19 pandemic. *BJ Psych Bull.* 2020; 1-4.

Artículos seleccionados

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

J Neuromuscul Dis. 2020;7(4):453-8.

Historia natural de la atrofia espinal tipo 1 en una serie de pacientes argentinos (Aguerre V, et al. *Natural history of type 1 spinal muscular atrophy in a series of Argentinian children*)

Comentario: Dr. Javier Muntadas. Sección Patología Neuromuscular Pediátrica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Pediatr Radiol. 2021 Apr 1:1-11.

Estudios de imágenes pulmonares en la enfermedad por coronavirus 2019: serie de 140 niños latinoamericanos (Ugas-Charcape CF, et al. *Pulmonary imaging in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a series of 140 Latin American children*)

Comentario: Dr. Leopoldo Lonegro. División Radiodiagnóstico. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad de Buenos Aires.

Pediatr Pulmonol. 2021 Jun;56(6):1681-6.

Hallazgos clínicos, funcionales y en la tomografía computada en una cohorte de pacientes con hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia (Balinotti J, et al. *Clinical, Functional and computed tomography findings in a cohort of patients with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy*)

Comentario: Dr. Santiago M. Vidaurreta. Hospital Universitario CEMIC. Ciudad de Buenos Aires.

JAMA. 2020;324(11):1105-7.

Políticas entre los pediatras de EE. UU. para no atender pacientes que retrasan o rechazan la vacunación (O'Leary ST, et al. *Policies among US pediatricians for dismissing patients for delaying or refusing vaccination*)

Comentario: Dr. Norberto Giglio. Epidemiología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Ciudad de Buenos Aires.

N Engl J Med. 2020 Jul 30;383(5):426-439.

Vacunación contra el virus sincicial respiratorio durante el embarazo y sus efectos en los niños (Madhi SA, et al. *Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants*)

Comentario: Dra. Angela Gentile. Hospital de Niños Ricardo Gutierrez. Ciudad de Buenos Aires.

Prevalence of stress, burnout syndrome, anxiety, and depression among physicians of a teaching hospital during the COVID-19 pandemic

Prof. Francisco J. Appiani, M.D.^a, Federico Rodríguez Cairolí, M.D.^a,
Prof. Luis Sarotto Jr., M.D.^b, Claudio Yaryour, M.D.^c, María E. Basile, M.D.^a and
Juan M. Duarte, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Health care workers experience a tremendous strain while performing their activities, very frequently leading to stress, burnout syndrome, and psychopathological impact. The COVID-19 pandemic may cause physicians to suffer these effects even to a greater extent. Our objective was to describe the frequency of stress, burnout syndrome, anxiety, and depression during the pandemic, and analyze the associations with different independent outcome measures.

Methods. Observational, cross-sectional study conducted 2 months after the lockdown was established in Argentina. Clinical specialists, surgeons, emergency physicians, and those with no direct contact with patients were surveyed using a sociodemographic questionnaire and 3 self-administered inventories: Health Professions Stress Inventory, Maslach Burnout Inventory, and Hospital Anxiety and Depression Scale.

Results. The prevalence of stress was 93.7 % (95 % confidence interval [CI]: 90.33-96.2), burnout syndrome 73.5 % (95 % CI: 68.2-78.4), anxiety 44 % (95 % CI: 38.4-49.8), and depression 21.9 % (95 % CI: 17.3-26.9). No association was observed between the frequency and medical specialty. The frequency of burnout syndrome, anxiety, and depression was significantly higher among residents and physicians working in the emergency department.

Conclusions. Residents and emergency physicians working 24-hour shifts showed significantly higher percentages of burnout syndrome, anxiety, and depression compared to staff and head physicians. These findings may be associated with a higher workload and less experience. It is compulsory to take preventive and therapeutic measures to protect those in the pandemic front line.

Key words: COVID-19, burnout, anxiety, depression, psychological stress.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.317>

- a. Unit of Neuropsychopharmacology. Department of Teaching and Research.
- b. Department of Surgery.
- c. Emergency Department. Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

María E. Basile, M.D.:
basileeuge@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 9-17-2020
Accepted: 3-15-2021

To cite: Appiani FJ, Rodríguez Cairolí F, Sarotto (Jr.) L, Yaryour C, et al. Prevalence of stress, burnout syndrome, anxiety, and depression among physicians of a teaching hospital during the COVID-19 pandemic. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):317-324.

INTRODUCTION

The novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic, caused by the coronavirus of 2019 (SARS-CoV-2), started in China towards the end of December 2019 and spread throughout the world over a few months.¹ Given its rapid dissemination and clinical consequences, health care resources have been under a tremendous strain.

Health care staff, mostly physicians, have been especially affected by the pandemic. For example, in Italy, 20 % of health care workers who completed a survey had COVID-19 and mentioned that some of their colleagues had died.²

Physicians working in the front line face an increasingly greater level of stress due to a high workload, the sorrow of losing patients and colleagues, and sometimes insufficient resources available (e.g., personal protective equipment) or lack of training in protection protocols. This is inherently related to the fear of getting sick, which may become a straight road to psychophysical exhaustion and mental health disorders.³ But this problem is not limited to those in the front line of the pandemic. Some physicians are suffering the interruption of their work activities because they are in high-risk groups. The consequences of confinement on these health care providers are still unknown.^{4,5}

The objective of this study was to describe the frequency of stress, burnout syndrome, anxiety, and

depression in a sample of physicians from Hospital de Clínicas José de San Martín, which depends on the School of Medicine of Universidad de Buenos Aires, during the COVID-19 pandemic lockdown and analyze the associations with different independent outcome measures.

MATERIALS AND METHODS

This was an observational, cross-sectional study conducted in May 2020. The sample was made up of physicians from a polyvalent teaching hospital.

The inclusion criteria were all staff physicians, residents, and head physicians working in clinical, surgery, closed, diagnostic, pediatrics, and neonatology areas who signed the informed consent.

The exclusion criteria were physicians who were absent at the moment of the study and those who did not answer the questionnaire in a complete or partial manner.

The survey was administered in Buenos Aires, Argentina, when the situation was not extremely critical and cases had not reached their peak. At the time of the study conduct, the hospital where the sample came from had 4 hospitalization units reserved for COVID-19 patients and had received a total of 314 infected patients.

The questionnaire had 2 sections. The first section included sociodemographic themes with the following independent outcome measures: age, marital status, job position, activities performed at the hospital during the pandemic, seniority, medical specialty, working exclusively in the emergency department, working in the room assigned for COVID-19 patients, if they were adequately trained to be in contact with patients with potential COVID-19 infection, if they were exempt from seeing patients due to risk factors, if they stopped working, presence of transient COVID-19-like symptoms, and if they started using anxiolytics or increased the anxiolytic dose.

The second section included 3 scales: the Health Professions Stress Inventory (HPSI), the Maslach Burnout Inventory (MBI), and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), all of which have been validated in Spanish language.⁶⁻⁸

The HPSI is an instrument developed to assess

stress levels and sources among health care providers. It is a self-administered questionnaire that comprises 30 job situations that health care providers may encounter in their daily practice. Respondents answer how often they find each situation to be stressful in their work setting based on a 5-point Likert-like scale (from never to very often). Each item is scored from 0 to 4; and the potential total score for the HPSI may range from 0 to 120.⁹

For this study, the analysis was dichotomous: absence of stress (≤ 30 points) and presence of stress (≥ 31 points).

The MBI is an introspective psychological questionnaire made up of 22 items pertaining to burnout syndrome. It measures 3 dimensions: emotional exhaustion, depersonalization, and lack of personal accomplishment. A score of ≥ 26 for exhaustion, ≥ 9 for depersonalization and/or ≤ 36 for personal accomplishment was defined as the presence of burnout syndrome.^{7,8}

The HADS¹⁰ is a scale made up of 14 items. It is a fast screening for symptoms of depression (7 items) and anxiety (7 items) for non-psychiatric populations, medically ill populations, outpatients, and the general population.^{11,12} Zigmond and Snaith established that, for the depression and anxiety subscales, a score of 0-7 points is a negative case, of 8-10 points is a potential case, and > 11 , a positive case.^{10,13} For this study, the cutoff score for the screening of anxiety and depression was ≥ 8 .

All the instruments mentioned here were sent via Google Forms® to 440 physicians (staff physicians, head physicians, and residents) from the same hospital between May 6th and 11th, 2020 during the COVID-19 pandemic, 2 months into the lockdown established in Argentina. The informed consent was electronically signed before completing the questionnaire.

Statistical analysis

A descriptive analysis was done for each outcome measure to look for bivariate associations: sex, age, job position, seniority, medical specialty, working at the hospital during the pandemic, stopping work, caring for patients with suspected or confirmed COVID-19 diagnosis, perception of not being adequately trained to be in contact with patients with potential

COVID-19 infection, being exempt from seeing patients due to medical risk factors, presence of transient COVID-19-like symptoms, starting anxiolytics or increasing the anxiolytic dose, and working 24-hour shifts. Non-parametric tests (χ^2 test and Fisher's exact test) were used for quantitative outcome measures to look for an association. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The SPSS® software for Mac®, version 24, was used.

Ethical considerations

The study was carried out in compliance with the Declaration of Helsinki and the Law of *Habeas Data*, and was approved by the Ethics in Clinical Research Committee of Hospital de Clínicas José de San Martín.

RESULTS

The flowchart (Figure 1) shows the participant screening and assessment process.

Sociodemographic data are shown in Table 1. The results of the prevalence of stress (HPSI), burnout syndrome (MBI), and anxiety and depression (HADS) are shown in Table 2.

Analysis of the HPSI

Out of 440 surveyed physicians, 305 (69.38 %) completed the stress questionnaire by Wolfgang.

The overall prevalence of stress was 93.7 % (95 % confidence interval [CI]: 90.33-96.2).

A positive score for stress was significantly associated with regularly working at the hospital during the pandemic, having transient COVID-19-like symptoms, and starting anxiolytics or increasing the anxiolytic dose (Table 2).

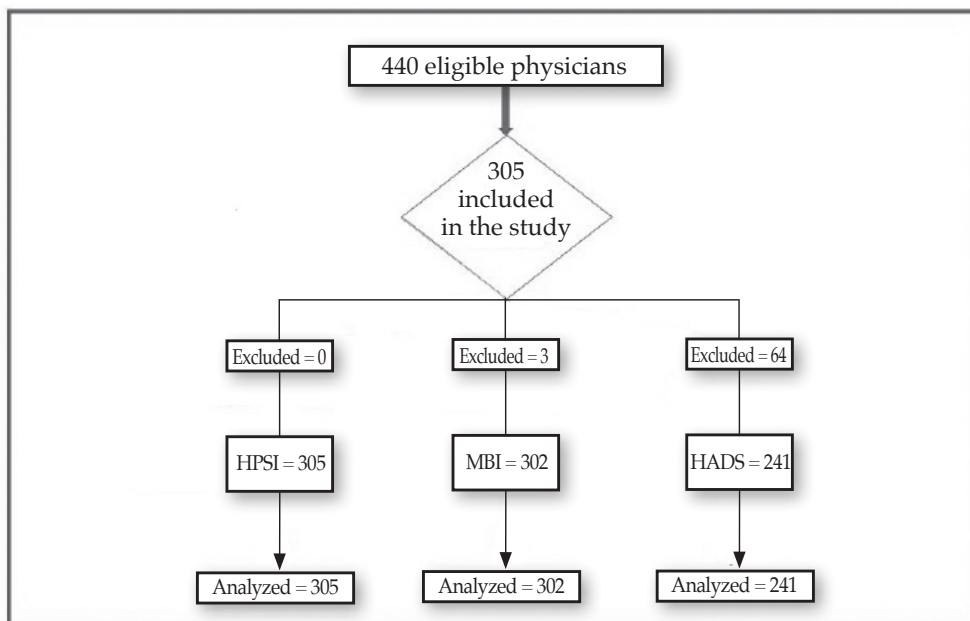
Analysis of the MBI

Out of 440 surveyed physicians, 302 (68.63 %) completed the questionnaire by Maslach.

The prevalence of burnout syndrome was 73.5 % (95 % CI: 68.2-78.4); physicians who had a positive score were significantly younger than those who did not.

The presence of burnout syndrome was associated with having less seniority, being a resident, caring for patients with potential or confirmed COVID-19 infection, having transient COVID-19-like symptoms, and working 24-hour shifts (Table 2).

FIGURE 1. Flowchart of study participants



Analysis of the HADS

Out of 440 surveyed physicians, 241 (55 %) completed the HADS.

The prevalence of anxiety was 44 % (95 % CI: 17.3-26.9) and the prevalence of depression was 21.9 % (95 % CI: 38.4-49.8). All physicians with a high score for anxiety also showed a high score for depression.

The presence of anxiety and depression symptoms was negatively associated with seniority. That is to say, physicians with less seniority showed more anxiety and depression symptoms. Actually, residents showed an even higher frequency of anxiety and depression

symptoms than the other surveyed physicians.

Providing care to patients with a suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection was related to anxiety symptoms only.

Anxiety and depression symptoms also showed a significant association with transient SARS-CoV-2-like symptoms, taking anxiolytics, and working 24-hour shifts at the emergency department (Table 2).

DISCUSSION

The high prevalence of stress, exhaustion, anxiety, and depression symptoms found in this study is not unexpected given the usual

TABLE 1. Sociodemographic data collected during the COVID-19 pandemic

Demographic data <i>n</i> = 302		
Sex	Male	147 (51.3 %)
	Female	155 (48.7 %)
Age (\pm SD)	Male	44.42 \pm 11.58
	Female	42.07 \pm 12.42
Position	Head	47 (15.6 %)
	Staff physician	152 (50.3 %)
	Resident	103 (34.1 %)
Seniority	0-5 years	97 (32.1 %)
	6-15 years	69 (22.8 %)
	\geq 16 years	136 (45 %)
Type of medical specialty	General medicine	163 (54 %)
	Surgery	117 (38.7 %)
	Emergency department only	10 (3.3 %)
	No direct contact with patients	12 (4.1 %)
Working at the hospital during the pandemic	Yes	245 (81 %)
	No	56 (19 %)
Stopped working	Yes	152 (51 %)
	No	146 (49 %)
Care of patients with suspected or confirmed COVID-19 diagnosis	Yes	138 (45.7 %)
	No	164 (54.3 %)
Perception of not being adequately trained to be in contact with patients with potential SARS-CoV-2 infection	Yes	196 (64.9 %)
	No	106 (35.1 %)
Exempt from seeing patients due to medical risk factors	Yes	44 (15.23 %)
	No	256 (84.7 %)
Presence of transient SARS-CoV-2 infection-like symptoms	Yes	113 (37.4 %)
	No	189 (62.6 %)
Started taking anxiolytics or increased anxiolytic dose	Yes	43 (14.2 %)
	No	259 (85.8 %)
24-hour shifts	Yes	133 (44 %)
	No	169 (56 %)

working conditions of hospital physicians. In addition, the pandemic has been associated with different additional factors that may contribute to these findings, such as a high workload, moral dilemmas, and a work environment that has completely changed from the period before the pandemic.¹⁴

Physicians usually work under high levels of stress, making them more prone to burnout

syndrome, anxiety, and depression. Therefore, it is expected that, given the setting of the pandemic, physicians are experiencing a greater strain and a higher risk for high levels of burnout syndrome, anxiety, and depression.

In a prior analysis carried out in the same hospital during November 2019, a very high prevalence of stress and burnout syndrome (86 % and 73 %, respectively) was noted; also,

TABLE 2. Analysis of independent outcome measures in relation to stress, burnout syndrome, anxiety, and depression

Independent outcome measures		HPSI		MBI		HADS Anxiety		HADS Depression	
		Stress	Statistical results	Burnout syndrome	Statistical results	Anxiety	Statistical results	Depression	Statistical results
Sex	Male	148 (95.5 %)	χ^2 : 1.702	107 (72.8 %)	χ^2 : 0.76	27 (18.4 %)	χ^2 : 2.039	38 (44 %)	χ^2 : 3.221
	Female	138 (91.8 %)	p : 0.238	115 (74.2 %)	p : 0.796	39 (25.2 %)	p : 0.198	76 (49 %)	p : 0.93
Seniority (years)	0-5	92 (94.8 %)	χ^2 : 0.501	86 (88.7 %)	χ^2 : 26.389	32 (33 %)	χ^2 : 11.993	58 (58.9 %)	χ^2 : 17.328
	6-15	65 (94.2 %)		55 (79.5 %)		15 (21.7 %)		31 (44.9 %)	
	≥ 16	126 (92.6 %)	p : 0.788	81 (59.6 %)	p < 0.001*	19 (14 %)	p : 0.002*	44 (32.4 %)	p < 0.001*
Position	Head	42 (89.4 %)	χ^2 : 3.731	100 (65.8 %)	χ^2 : 22.914	6 (12.8 %)	χ^2 : 10.019	10 (21.3 %)	χ^2 : 23.425
	Staff physician	141 (92.6 %)	p : 0.198	29 (61.7 %)		22 (17.8 %)		60 (39.5 %)	
	Resident	100 (97.1 %)		93 (90.3 %)	p < 0.001*	33 (32 %)	p : 0.007*	63 (61.2 %)	p : 0.002*
Medical specialty	General medicine	152 (93.3 %)	χ^2 : 0.833	121 (74.2 %)	Fisher's exact test	39 (23.9 %)	Fisher's exact test	75 (45.4 %)	Fisher's exact test
	Surgery	110 (94 %)	p : 0.778	86 (73.5 %)	p : 0.644	23 (19.7 %)	p : 0.813	50 (42.7 %)	p : 0.391
	Emergency Dep.	10 (100 %)		8 (80 %)		2 (20 %)		6 (60 %)	
	No contact	11 (91.7 %)		7 (58.3 %)		2 (16.7 %)		3 (25 %)	
Working at hospital [^]	Yes	234 (95.5 %)	χ^2 : 5.202	185 (75.5 %)	χ^2 : 2.943	10 (17.9 %)	χ^2 : 0.666	21 (37.5 %)	χ^2 : 1.247
	No	49 (87.5 %)	p : 0.049*	36 (64.3 %)	p : 0.095	56 (22.9 %)	p : 0.478	112 (45.7 %)	p : 0.167
Stopped working	Yes	137 (93.8 %)	χ^2 : 0.21	106 (69.7 %)	χ^2 : 1.845	33 (22.6 %)	χ^2 : 0.215	68 (46.6 %)	χ^2 : 1.260
	No	142 (93.4 %)	p : 0.999	112 (76.7 %)	p : 0.192	31 (20.4 %)	p : 0.674	61 (40.1 %)	p : 0.293
Cares for COVID-19 patients ^{^^}	Yes	154 (93.9 %)	χ^2 : 0.23	109 (79.6 %)	χ^2 : 4.858	39 (28.5 %)	χ^2 : 6.283	65 (39.6 %)	χ^2 : 3.027
	No	129 (93.5 %)	p : 0.99	112 (68.3 %)	p : 0.036*	27 (16.5 %)	p : 0.017*	68 (49.6 %)	p : 0.103
Self-perception of adequate training	Yes	103 (97.2 %)	χ^2 : 3.31	135 (68.9 %)	χ^2 : 6.154	26 (24.5 %)	χ^2 : 0.684	52 (49.1 %)	χ^2 : 1.668
	No	180 (91.2 %)	p : 0.08	87 (82.1 %)	p : 0.014*	40 (20.4 %)	p : 0.466	81 (41.3 %)	p : 0.225
Exempt due to risk factors	Yes	44 (15.23 %)	χ^2 : 0.532	31 (67.4 %)	χ^2 : 1.043	59 (23 %)	χ^2 : 1.400	114 (44.5 %)	χ^2 : 0.165
	No	256 (84.7 %)	p : 0.51	191 (74.6 %)	p : 0.364	7 (15.2 %)	p : 0.255	19 (41.3 %)	p : 0.748
Transient COVID-19-like symptoms	Yes	111 (98.2 %)	Fisher's exact test	96 (85 %)	χ^2 : 12.148	34 (30.1 %)	χ^2 : 7.168	60 (53.1 %)	χ^2 : 6.011
	No	172 (91 %)	p = 0.01*	126 (66.7 %)	p : 0.001*	32 (16.9 %)	p : 0.009*	73 (38.6 %)	p : 0.017*
Anxiolytics#	Yes	43 (100 %)		37 (86 %)	χ^2 : 4.047	21 (48.8 %)	χ^2 : 21.375	32 (74.4 %)	χ^2 : 18.776
	No	240 (92.7 %)		185 (71.4 %)	p : 0.06	45 (17.4 %)	p < 0.001*	101 (39 %)	p < 0.001*
Working 24-hour shifts	Yes	129 (97 %)	Fisher's exact test	119 (89.5 %)	χ^2 : 31.104	40 (30.1 %)	χ^2 : 9.405	78 (58.6 %)	χ^2 : 20.576
	No	154 (91.1 %)	p : 0.054	103 (60.9 %)	p < 0.001*	26 (15.4 %)	p : 0.003*	55 (32.5 %)	p < 0.001*

HPSI: Health Professions Stress Inventory, MBI: Maslach Burnout Inventory, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, χ^2 : chi-square test.

* p < 0.05; [^]: Working at the hospital during the pandemic; ^{^^}: Patients with suspected or confirmed COVID-19 diagnosis;

#: Started anxiolytics or increased dose.

10 % of participants showed a positive score for psychopathology in the GHQ-12.¹⁵ The prevalence of stress increased at Hospital de Clínicas José de San Martín during the pandemic.

In addition, a systematic review conducted by Rothenstein et al. in 2018 reported a 67 % prevalence of burnout syndrome among physicians. This demonstrates that, at baseline, the medical population has a high prevalence of stress, burnout syndrome, and anxiety which, when faced with a pandemic or disaster, would make them particularly vulnerable.^{14,16}

This study found that residents are more exposed to burnout syndrome, anxiety, and depression compared to staff physicians and those working as head physicians. It is well known that residents work long shifts with very high demands and are often exposed to work overload and major pressure.¹⁷

A study conducted in Saint Louis (United States) found, consistent with what has been observed in this study, that residents who were exposed to providing care to COVID-19 patients had a higher prevalence of depression, anxiety, and stress than the general population; they also had a higher rate of burnout syndrome than the non-exposed group.¹⁸

High stress and exhaustion levels have been associated with a higher risk for psychopathological disorders, especially affective and anxiety disorders. Among the latter, post-traumatic stress disorder may be one of the most feared consequences of stress and burnout syndrome because it tends to become chronic if not treated early, and has a great negative impact on those suffering from it.^{19,20}

Another finding of this study was that physicians working 24-hour shifts at the emergency department have high levels of stress and exhaustion. It is worth noting that, at Hospital de Clínicas José de San Martín, after their second year of training, residents also have to work 24-hour shifts at the emergency department. According to these findings, the young residents working at the emergency department may be vulnerable to the impact of the COVID-19 pandemic on mental health. From a precautionary viewpoint, it is important to pay special attention to residents and physicians working 24-hour shifts at the emergency department.

The sociodemographic questionnaires administered also showed a high prevalence of transient symptoms compatible with COVID-19. This finding was correlated to a significant prevalence of stress, exhaustion, anxiety, and depression. The same was noted in physicians who started taking anxiolytics or increased the anxiolytic dose. Both findings may have anxiety as a common factor. It is known that somatic symptoms are related to increased stress, burnout syndrome, anxiety, and depression. It is worth noting that, during the COVID-19 pandemic, the perception of a threatening and uncertain situation has also increased among health care staff. These factors are critical in the process of somatic symptom development,^{21,22} e.g., the perception of transient COVID-19 symptoms.

However, it is not possible to conclude that such transient symptoms were actually somatic. Anyway, such speculation about the relation between stress and somatization during the pandemic requires further research.

The conditions analyzed in this study have also been investigated at other facilities. For example, in a study done in Milan, 71.2 % of surveyed physicians had anxiety traits according to the State-Trait Anxiety Inventory; 26.8 % had clinical depression; 31.3 %, clinical anxiety; 34.3 %, stress; and more than 30 %, burnout syndrome. Such values were associated with long working hours, the presence of psychological comorbidities, fear of getting COVID-19, and the perception of lack of support from friends.²³

Another study carried out in Spain during the COVID-19 pandemic showed that a high percentage of health care providers were emotionally drained. With a cutoff score of 8 for the HADS, 58.6 % of health care providers had anxiety symptoms and 46 %, depression symptoms. Working the night shift or 12- and 24-hour shifts was related to post-traumatic stress disorder and depression; working many hours a week was associated with depression; workers with a lower level of training showed a higher prevalence of post-traumatic stress disorder. Likewise, less trained female workers had a higher prevalence of anxiety, depression, and post-traumatic stress disorder.²⁴

A multicenter study conducted in China found that 55.1 % of health care providers had

a positive score for stress and, based on a cutoff score of 8 in the HADS, 54.2 % had anxiety symptoms and 58 %, depression symptoms. Junior and intermediate physicians and those with less than 11 years of experience, as in this study, showed high stress levels. In addition, anxiety and depression symptoms were related to 3 factors: lack of adequate personal protective equipment, being in contact with patients with suspected or confirmed COVID-19 diagnosis, and being female.²⁵

Lastly, a meta-analysis done by Greek investigators showed that the prevalence of anxiety among health care providers during the COVID-19 pandemic was 23.32 %; the prevalence of depression, 22.8 %; and 34.32 % had insomnia.²⁶

One of the limitations of this study was that results reflect the situation 2 months into the lockdown. A more accurate picture may be obtained with regular follow-up during the pandemic and even after it ends.

Although many articles about this situation have been published, there is still not a clear perspective about how the mental health of health care workers has been affected during the pandemic.^{5,27}

CONCLUSION

In the studied sample, residents and emergency physicians working 24-hour shifts showed significantly higher percentages of burnout syndrome, anxiety, and depression compared to staff and head physicians. These findings may be associated with a higher workload and less experience. It is compulsory to take preventive and therapeutic measures to protect those in the pandemic front line. ■

Acknowledgments

We would like to thank Marcelo Mazza for his technical support, Alejandra Schwartz and Marcela Broner for their critical review, and Professor Patricio Jacovella for his support developing this study.

REFERENCES

- Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19-studies needed. *N Engl J Med.* 2020; 382(13):1194-6.
- Lancet T. COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet.* 2020; 395(10228):922.
- Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg.* 2020; 107(7):785-7.
- Ferneini EM. The financial impact of COVID-19 on our practice. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 78(7):1047-8.
- Pfefferbaum B, North CS. Mental health and the Covid-19 pandemic. *N Engl J Med.* 2020; 383(6):510-2.
- Palacios Nava M, Morán Álvarez I, Paz Román M. Validación del Inventario de Wolfgang en médicos mexicanos. *REMESAT.* 2014; 6(16):62-8.
- Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. *Maslach Burnout Inventory Manual.* 3rd ed. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1996.
- Gil-Monte PR. Factorial validity of the Maslach Burnout Inventory (MBI-HSS) among Spanish professionals. *Rev Saúde Pública.* 2005; 39(1):1-8.
- Wolfgang AP. The health professions stress inventory. *Psychol Rep.* 1988; 62(1):220-2.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67(6):361-70.
- Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Health Qual Life Outcomes.* 2003; 1:29.
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the hospital anxiety and depression scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002; 52(2):69-77.
- Gercovich N, Gercovich D, Torrente F, López P, et al. Adaptation and validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) to a cohort of patients in Buenos Aires, Argentina. *J Clin Oncol.* 2008; 26(15 Suppl):20616.
- Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. Understanding and Addressing Sources of Anxiety Among Health Care Professionals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA.* 2020; 323(21):2133-4.
- Duarte JM, Basile ME, Rodríguez Cairoli F, Appiani FJ. Prevalence of Stress, Burnout Syndrome and Psychopathology in Staff Physicians and those with Hierarchical Positions in a University Hospital. *EC Neurology.* 2020; 12(10):16-25.
- Rotenstein LS, Torre M, Ramos MA, Rosales RC, et al. Prevalence of burnout among physicians: a systematic review. *JAMA.* 2018; 320(11):1131-50.
- Dewa CS, Loong D, Bonato S, Trojanowski L, Rea M. The relationship between resident burnout and safety-related and acceptability-related quality of healthcare: a systematic literature review. *BMC Med Educ.* 2017; 17(1):195.
- Kannampallil T, Goss C, Evanoff BA, Strickland JR, et al. Exposure to COVID-19 patients increases physician trainee stress and burnout. *PLoS One.* 2020; 15(8):e0237301.
- Restauri N, Sheridan AD. Burnout and Posttraumatic Stress Disorder in the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pandemic: Intersection, Impact, and Interventions. *J Am Coll Radiol.* 2020; 17(7):921-6.
- Meis LA, Noorbaloochi S, Hagel Campbell EM, Erbes CR, et al. Sticking it out in trauma-focused treatment for PTSD: It takes a village. *J Consult Clin Psychol.* 2019; 87(3):246-56.
- Dimsdale JE, Creed F, Escobar J, Sharpe M, et al. Somatic symptom disorder: an important change in DSM. *J Psychosom Res.* 2013; 75(3):223-8.
- Glise K, Ahlborg G Jr, Jonsdottir IH. Prevalence and course of somatic symptoms in patients with stress-related exhaustion: does sex or age matter. *BMC Psychiatry.* 2014; 14:118.
- Giusti E, Pedrolì E, D'Aniello G, Stramba Badiale C, et al. The psychological impact of the COVID-19 outbreak on health professionals: a cross-sectional study. *Front Psychol.* 2020; 11:1684.

24. Luceño-Moreno L, Talavera-Velasco B, García-Albuerne Y, Martín-García J. Symptoms of posttraumatic stress, anxiety, levels of resilience and burnout in Spanish health personnel during COVID-19 pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(15):5514.
25. Xiao X, Zhu X, Fu S, Hu Y, et al. Psychological impact of healthcare workers in China during COVID-19 pneumonia epidemic: A multi-center cross-sectional survey investigation. *J Affect Disord*. 2020; 274:405-10.
26. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2020;88:901-7.
27. Galbraith N, Boyda D, McFeeters D, Hassan T. The mental health of doctors during the Covid-19 pandemic. *BJ Psych Bull*. 2020; 1-4.

Factores de riesgo asociados a bacteriemias en niños quemados internados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos especializada: estudio de casos y controles

Risk factors associated with bacteremia in burn children admitted to a specialized pediatric intensive care unit: A case-control study

Dr. Hugo Basílico^a, Dr. Sebastián García^a y Dr. Lucas Pintos^a

RESUMEN

Introducción. Las infecciones con bacteriemias en pacientes quemados son causa frecuente de complicaciones y aumento de días de internación. El conocimiento de los microorganismos causales y la identificación de factores de riesgo asociados permiten disminuir las complicaciones infecciosas, la morbimortalidad y los costos en cuidados de la salud. Este trabajo evalúa el grado de asociación entre los factores de riesgo y los episodios de bacteriemias en pacientes quemados, e identifica los microorganismos aislados más frecuentemente en hemocultivos. **Población y métodos.** Estudio de casos y controles realizado en la Unidad de Cuidados Críticos de Quemados del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" entre el 1 de junio de 2014 y el 30 de septiembre de 2019 en pacientes que presentaron episodios de bacteriemia con hemocultivo positivo (casos) y los que presentaron hemocultivos negativos (controles).

Resultados. Durante el período estudiado se identificaron 29 casos de bacteriemias. La mediana de días de internación al momento del episodio de bacteriemia fue de 23 días. El microorganismo más frecuentemente identificado fue *Pseudomonas* (7 casos). El único factor de riesgo con el que se pudo establecer asociación significativa fue la presencia de acceso venoso central con 7 días o más (OR 3,18; IC 95 %: 1,20-8,38). La mortalidad global fue del 9,1 %, en los casos fue del 13,8 %, y en los controles, del 3,4 %.

Conclusiones. Los accesos venosos centrales con duración mayor a 7 días son un factor de riesgo independiente de bacteriemias en niños quemados críticos. No se pudo establecer una asociación estadísticamente significativa con otros factores de riesgos analizados. *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Staphylococcus* coagulasa negativo fueron los microorganismos más frecuentemente identificados en las bacteriemias.

Palabras clave: bacteriemia, quemaduras, infecciones, morbimortalidad.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.325>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.325>

Cómo citar: Basílico H, García S, Pintos L. Factores de riesgo asociados a bacteriemias en niños quemados internados en una unidad de cuidados intensivos pediátricos especializada: estudio de casos y controles. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):325-330.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 75 % de los pacientes pediátricos que sufren quemaduras son menores de 5 años y el principal sitio donde ocurren las lesiones es en el hogar. La etiología más frecuente son los líquidos calientes en niños menores de 4 años y el fuego directo en los mayores.¹

Las infecciones son una causa de complicaciones y aumento de los días de internación.² Además, continúan siendo una causa significativa de morbimortalidad ya que, aunque la mortalidad ha declinado como consecuencia de los avances en el manejo clínico-quirúrgico y la prevención de complicaciones, la mortalidad secundaria a infección a punto de partida de la quemadura es aún muy elevada^{2,3} y constituye la causa principal de mortalidad en pacientes quemados.⁴

Las infecciones son frecuentes debido al compromiso de la barrera cutánea, la destrucción de la flora residente y la alteración de la inmunidad que generan condiciones favorables para la colonización bacteriana y el desarrollo de microorganismos resistentes al tratamiento.⁵ Los pacientes se colonizan por microorganismos endógenos procedentes de la

a. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Sebastián García:
seba_garcia2003@
hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 3-11-2020
Aceptado: 14-4-2021

piel, del tracto gastrointestinal o de la vía respiratoria. En los pacientes hospitalizados, la colonización puede adquirirse del ambiente hospitalario y puede involucrar microorganismos multirresistentes. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de enterobacterias son los microorganismos más frecuentes.⁶⁻⁸ Las bacteriemias suelen producirse por invasión de microorganismos de la piel, aunque también pueden originarse al momento de desbridación quirúrgica, por colonización de accesos venosos centrales, infección urinaria o translocación bacteriana del tracto respiratorio.⁹ Los criterios de la *American Burn Association* (ABA) para el diagnóstico de sepsis (3 criterios o más de los siguientes: temperatura > 39 °C o < 36,5 °C, taquicardia progresiva, taquipnea progresiva, plaquetopenia, hiperglucemia e intolerancia a la vía oral) tienen una correlación limitada con la presencia de bacteriemia confirmada con hemocultivos, con una sensibilidad del 78,2 % y una especificidad del 49,5 %.^{10,11}

El objetivo fue evaluar el grado de asociación entre los factores de riesgo y los episodios de bacteriemias en pacientes quemados, e identificar los microorganismos aislados más frecuentemente en hemocultivos y sus respectivas sensibilidades antibióticas.

POBLACIÓN, MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio realizado en la Unidad de Cuidados Críticos de Quemados del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, entre el 1 de junio de 2014 y el 30 de septiembre de 2019.

Diseño: Estudio de casos y controles prevalentes. Los datos fueron obtenidos retrospectivamente de las historias clínicas informatizadas.

Criterios de inclusión

- **Casos:** pacientes de 0 a 17 años y 11 meses que durante la internación presentaron episodios de bacteriemia (cultivo positivo en sangre) durante el período de estudio.
- **Controles:** pacientes de 0 a 17 años y 11 meses internados en UCIP en el mismo período de tiempo con hemocultivos tomados por sospecha de bacteriemia que fueron negativos. Se obtuvieron los datos de las historias clínicas informatizadas del total de los pacientes que presentaron bacteriemias informados por el Servicio de Epidemiología e Infectología y se seleccionaron al azar entre

los pacientes con hemocultivos negativos las historias clínicas de los controles con una relación caso:control 1:2.

Criterios de exclusión

Episodio de bacteriemia constatado en otra institución; desconocimiento de días de colocación del acceso venoso o desconocimiento respecto a ingreso a quirófano 24 horas previas en pacientes derivados de otras instituciones.

Descripción de variables

- Variable dependiente (bacteriemia): presencia de microorganismo aislado en cultivo de sangre dentro de los 5 días de extraída la muestra.
- Variables independientes (de exposición): edad en meses, superficie corporal quemada (porcentaje de piel afectada), tiempo de internación: en días desde el ingreso a nuestra institución, sonda vesical (presencia o no), tiempo y localización de acceso venoso central (menos de 7 días y más de 7 días, y sitio de inserción anatómico), asistencia respiratoria mecánica (ARM) (días de evolución de asistencia respiratoria), intervención quirúrgica mediata (ingreso a quirófano 24 horas previas a episodios de bacteriemia).

Análisis estadístico: Se obtuvieron los datos de las historias clínicas informatizadas de los pacientes que presentaron bacteriemias reportados por el Servicio de Epidemiología e Infectología y se seleccionaron al azar las historias clínicas de los controles. Se utilizó para la comparación de variables cualitativas la prueba de chi cuadrado, las variables cuantitativas de distribución normal fueron comparadas con la prueba *T* de Student y las de distribución asimétrica con la prueba de Wilcoxon. Se calcularon los *odds ratio* (OR) para evaluar el grado de asociación con los factores de riesgo. Para el procesamiento de los datos se utilizó el *software* InfoStat versión 2020® (Universidad Nacional de Córdoba) y Epidat versión 4.1® (Organización Panamericana de la Salud).

Control de sesgo: Se identificaron todos los casos de bacteriemias informados en planillas de control epidemiológico y se seleccionaron aleatoriamente los controles en cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión de ambos grupos antes mencionados.

Aspectos éticos: El presente trabajo dio cumplimiento a todas las leyes y a la reglamentación vigente respecto a pautas de

evaluación ética, y fue aprobado por el Comité de Investigación de la institución. La recopilación de datos se realizó con identificaciones cifradas protegiendo la identidad de los pacientes. Debido al carácter observacional y retrospectivo, no fue necesaria la realización de consentimientos informados.

RESULTADOS

Durante el período estudiado se internaron 230 pacientes quemados, 61 % de sexo masculino; la mediana de la edad de la población estudiada fue de 32 meses con rango entre 2 meses y 14 años. En la *Tabla 1* se muestran las características descriptivas de los casos y los controles. Se diagnosticaron 29 episodios de bacteriemias en 16 pacientes (6,96 %) y se seleccionaron 58 controles.

En los pacientes con edad menor a 12 meses, se identificaron 5 casos de bacteriemias (17,8 %) y 6 controles (10,2 %), sin poder establecerse asociación estadísticamente significativa.

El porcentaje de superficie corporal quemada (SCQ) osciló entre el 15 % y el 87 %, con un promedio del 50 % con una desviación estándar (DE) de 20,7 y sin diferencias estadísticas respecto al número de bacteriemias en el corte del 30 % de SCQ.

TABLA 1. Características de casos y controles

Características	Casos (n = 29)	Controles (n = 58)	Valor de p
Edad (meses)	32	113	0,01
Quemadura (%)	50	35	0,15
ARM (días)	21	14	0,11
Internación (días)	23	16	0,12
Sonda vesical (%)	90	78	0,16
Mortalidad (%)	13,8	3,4	0,003
Ingreso al quirófano (%)	51	62	0,35

ARM: asistencia respiratoria mecánica.

La mediana de días de internación al momento del episodio de bacteriemia fue de 23 días, en tanto que la mediana de evolución con ventilación mecánica (ARM) fue de 21 días. Ambas variables sin asociación estadísticamente significativas.

La mortalidad global en pacientes internados durante dicho período fue del 9,1 %; en los casos fue del 13,8 % y en los controles del 3,4 % ($p = 0,003$).

Se identificaron 27 episodios de bacteriemias en pacientes con presencia de acceso venoso central: 16 con una duración de > 7 días de colocado el acceso y 11 con ≤ 7 días. El análisis estadístico asocia la permanencia del acceso venoso central mayor a 7 días como un factor de riesgo de bacteriemia ($p = 0,017$; IC 95 %: 3,18-8,38). La localización del acceso venoso más frecuentemente utilizada fue femoral (74 %), seguida de yugular (18,5 %) y subclavia (7,5 %); no se pudo establecer asociación entre localización y mayor riesgo de infecciones (*Tabla 2*).

El abordaje quirúrgico fue planteado como un factor de riesgo y se identificaron los pacientes que presentaron bacteriemias dentro de las 24 horas posteriores a su ingreso, no se estableció una asociación estadísticamente significativa al igual que lo ocurrido con la utilización de sonda vesical (*Tabla 3*).

Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *P. aureginosa* (7 casos), *Acinetobacter* spp. (5 casos) y *Staphylococcus* coagulasa negativo (4 casos). En la *Tabla 4* se muestra el aislamiento microbiológico según germen y localización; el *S. aureus* se rescató solamente en 3 casos. En cuanto a la resistencia en función de los antibióticos utilizados como terapia empírica inicial ante sospecha de sepsis o descompensación, se consideró la resistencia al meropenem en microorganismos gramnegativos y a la metilina en microorganismos grampositivos,

TABLA 2. Característica de accesos venosos centrales

	Casos	Controles	Valor de p	OR (IC 95 %)
Duración				
> 7 días	16	16	0,017	3,18 (1,2-8,4)
≤ 7 días	11	35		
Localización				
Femoral	20	38	0,36	2,10 (0,4-10,9)
Yugular	5	7	0,27	2,85 (0,4-19,6)
Subclavia	2	6	0,79	1,33 (0,14-2,4)

OR: odds ratio, IC 95%: intervalo de confianza del 95 %.

observándose en un único paciente *P. aeruginosa* resistente a meropenem y un único caso de *S. aureus* meticilino resistente (SAMR).

DISCUSIÓN

El mejor conocimiento sobre los factores de riesgo, la etiología y la sensibilidad antibiótica en bacteriemias de pacientes quemados críticos permite disminuir la morbimortalidad. En la población analizada, la superficie corporal quemada osciló entre un 15 % y un 87 %, con un promedio del 50 %, lo que la convertía en una población críticamente enferma, susceptible de múltiples factores de riesgo de infecciones.

Considerando la gravedad de los cuadros de bacteriemia en niños quemados y visto que los aislamientos microbiológicos son variables según cada institución, es necesario conocer la epidemiología local de cada centro. En nuestro hospital, los gérmenes más frecuentemente aislados (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *S. aureus*) representan aproximadamente el 50 %, en coincidencia con los informes publicados por los distintos centros especializados.^{8,9,12-14} En un estudio realizado por Fochtmann-Frana *et al.*, las infecciones del torrente sanguíneo fueron causadas por bacterias gramnegativas (46 %), bacterias grampositivas (40 %) y hongos (14 %).

TABLA 3. Análisis bivariado de factores de riesgo

		Casos	Controles	Total	Valor de p	OR (IC95 %)
Edad	≤ 12 meses	6	5	11	0,11	2,76 (0,77-9,98)
	> 12 meses	23	53	76		
Ingreso al quirófano	Sí	15	36	51	0,36	0,65 (0,27-1,61)
	No	14	22	36		
Sonda vesical	Sí	26	45	71	0,17	2,5 (0,65-9,61)
	No	3	13	16		
Días de internación	> 14 días	19	35	54	0,64	1,25 (0,49-3,16)
	≤ 14 días	10	23	33		
ARM	> 14 días	14	21	35	0,27	1,64 (0,66-4,06)
	≤ 14 días	15	37	52		
CVC	> 7 días	16	16	32	0,017	3,18 (1,20-8,38)
	< 7 días	11	35	46		
Superficie quemada	> 30 %	24	46	70	0,7	1,25 (0,39-3,97)
	≤ 30 %	5	12	17		

ARM: asistencia respiratoria mecánica, CVC: catéter venoso central, OR: odds ratio, IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

TABLA 4. Aislamiento microbiológico según microorganismo y localización

Microorganismo	Hemocultivos (n = 29)	Cultivo de piel (n = 13)	Punta de catéter (n = 12)	Urocultivos (n = 5)
<i>Pseudomonas</i>	7	4	3	2
<i>Acinetobacter</i>	5	-	3	1
<i>S. coagulasa neg.</i>	4	4	2	-
<i>S. aureus</i>	3	3	-	-
<i>Enterococo</i>	2	-	1	1
<i>Klebsiella</i>	2	-	-	-
<i>Serratia</i>	2	-	1	-
<i>Stenotrophomona</i>	2	1	-	-
<i>Providencia</i>	1	-	1	-
<i>Candida</i>	1	1	1	1

Los patógenos más comunes aislados fueron *Enterococcus*, *Candida*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos y *Klebsiella*.¹² En el año 2017, en un centro de referencia de Colombia, Ramirez-Blanco *et al.* notificaron los gérmenes más frecuentemente aislados: *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Escherichia coli*, *S. aureus* y *Klebsiella pneumoniae*;¹⁵ y se observaron resultados similares a los de en nuestro trabajo. No obstante, otros estudios identifican las bacterias grampositivas como la causa más común de bacteriemia en pacientes con quemaduras (66,4 %), seguidas de bacterias gramnegativas (22,1 %) y hongos (11,5 %), sobre todo durante la primera semana de internación.⁷

Ante la descompensación clínica de un paciente gravemente quemado, se debe tener la presunción de una complicación infecciosa y proceder a realizar cultivos, e iniciar o ampliar el esquema antibiótico.¹⁶ El tratamiento empírico inicial inadecuado puede aumentar la mortalidad.^{17,18} Devrim *et al.*, en un estudio, evidenciaron 8 de 9 casos de bacteriemia a *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos; 1 aislamiento de *K. pneumoniae* (12,5 %) y 2 aislamientos de *E. coli* (22,2 %) betalactamasas de espectro extendido (BLEE) positivos y 27 de 70 casos de resistencia a la meticilina.⁷ En nuestro trabajo no se observaron altas tasas de resistencia para los antibióticos utilizados como terapia empírica inicial (meropenem-vancomicina) ante la descompensación clínica.

El recambio sistemático del acceso venoso central es una recomendación controversial, aunque la permanencia por tiempo prolongado está identificada como un factor de riesgo reversible.^{10,12,19} En nuestra institución, la recomendación es colocar un acceso venoso nuevo al 7.º día. Fochtmann-Frana *et al.* comprobaron la colonización de la punta del catéter venoso central (CVC) en 200 de 472 pacientes (42 %) después de una media de 12 días, por lo que consideramos lógico, oportuno y prudente el recambio de CVC todas las semanas,¹² de manera de disminuir el riesgo evidenciado en nuestro estudio (OR 3,18; IC 95%: 1,20-8,38). No hay datos publicados en los últimos años respecto al punto de corte para realizar el recambio sistemático preventivo de accesos venosos centrales.

El 13,8 % de los pacientes que presentaron bacteriemias fallecieron, frente al 3,4 % de los fallecidos en el grupo control. Si bien es multicausal el desenlace fatal,^{20,21} aquellos pacientes con mayor superficie corporal quemada,

infecciones asociadas²² y mayor duración de la internación presentan mayores tasas de mortalidad.¹⁴ Es evidente que el elevado número de bacteriemias en los pacientes quemados representa un gran problema en las instituciones especializadas debido a su alta morbimortalidad, aumento de costos y días de internación. Los equipos de salud tienen grandes desafíos por delante para disminuir la morbimortalidad: conocer la epidemiología local, protocolizar el tratamiento antibiótico empírico inicial y establecer conjuntos de medidas (*bundles*) para la colocación y mantenimiento de accesos venosos centrales.²³⁻²⁵

Cabe mencionar que la principal limitación del estudio fue la baja prevalencia de episodios de bacteriemias en el tiempo examinado, que no permitió establecer asociaciones estadísticamente significativas. El diseño de un estudio de tipo prospectivo, con un tamaño muestral mayor, donde se puedan evaluar otros factores y variables que influyen en episodios de bacteriemias, permitirá obtener información estadísticamente significativa y extrapolar los datos a la población susceptible.

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio la permanencia de acceso venoso central durante más de 7 días tuvo una asociación estadísticamente significativa con episodios de bacteriemia; no fue posible establecer asociación con otros factores de riesgo potenciales descritos en la bibliografía. *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *S. coagulasa* negativo fueron los microorganismos más frecuentemente identificados. ■

Agradecimiento

A la Lic. Verónica Álvarez por su colaboración y al Dr. Alberto Belocchio por su indispensable contribución.

REFERENCIAS

1. Cuenca-Pardo J, Álvarez-Díaz CJ, Comprés-Pichardo TA. Related factors in burn children. Epidemiological study of the Burn Unit at the "Magdalena de las Salinas" Traumatology Hospital. *J Burn Care Res*. 2008; 29(3):468-74.
2. Rosanova MT, Stamboulian D, Lede R. Infecciones en los niños quemados: análisis epidemiológico y de los factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr*. 2013; 111(4):303-8.
3. Rosanova MT, Mudryck G, Villasboas M, Basílico H, et al. Complicaciones infecciosas en pacientes quemados pediátricos. *Rev Med Infant*. 2009; 16(4):394-9.
4. Sheridan R. Sepsis in pediatric burn patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(3 Suppl):S112-9.
5. Ortiz Gil M, Mora Domínguez J, Aguilera Alfonso A. Colonización bacteriana y susceptibilidad antibacteriana de

- Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes quemados infectados del Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz. *Enf Infecc Microbiol*. 2009; 29(1):11-9.
6. Chávez-Velarde T, Lona-Reyes J, Riebeling-Dueñas A, Orozco-Alatorre L. Incidencia y factores de riesgo para bacteriemia en pacientes pediátricos con quemaduras en un Centro de Atención Especializado en México. *Rev Chil Infectol*. 2017; 34(3):221-6.
 7. Devrim I, Kara A, Düzgöl M, Karkiner A, et al. Burn-associated bloodstream infections in pediatric burn patients: Time distribution of etiologic agents. *Burns*. 2017; 43(1):144-8.
 8. Rastegar Lari AR, Alaghebandan R, Akhlaghi L. Burn wound infections and antimicrobial resistance in Tehran, Iran: an increasing problem. *Ann Burns Fire Disasters*. 2005; 18(2):68-73.
 9. Rodgers L, Mortensen J, Fisher MC, Lo A, et al. Predictors of infectious complications after burn injuries in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(10):990-5.
 10. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH 4th, Gamelli RL, et al. American Burn Association Consensus Conference to Define Sepsis and Infection in Burns. *J Burn Care Res*. 2007; 28(6):776-90.
 11. Tridente A. Sepsis 3 and the burns patient: do we need Sepsis 3.1? *Scars Burns Heal*. 2018; 4:2059513118790658.
 12. Fochtmann-Frana A, Freystätter C, Vorstandlechner V, Barth A, et al. Incidence of risk factors for bloodstream infections in patients with major burns receiving intensive care: A retrospective single-center cohort study. *Burns*. 2018; 44(4):784-92.
 13. Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Rev Med Intensiva*. 2009; 33(7):336-45.
 14. Ekrami A, Kalantar E. Bacterial infections in burn patients at a burn hospital in Iran. *Indian J Med Res*. 2007; 126(6): 541-4.
 15. Ramirez-Blanco CE, Ramirez-Rivero CE, Díaz-Martínez LA, Sosa-Ávila LM. Infection in burn patients in a referral center in Colombia. *Burns*. 2017; 43(3):642-53.
 16. Hogan B, Wolf SE, Hospenthal DR, D'Avignon LC, et al. Correlation of American Burn Association sepsis criteria with the presence of bacteremia in burned patients admitted to the intensive care unit. *J Burn Care Res*. 2012; 33(3):371-8.
 17. Branski L, Al-Mousawi A, Rivero H, Jeschke MG, et al. Emerging Infections in Burns. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009; 10(5):389-97.
 18. Núñez López O, Cambiaso-Daniel J, Branski LK, Norbury WB, et al. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 13:1107-17.
 19. Franceschi D, Gerding R, Phillips G, Fratianne R. Risk factors associated with intravascular catheters infections in burned patients: a prospective, randomized study. *J Trauma*. 1989; 29(6):811-6.
 20. Vostrugina K, Gudavičienė D, Vitkauskienė A. Bacteremias in patients with severe burn trauma. *Medicina (Kaunas)*. 2006; 42(7):576-9.
 21. Balmelli B, Sandoval J, Canata G. Infecciones en niños quemados internados en el Centro Nacional de Quemados y Cirugías Reconstructivas (CENQUER) Paraguay de Enero 2017 a Enero 2018. *Rev Salud Pública Parag*. 2018; 8(2):45-51.
 22. Bang RL, Gang RK, Sanyal SC, Mokaddas E, et al. Burn septicemia: an analysis of 79 patients. *Burns*. 1998; 24(4):354-61.
 23. Devrim I, Oruç Y, Demirag B, Kara A, et al. Central line bundle for prevention of central line-associated bloodstream infection for totally implantable venous access devices (ports) in pediatric cancer patients. *J Vasc Access*. 2018; 19(4):358-65.
 24. ISBI Practice Guidelines Committee; Steering Subcommittee; Advisory Subcommittee. ISBI practice guidelines for burn care. *Burns*. 2016; 42(5):953-1021.
 25. Padilla Fortunatti CF. Impact of two bundles on central catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2017; 25:e2951.

Risk factors associated with bacteremia in burn children admitted to a specialized pediatric intensive care unit: A case-control study

Hugo Basílico, M.D.^a, Sebastián García, M.D.^a and Lucas Pintos, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Infections due to bacteremia in burn patients are a common cause of complications and an extended length of stay. Knowing causative microorganisms and identifying associated risk factors allow to reduce infectious complications, morbidity, mortality, and health care expenditure. This study assesses the extent of the association between risk factors and bacteremia in burn patients and identifies the most common microorganisms found in blood cultures.

Population and methods. Case-control study conducted at the Burn Intensive Care Unit of Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" between June 1st, 2014 and September 30th, 2019 in patients with bacteremia events and a positive blood culture (cases) and patients with a negative blood culture (controls).

Results. During the study period, 29 cases of bacteremia were identified. The median length of stay at the time of bacteremia was 23 days. The most commonly identified microorganism was *Pseudomonas* (7 cases). The only risk factor that showed a significant association was the presence of a central venous line for 7 days or more (OR: 3.18; 95 % confidence interval: 1.20-8.38). The overall mortality rate was 9.1%; 13.8% for cases and 3.4% for controls.

Conclusions. Central venous lines for more than 7 days are an independent risk factor for bacteremia in critically ill burn children. No statistically significant association was established with other studied risk factors. *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, and coagulase-negative *Staphylococcus* were the most common microorganisms found in bacteremia.

Key words: bacteremia, burn injuries, infections, morbidity, mortality.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.325>

To cite: Basílico H, García S, Pintos L. Risk factors associated with bacteremia in burn children admitted to a specialized pediatric intensive care unit: A case-control study. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):325-330.

INTRODUCTION

Approximately 75 % of pediatric patients with burns are younger than 5 years; the main place where burns occur is their home. The most common etiology are hot liquids among children younger than 4 years and direct fire among older children.¹

Infections are a cause of complications and a longer length of stay.² In addition, they are still a significant cause of morbidity and mortality and, although mortality has decreased as a consequence of advances in clinical and surgical management and complication prevention, mortality secondary to infection from a burn injury is still very high³ and is the main cause of mortality among burn patients.⁴

Infections are common due to the damage in the skin barrier, the destruction of the local flora, and the alteration of immunity resulting in favorable conditions for bacterial colonization and the development of treatment-resistant microorganisms.⁵ Patients become colonized by endogenous microorganisms from the skin, the gastrointestinal tract or the airways. Among hospitalized patients, colonization may occur in the hospital setting and involve multidrug-resistant microorganisms. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacteriaceae* are the most frequent ones.⁶⁻⁸ Bacteremia is usually the result of the invasion of microorganisms in the skin, although it may also develop at the time of a surgical debridement or due to central venous line colonization, urinary tract infection or bacterial translocation from the respiratory tract.⁹ The American Burn Association (ABA) criteria for the diagnosis of sepsis

a. Hospital de
Pediatría S.A.M.I.C.
"Prof. Dr. Juan
P. Garrahan,"
Autonomous City
of Buenos Aires,
Argentina.

E-mail address:
Sebastián García, M.D.:
seba_garcia2003@
hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 11-3-2020
Accepted: 4-14-2021

(3 or more of the following criteria: temperature $> 39^{\circ}\text{C}$ or $< 36.5^{\circ}\text{C}$, progressive tachycardia, progressive tachypnea, thrombocytopenia, hyperglycemia, and feeding intolerance) have a limited correlation with the presence of bacteremia confirmed by blood culture, with a 78.2 % sensitivity and a 49.5 % specificity.^{10,11}

The objective of this study was to assesses the extent of the association between risk factors and bacteremia in burn patients, and identify the most common microorganisms found in blood cultures and their respective antibiotic sensitivity.

POPULATION, MATERIALS, AND METHODS

Study conducted at the Burn Intensive Care Unit of Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" in the Autonomous City of Buenos Aires between June 1st, 2014 and September 30th, 2019.

Design: Prevalent case-control study. Data were collected retrospectively from electronic medical records.

Inclusion criteria

- **Cases:** Patients aged 0-17 years and 11 months who, during hospitalization, developed bacteremia (positive blood culture) in the study period.
- **Controls:** Patients aged 0-17 years and 11 months admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) in the same period with a negative blood culture that had been obtained for suspected bacteremia. Data were collected from the electronic medical records of all patients who developed bacteremia as reported by the Department of Epidemiology and Infectious Diseases and controls were randomly selected among the patients with a negative blood culture in a 1:2 case-control ratio.

Exclusion criteria

Bacteremia event confirmed in a different facility; ignorance of number of days since venous line placement or about admission to the operating room in the previous 24 hours in patients referred from another facility.

Description of outcome measures

- Dependent outcome measure (bacteremia): presence of isolated microorganism in blood culture in the 5 days after collecting the sample.

- Independent outcome measures (exposure): age in months, body surface area burned (percentage of damaged skin), length of stay (days since admission to our hospital), urinary catheter (presence or absence), time since placement and site of central venous line (7 days or less and more than 7 days, and anatomic site of insertion), mechanical ventilation (MV) (days of MV), immediate surgery (admission to the operation room 24 hours prior to bacteremia development).

Statistical analysis: Data were collected from the electronic medical records of patients who developed bacteremia as reported by the Department of Epidemiology and Infectious Diseases and controls' medical records were randomly selected. Qualitative outcome measures were compared using a χ^2 test, whereas quantitative ones with a normal distribution were compared using Student's t test and those with an asymmetrical distribution, with Wilcoxon's test. Odds ratios (ORs) were estimated to assess the extent of the association with risk factors. Data were processed with the InfoStat[®], version 2020 (Universidad Nacional de Córdoba) and Epidat[®], version 4.1 (Pan American Health Organization) software programs.

Bias control: All cases of bacteremia reported in the epidemiological surveillance sheets were identified and controls were randomly selected in compliance with the inclusion and exclusion criteria mentioned above for both groups.

Ethical aspects: This study was conducted in compliance with the laws and regulations in force in relation to ethical review guidelines and was approved by the hospital's Research Committee. Data were collected using encrypted identifiers and protecting patient identity. Given the observational and retrospective nature of the study, informed consents were not required.

RESULTS

During the study period, 230 burn patients were hospitalized, 61 % were males; the median age of the study population was 32 months, with a range between 2 months and 14 years. *Table 1* describes the characteristics of cases and controls. A total of 29 bacteremia events were diagnosed in 16 patients (6.96 %); 58 controls were selected.

Among patients younger than 12 months, 5 cases of bacteremia (17.8 %) and 6 controls (10.2 %) were identified, but no statistically significant association was established.

The percentage of total body surface area

(TBSA) burned ranged between 15 % and 87 %, with an average of 50 % and a standard deviation (SD) of 20.7, with no statistical differences in terms of number of bacteremia events at the cutoff of 30 % of TBSA burned.

The median length of stay at the time of bacteremia was 23 days, whereas the median use of mechanical ventilation (MV) was 21 days. None of these 2 outcome measures showed a statistically significant association.

The overall mortality rate among patients hospitalized in the study period was 9.1 %; 13.8 % for cases and 3.4 % for controls ($p = 0.003$).

A total of 27 bacteremia events were observed in patients who had a central venous line: 16 for > 7 days and 11 for ≤ 7 days after placement. The statistical analysis showed an association for a duration of central venous line higher than 7 days as a risk factor for bacteremia ($p = 0.017$; 95 % confidence interval [CI]: 3.18-8.38). The most common central venous line site was the femoral vein (74 %), followed by the jugular vein (18.5 %), and the subclavian vein (7.5 %); no association was established between the site of placement and a higher risk for infection (Table 2).

TABLE 1. Case and control characteristics

Characteristics	Cases (n = 29)	Controls (n = 58)	p value
Age (months)	32	113	0.01
Burn (%)	50	35	0.15
MV (days)	21	14	0.11
Length of stay (days)	23	16	0.12
Urinary catheter (%)	90	78	0.16
Mortality (%)	13.8	3.4	0.003
Admission to the operating room (%)	51	62	0.35

MV: mechanical ventilation.

TABLE 2. Characteristics of central venous lines

	Cases	Controls	p value	OR (95 % CI)
Duration				
> 7 days	16	1	0.017	3.18 (1.2-8.4)
≤ 7 days	11	35		
Site				
Femoral vein	20	38	0.36	2.10 (0.4-10.9)
Jugular vein	5	7	0.27	2.85 (0.4-19.6)
Subclavian vein	2	6	0.79	1.33 (0.14-2.4)

OR: odds ratio, CI: confidence interval.

Surgical management was proposed as a risk factor and patients who developed bacteremia in the 24 hours after admission were identified; no statistically significant association was established, as was the case with urinary catheter placement (Table 3).

The microorganisms most commonly isolated included *P. aeruginosa* (7 cases), *Acinetobacter* spp. (5 cases), and coagulase-negative *Staphylococcus* (4 cases). Table 4 shows microbiological isolation by microorganism and site; *S. aureus* was identified only in 3 cases. In relation to resistance to the antibiotics used as initial empiric therapy for suspected sepsis or decompensation, meropenem resistance was considered in Gram-negative microorganisms and methicillin resistance, in Gram-positive ones; only 1 patient showed meropenem-resistant *P. aeruginosa* and there was a single case of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA).

DISCUSSION

A better knowledge of risk factors, etiology, and antibiotic sensitivity in bacteremia cases developed in critically ill burn patients allows to reduce morbidity and mortality. In the studied population, the burned body surface area ranged between 15 % and 87 %, with an average of 50 %, turning the population into critically ill and susceptible to multiple risk factors for infection.

Considering the severity of bacteremia in burn children and the fact that microbiological isolation varies from one facility to another, it is necessary to know the local epidemiology of each institution. In our hospital, the most commonly isolated microorganisms (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, and *S. aureus*) account for approximately 50 % of cases, which is consistent with reports published by different specialized centers.^{8,9,12-14} In a study conducted by Fochtmann-

Frana et al., bloodstream infections were caused by Gram-negative bacteria (46 %), Gram-positive bacteria (40 %), and fungi (14 %). The most commonly isolated microorganisms were *Enterococcus*, *Candida*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *S. aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus*, and *Klebsiella*.¹² In 2017, in a referral facility of Colombia, Ramirez-Blanco et al. reported the most commonly found microorganisms: *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Escherichia coli*, *S. aureus*, and *Klebsiella pneumoniae*;¹⁵ and the results observed were similar to those of our study. However, other studies identified Gram-positive bacteria as the most frequent cause of bacteremia in burn patients (66.4 %), followed by Gram-negative bacteria (22.1 %), and fungi (11.5 %), especially in the first week of admission.⁷

If a severe burn patient suffers a clinical decompensation, an infectious complication should be suspected and cultures should be performed to initiate or extend the antibiotic therapy.¹⁶ An inadequate initial empiric therapy may increase mortality.^{17,18} In a study conducted by Devrim et al., 8 out of 9 bacteremia cases evidenced carbapenem-resistant *P. aeruginosa*; 1 isolation of *K. pneumoniae* (12.5 %); 2 cases of positive extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *E. coli* (22.2 %), and 27 out of 70 cases of methicillin resistance.⁷ In our study, the rates of resistance to antibiotics used as initial empiric therapy (meropenem-vancomycin) for clinical decompensation were not high.

The systematic change of central venous lines is a controversial recommendation, although

TABLE 3. Bivariate analysis of risk factors

		Cases	Controls	Total	p value	OR (95 % CI)
Age	≤ 12 months	6	5	11	0.11	2.76 (0.77-9.98)
	> 12 months	23	53	76		
Admission to the operating room	Yes	15	36	51	0.36	0.65 (0.27-1.61)
	No	14	22	36		
Urinary catheter	Yes	26	45	71	0.17	2.5 (0.65-9.61)
	No	3	13	16		
Length of stay (days)	> 14 days	19	35	54	0.64	1.25 (0.49-3.16)
	≤ 14 days	10	23	33		
MV	> 14 days	14	21	35	0.27	1.64 (0.66-4.06)
	≤ 14 days	15	37	52		
CVL	> 7 days	16	16	32	0.017	3.18 (1.20-8.38)
	≤ 7 days	11	35	46		
Burn surface area	> 30 %	24	46	70	0.7	1.25 (0.39-3.97)
	≤ 30 %	5	12	17		

MV: mechanical ventilation, CVL: central venous line, OR: odds ratio, CI: confidence interval.

TABLE 4. Microbiological isolation by microorganism and site

Microorganism	Blood culture (n = 29)	Skin culture (n = 13)	Catheter tip (n = 12)	Urine culture (n = 5)
<i>Pseudomonas</i>	7	4	3	2
<i>Acinetobacter</i>	5	-	3	1
Coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	4	4	2	-
<i>S. aureus</i>	3	3	-	-
<i>Enterococcus</i>	2	-	1	1
<i>Klebsiella</i>	2	-	-	-
<i>Serratia</i>	2	-	1	-
<i>Stenotrophomonas</i>	2	1	-	-
<i>Providencia</i>	1	-	1	-
<i>Candida</i>	1	1	1	1

placement for a prolonged time has been identified as a reversible risk factor.^{10,12,19} In our hospital, the recommendation is to place a new central venous line every 7 days. Fochtmann-Frana et al. corroborated catheter tip colonization of the central venous line in 200 out of 472 patients (42 %) after a mean of 12 days. For this reason, we believe it is logical, timely, and wise to change the central venous line every week,¹² so as to reduce the risk evidenced in our study (OR: 3.18; 95 % CI: 1.20-8.38). No data have been published in recent years in relation to the cutoff point for the systematic preventive change of central venous lines.

In addition, 13.8 % of patients with bacteremia died, compared to 3.4 % in the control group. Although death is a multi-cause phenomenon,^{20,21} patients with a greater burned body surface area, associated infections,²² and a longer length of stay have a higher mortality rate.¹⁴ Evidently, the high number of bacteremia cases in burn patients is a major problem for specialized centers due to its high morbidity and mortality, higher costs, and longer length of stay. Health care teams face major challenges in the future to reduce morbidity and mortality: knowing the local epidemiology, establishing an initial empiric antibiotic therapy protocol and bundles of measures for the placement and maintenance of central venous lines.²³⁻²⁵

It is worth noting that the main limitation of this study was the low prevalence of bacteremia events in the study period, which did not allow us to establish statistically significant associations. A prospective study design, with a larger sample size, where other factors and outcome measures affecting bacteremia can be assessed will allow to obtain statistically significant information and extrapolate data to the susceptible population.

CONCLUSION

In our study, the presence of a central venous line for more than 7 days showed a statistically significant association with bacteremia development; it was not possible to establish an association with other potential risk factors described in the bibliography. *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, and coagulase-negative *Staphylococcus* were the most commonly identified microorganisms. ■

Acknowledgments

We would like to thank Verónica Álvarez, B.S., for her help and Alberto Belocchio, M.D., for his indispensable contribution.

REFERENCES

- Cuenca-Pardo J, Álvarez-Díaz CJ, Comprés-Pichardo TA. Related factors in burn children. Epidemiological study of the Burn Unit at the "Magdalena de las Salinas" Traumatology Hospital. *J Burn Care Res.* 2008; 29(3):468-74.
- Rosanova MT, Stamboulian D, Lede R. Infecciones en los niños quemados: análisis epidemiológico y de los factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(4):303-8.
- Rosanova MT, Mudryck G, Villasboas M, Basílico H, et al. Complicaciones infecciosas en pacientes quemados pediátricos. *Rev Med Infant.* 2009; 16(4):394-9.
- Sheridan R. Sepsis in pediatric burn patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6(3 Suppl):S112-9.
- Ortiz Gil M, Mora Domínguez J, Aguilera Alfonso A. Colonización bacteriana y susceptibilidad antibacteriana de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de pacientes quemados infectados del Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz. *Enf Infecc Microbiol.* 2009; 29(1):11-9.
- Chávez-Velarde T, Lona-Reyes J, Riebeling-Dueñas A, Orozco-Alatorre L. Incidencia y factores de riesgo para bacteriemia en pacientes pediátricos con quemaduras en un Centro de Atención Especializado en México. *Rev Chil Infectol.* 2017; 34(3):221-6.
- Devrim I, Kara A, Düzgöl M, Karkiner A, et al. Burn-associated bloodstream infections in pediatric burn patients: Time distribution of etiologic agents. *Burns.* 2017; 43(1):144-8.
- Rastegar Lari AR, Alaghebandan R, Akhlaghi L. Burn wound infections and antimicrobial resistance in Tehran, Iran: an increasing problem. *Ann Burns Fire Disasters.* 2005; 18(2):68-73.
- Rodgers L, Mortensen J, Fisher MC, Lo A, et al. Predictors of infectious complications after burn injuries in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(10):990-5.
- Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH 4th, Gamelli RL, et al. American Burn Association Consensus Conference to Define Sepsis and Infection in Burns. *J Burn Care Res.* 2007; 28(6):776-90.
- Tridente A. Sepsis 3 and the burns patient: do we need Sepsis 3.1? *Scars Burns Heal.* 2018; 4:2059513118790658.
- Fochtmann-Frana A, Freystätter C, Vorstandlechner V, Barth A, et al. Incidence of risk factors for bloodstream infections in patients with major burns receiving intensive care: A retrospective single-center cohort study. *Burns.* 2018; 44(4):784-92.
- Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Rev Med Intensiva.* 2009; 33(7):336-45.
- Ekrami A, Kalantar E. Bacterial infections in burn patients at a burn hospital in Iran. *Indian J Med Res.* 2007; 126(6): 541-4.
- Ramírez-Blanco CE, Ramírez-Rivero CE, Díaz-Martínez LA, Sosa-Ávila LM. Infection in burn patients in a referral center in Colombia. *Burns.* 2017; 43(3):642-53.
- Hogan B, Wolf SE, Hospenhal DR, D'Avignon LC, et al. Correlation of American Burn Association sepsis criteria with the presence of bacteremia in burned patients admitted to the intensive care unit. *J Burn Care Res.* 2012; 33(3):371-8.
- Branski L, Al-Mousawi A, Rivero H, Jeschke MG, et al. Emerging Infections in Burns. *Surg Infect (Larchmt).* 2009; 10(5):389-97.
- Núñez López O, Cambiaso-Daniel J, Branski LK, Norbury WB, et al. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2017; 13:1107-17.
- Franceschi D, Gerding R, Phillips G, Fratianne R. Risk factors associated with intravascular catheters infections in burned patients: a prospective, randomized study. *J Trauma.* 1989; 29(6):811-6.

20. Vostrugina K, Gudavièienė D, Vitkauskienė A. Bacteremias in patients with severe burn trauma. *Medicina (Kaunas)*. 2006; 42(7):576-9.
21. Balmelli B, Sandoval J, Canata G. Infecciones en niños quemados internados en el Centro Nacional de Quemados y Cirugías Reconstructivas (CENQUER) Paraguay de Enero 2017 a Enero 2018. *Rev Salud Pública Parag*. 2018; 8(2):45-51.
22. Bang RL, Gang RK, Sanyal SC, Mokaddas E, et al. Burn septicaemia: an analysis of 79 patients. *Burns*. 1998; 24(4):354-61.
23. Devrim I, Oruç Y, Demirag B, Kara A, et al. Central line bundle for prevention of central line-associated bloodstream infection for totally implantable venous access devices (ports) in pediatric cancer patients. *J Vasc Access*. 2018; 19(4):358-65.
24. ISBI Practice Guidelines Committee; Steering Subcommittee; Advisory Subcommittee. ISBI practice guidelines for burn care. *Burns*. 2016; 42(5):953-1021.
25. Padilla Fortunatti CF. Impact of two bundles on central catheter-related bloodstream infection in critically ill patients. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2017; 25:e2951.

Evaluación de la obstrucción nasal por métodos subjetivos y pico flujo inspiratorio nasal en niños y adolescentes con rinitis crónica

Assessment of nasal obstruction by subjective methods and peak nasal inspiratory flow in children and adolescents with chronic rhinitis

Dra. Pilar Visconti^a, Dr. Ricardo J. Saranz^a, Dra. Natalia A. Lozano^a,
Dra. Graciela Alegre^a, Dra. Paula Robredo^a, Dra. Mariana Sacco Ramello^a,
Dra. Laura V. Sasia^a y Dr. Alejandro Lozano^a

RESUMEN

Introducción. La obstrucción nasal (ON) es el síntoma más molesto de la rinitis crónica (RC). Los estudios que correlacionaron métodos subjetivos y objetivos de ON realizados en niños y adultos produjeron resultados contradictorios.

Objetivos. Analizar la correlación entre escalas subjetivas de ON con determinaciones de pico flujo inspiratorio nasal (PFIN) y comparar la valoración subjetiva de la ON y el PFIN en niños según su edad.

Población y métodos. Participaron pacientes con RC. Se estimó la correlación entre la evaluación subjetiva de la ON mediante una escala visual análoga (ON-EVA, por su sigla en inglés) y la Escala de evaluación de los síntomas de obstrucción nasal (NOSE, por su sigla en inglés) y medición del flujo aéreo nasal pre- y posvasoconstrictor, mediante PFIN. Se analizaron las diferencias entre los grupos de 8 a 11 años y los de 12 a 15 años para la valoración subjetiva de la ON y PFIN.

Resultados. Se incluyeron 79 pacientes entre 8 y 15 años. No se comprobó correlación entre ON-EVA y PFIN antes y después del vasoconstrictor ($r = -0,19$; $p = 0,11$ y $r = -0,18$; $p = 0,15$ respectivamente) ni entre NOSE y PFIN basal ($r = -0,23$; $p = 0,07$). Hubo diferencias en el PFIN entre niños de 8-11 años y 12 a 15 años ($p = <0,0001$), pero no se demostraron diferencias en la percepción subjetiva por ON-EVA ($p = 0,7591$).

Conclusión. No se demostró correlación entre puntajes subjetivos de ON y PFIN en niños y adolescentes con RC. Los niños mayores perciben menos la ON que los de menor edad. Las escalas subjetivas de ON no reemplazan su medición con PFIN en pacientes con rinitis.

Palabras clave: enfermedades nasales, escala visual análoga, obstrucción nasal, calidad de vida, diagnóstico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.331>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.331>

a. Servicio de Alergia e Inmunología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Ricardo J. Saranz:
rsaranz@arnet.com.ar

Financiamiento:

Secretaría de Investigación y Vinculación Tecnológica de la Universidad Católica de Córdoba.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 21-12-2020

Aceptado: 10-3-2021

Cómo citar: Visconti P, Saranz RJ, Lozano NA, Alegre G, et al. Evaluación de la obstrucción nasal por métodos subjetivos y pico flujo inspiratorio nasal en niños y adolescentes con rinitis crónica. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):331-338.

INTRODUCCIÓN

La rinitis afecta en gran medida la calidad de vida. De sus síntomas, la obstrucción nasal (ON), que se describe como la percepción de la limitación al pasaje de aire a través de la nariz, es uno de los más molestos y amerita un diagnóstico diferencial de las posibles causas inflamatorias, mecánicas y funcionales de la rinitis crónica.¹

La evaluación subjetiva y objetiva de las vías respiratorias nasales puede ser útil tanto para la valoración clínica de la ON de diferentes causas y el seguimiento terapéutico médico y/o quirúrgico como también para la realización de pruebas de provocación nasal con alérgenos y para la investigación de la fisiopatología nasal y su impacto en la función pulmonar.²⁻⁴

Los métodos subjetivos, como la Escala visual análoga para ON (ON-EVA) y la Escala de evaluación de los síntomas de obstrucción nasal (NOSE, por su sigla en inglés), son instrumentos simples para que los pacientes con rinitis puedan evaluar su experiencia sobre la gravedad de la ON.^{5,6} La última, más específica de enfermedad que la ON-EVA, presenta cinco preguntas de ON a las

que el paciente debe responder. En ambas, mayor puntaje implica mayor gravedad sintomática.

En cuanto al estudio objetivo de la resistencia mecánica ventilatoria nasal, la rinomanometría anterior activa (RAA) y la rinometría acústica (RMA) son métodos exploratorios de alta sensibilidad y especificidad; no obstante, su complejidad de equipamiento, el consumo de tiempo y la necesidad de un operador entrenado para su realización limitan su aplicación en la práctica clínica rutinaria.^{2,4} El pico flujo inspiratorio nasal (PFIN), aunque necesita de una adecuada instrucción del paciente para obtener resultados reproducibles, es un método simple, rápido y de bajo costo, que se realiza con un aparato para medición del flujo aéreo nasal en el ámbito ambulatorio.^{2,7,8}

Existe creciente consenso de que, para un adecuado diagnóstico y manejo terapéutico, la ON necesita de una evaluación objetiva.⁴ Sin embargo, la ON debe ser considerada como un concepto multifactorial que incorpora condiciones físicas, psicoemocionales y sociales del paciente, por lo que los expertos sugieren que la evaluación del síntoma debe realizarse con un abordaje integral que incluya también la medición de escalas de calidad de vida como NOSE y EVA.^{2,4}

Los estudios que correlacionan escalas subjetivas y métodos objetivos de medición de la ON realizados en adultos aparentemente sanos,⁹ con septumplastia,¹⁰ rinitis crónica^{7,11} y rinosinusitis crónica con pólipos y desviación septal,¹² e investigaciones que incluyeron una población pediátrica con rinitis¹³⁻¹⁵ tuvieron resultados contrapuestos. Por lo tanto, nuestro objetivo fue analizar la correlación entre escalas subjetivas de ON con los valores de PFIN en niños y adolescentes con rinitis crónica, y comparar la valoración subjetiva de la ON en relación con el PFIN en niños, de acuerdo a la edad.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Con un diseño prospectivo, observacional y analítico, se incluyeron, en forma sucesiva, niños y adolescentes de uno y otro sexo, que consultaron a un servicio especializado en alergia e inmunología, desde el 1 de marzo de 2019 hasta el 1 de marzo de 2020, con diagnóstico de rinitis crónica alérgica y no alérgica establecido por la presencia de síntomas nasales característicos (rinorrea, bloqueo, prurito y estornudos) y el resultado de las pruebas cutáneas para aeroalérgenos.^{16,17} Se agruparon, según la edad, en dos categorías: de 8 a 11 años y de 12 a 15 años.

Tamaño de la muestra: en función del número de consultas de primera vez recibidas por año en el Servicio de Alergia e Inmunología de nuestra clínica, se realizó el cálculo de tamaño muestral con un 90 % de confianza y un 90 % de potencia, para lo cual se estableció un número (n) mínimo de 68 pacientes.

Se excluyeron los pacientes con las siguientes condiciones clínicas:

- Infección aguda o crónica de vías aéreas superiores.
- Alteraciones nasales anatómicas, hipertrofia adenoidea y poliposis nasal.
- Antecedente de uso de inmunoterapia alérgico-específica.
- Medicación con esteroides tópicos o sistémicos, antihistamínicos, antagonistas de leucotrienos y alfa-adrenérgicos (tópicos o sistémicos) en las últimas 4 semanas.
- Fumadores activos y/o expuestos al humo de cigarrillo en el ámbito familiar.

Las variables establecidas por historia clínica fueron edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), duración y porcentaje de vida afectada por la rinitis (resultado de la ecuación: [edad de diagnóstico - edad de inicio / edad de diagnóstico] × 100).

Para las pruebas cutáneas con alérgenos se utilizó un panel estandarizado con los siguientes alérgenos del laboratorio Alergo-Pharma®: ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis*), hongos ambientales (*Alternaria sp*, *Aspergillus sp*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Penicillium*), epitelio de perro, epitelio de gato, mezcla de pólenes de árboles, gramíneas y compuestas, solución salina fenolada (control negativo) e histamina 1 mg/ml (control positivo). Las pruebas se efectuaron en la cara anterior del antebrazo, utilizándose una lanceta tipo Pricker (Diater Laboratorios®) con lectura a los 15 minutos con una regla milimetrada. Se consideró positiva la presencia de una pápula de 3 o más milímetros como promedio de la lectura de los diámetros ortogonales.¹⁷

Escalas subjetivas para medición de la obstrucción nasal: se utilizaron las escalas NOSE y ON-EVA. La escala NOSE, validada y adaptada al idioma español,¹⁸ consistió en 5 ítems (congestión nasal, bloqueo u obstrucción nasal, dificultad para respirar a través de la nariz, dificultad para dormir e incapacidad para obtener suficiente aire a través de la nariz durante el ejercicio o esfuerzo) sobre los que el paciente fue interrogado, abarcando el último mes previo a su inclusión

en el estudio. En cada uno de ellos se valoró una escala Likert de 5 puntos con una puntuación bruta multiplicada por 5 para hacer un puntaje total de 0 a 100 puntos. A mayor puntaje, peor sintomatología de ON.

La ON-EVA se puntuó como una línea horizontal de 10 cm, marcando con una línea vertical en el lugar donde el paciente consideró la intensidad del síntoma, en una escala de 0 a 10.⁴ El extremo izquierdo (0) indicó la ausencia de ON y el extremo derecho (10) la gravedad máxima de ON. Su determinación fue realizada por el médico en el momento previo a la realización del PFIN y luego de la respuesta vasoconstrictora.

La medición del flujo nasal se llevó a cabo con un dispositivo de pico flujo inspiratorio nasal (PFIN) modelo *In-Check Nasal*[®] de la marca *Clement Clark International Limited* (Scotland, UK), que permitió medir en forma simple el flujo de aire que penetra en las cavidades nasales durante la inspiración rápida y forzada por la nariz.⁷ La medición comprendió una escala que varía entre 30-370 litros / minuto tal como se marca en el cilindro del aparato. El dispositivo se desinfectó antes de cada uso y se hicieron 3 mediciones sucesivas con un intervalo de 1 minuto (para evaluar reproducibilidad) adoptando la lectura

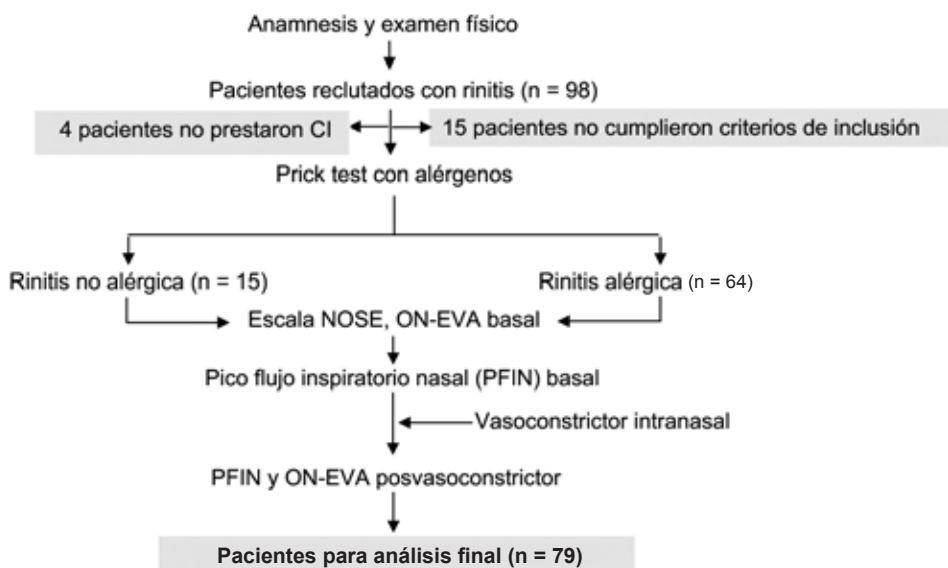
del mejor rendimiento en forma inmediata. Los resultados obtenidos fueron transformados en puntaje Z, considerando como referencia los valores normales de acuerdo a edad y sexo, según Papachristou y cols.¹⁹

Luego de la determinación basal de PFIN, se realizó la prueba vasoconstrictora aplicando una pulsación de spray de oximetazolina 0,05 % en cada fosa nasal. Se volvieron a evaluar el PFIN y la ON-EVA después de 15 minutos. La reversibilidad de la obstrucción nasal se calculó mediante el índice de congestión nasal (ICN) = $([\text{PFIN posvasoconstrictor} - \text{PFIN basal}] / \text{PFIN basal}) \times 100$.²⁰

En todos los casos, las pruebas cutáneas con alérgenos, la EVA y NOSE, y determinaciones de PFIN pre- y posvasoconstrictor fueron realizadas por distintos operadores sin conocimiento de las otras variables estudiadas y se estableció un flujograma de estudio como se observa en la *Figura 1*.

Análisis estadístico: Mediante el *software* estadístico *InfoStat*^{®21} y *R-Medic*^{®22} se realizó estadística descriptiva y se utilizó la prueba de correlación de Spearman entre escalas subjetivas y PFIN. Además, se analizaron las diferencias entre los grupos etarios de 8 a 11 años y de

FIGURA 1. Flujograma de estudio de los pacientes con rinitis crónica



CI: consentimiento informado, NOSE: Escala de evaluación de los síntomas de obstrucción nasal, ON-EVA: escala visual análoga para obstrucción nasal.

12 a 15 años mediante la prueba *t* de Student, prueba de Wilcoxon o prueba de chi cuadrado, según corresponda. Se consideró un nivel de significación del 5 %.

Consideraciones éticas

Este estudio forma parte del proyecto de investigación "Evaluación de la enfermedad alérgica respiratoria: el concepto de unidad de la vía aérea", aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud (CIEIS) de la Clínica Universitaria Reina Fabiola (registrado n° 17/2013). Se realizó cumpliendo con la normativa de la declaración de Helsinki y buenas prácticas clínicas, y de acuerdo con la Ley N.º 9694 de la provincia de Córdoba (Argentina) sobre investigación en seres humanos. Se solicitó el consentimiento informado para la realización de todas las intervenciones y para el uso de los datos, y se garantizó la confidencialidad según la Ley 25326 de Protección de Datos Personales.

RESULTADOS

Se reclutaron 98 pacientes con rinitis crónica, de los cuales se excluyeron 15 por no cumplir los criterios de inclusión y 4 no prestaron su consentimiento informado. Finalmente,

participaron 79 niños y adolescentes (masculinos $n = 41$) entre 8 y 15 años (media: 11,9 DE \pm 2,56 años) cuyas características se observan en la *Tabla 1*. No se comprobó correlación entre las determinaciones ON-EVA y PFIN antes y después del vasoconstrictor ($r = -0,19$; $p = 0,11$ y $r = -0,18$; $p = 0,15$ respectivamente). (*Figuras 2 y 3*). Tampoco se observó correlación entre escala NOSE y PFIN basal ($r = -0,23$; $p = 0,07$). Se obtuvieron diferencias en el grado de obstrucción nasal determinada por PFIN entre niños de 8 a 11 años y de 12 a 15 años ($p = <0,0001$), pero no se comprobaron diferencias en la percepción subjetiva por ON-EVA estimada en el mismo momento ($p = 0,7591$). (*Figura 4, A y B*).

DISCUSIÓN

La rinitis es una de las enfermedades crónicas más frecuentes del ser humano que genera elevados gastos sanitarios e impacto negativo en la calidad de vida.^{1,16} La ON secundaria a la inflamación crónica, vasodilatación y edema de la mucosa nasal es el síntoma más molesto y principal responsable del impacto en el sueño y del rendimiento cognitivo y escolar de los niños.²³

La ON es un síntoma complejo para valorar en niños, dado que el estadio del desarrollo y la edad pueden influir en la percepción subjetiva

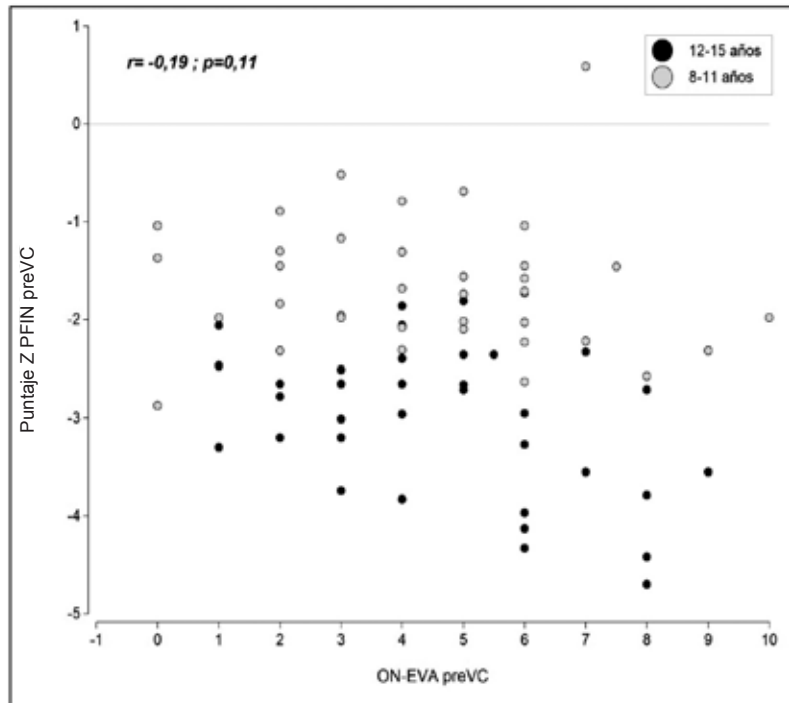
Tabla 1. Características de los pacientes con rinitis crónica incluidos en el estudio

Variable	Grupo de 8 a 11 años (N = 45)	Grupo de 12 a 15 años (N = 34)	Valor <i>p</i>
Masculinos (n, %)	25 (55,56)	16 (47,06)	0,6
Índice de masa corporal (kg/m ²)*	18,44 \pm 3,59 (12,57 a 29,51)	20,57 \pm 3,42 (14,76 a 30,97)	< 0,001
Alérgicos (n, %)	36 (80)	28 (83,35)	> 0,99
Duración de la rinitis (meses)*	47,68 \pm 30,36 (6 a 106)	68,12 \pm 50,01 (9 a 167)	0,19
Porcentaje de vida afectada (%)*	39,15 \pm 24,18 (6,67 a 87,88)	40,20 \pm 29,55 (4,76 a 92)	0,92
PFIN basal (puntaje Z)*	-1,66 \pm 0,65 (-2,87 a 0,59)	-3,03 \pm 0,76 (-4,70 a -1,81)	< 0,001
PFIN pos-VC (puntaje Z)*	-1,25 \pm 0,60 (-2,89 a 0,01)	-2,41 \pm 0,85 (-3,97 a -0,62)	< 0,001
ON-EVA basal (pre-VC)*	4,45 \pm 2,40 (0 a 10)	4,66 \pm 2,22 (1 a 9)	0,76
ON-EVA pos-VC*	2,59 \pm 2,03 (0 a 9)	2,64 \pm 1,73 (0 a 6)	0,70
Escala NOSE*	48,11 \pm 23,73 (5 a 100)	61,96 \pm 17,97 (10 a 95)	0,01

PFIN: pico flujo inspiratorio nasal, VC: vasoconstrictor, ON-EVA: Escala visual análoga para obstrucción nasal, NOSE: Escala de evaluación de los síntomas de obstrucción nasal.

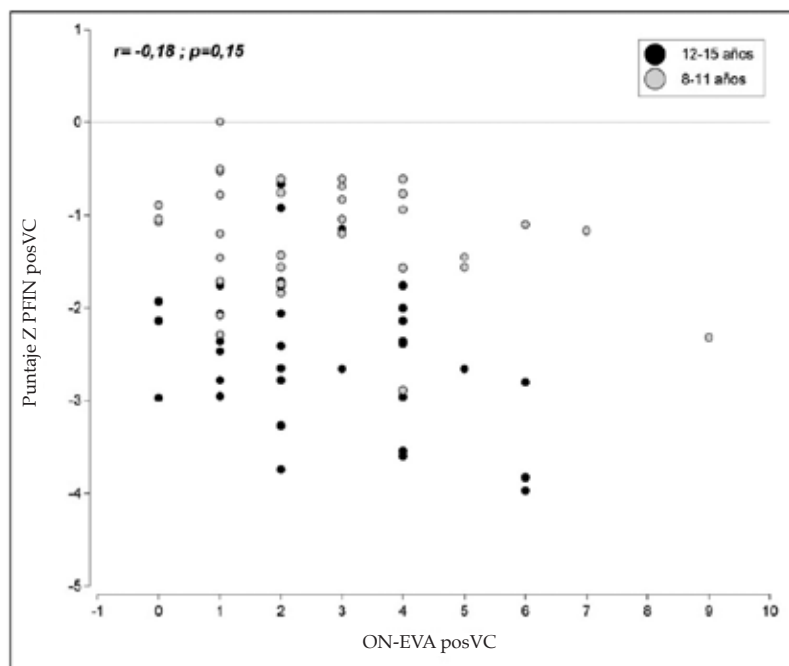
*Los datos se expresan en media, desviación estándar y recorrido.

FIGURA 2. Correlación entre las determinaciones basales prevasoconstrictor de la obstrucción nasal por escala visual análoga y el puntaje Z del pico flujo inspiratorio nasal en pacientes con rinitis crónica



ON-EVA: Escala visual análoga para obstrucción nasal, VC: vasoconstrictor; PFIN: pico flujo inspiratorio nasal.

FIGURA 3. Correlación entre las determinaciones posvasoconstrictor de la obstrucción nasal por escala visual análoga y el puntaje Z del pico flujo inspiratorio nasal en pacientes con rinitis crónica



ON-EVA: Escala visual análoga para obstrucción nasal, VC: vasoconstrictor; PFIN: pico flujo inspiratorio nasal.

del síntoma. Además, su evaluación mediante el examen clínico del médico es difícil de realizar y reproducir.^{2,4}

Se han considerado escalas subjetivas para la valoración de la obstrucción nasal en niños y adultos.⁴ De ellas, la ON-EVA es una escala no específica de fácil realización y la NOSE, validada en español, resume un instrumento más específico para la cuantificación subjetiva de la ON.¹⁸

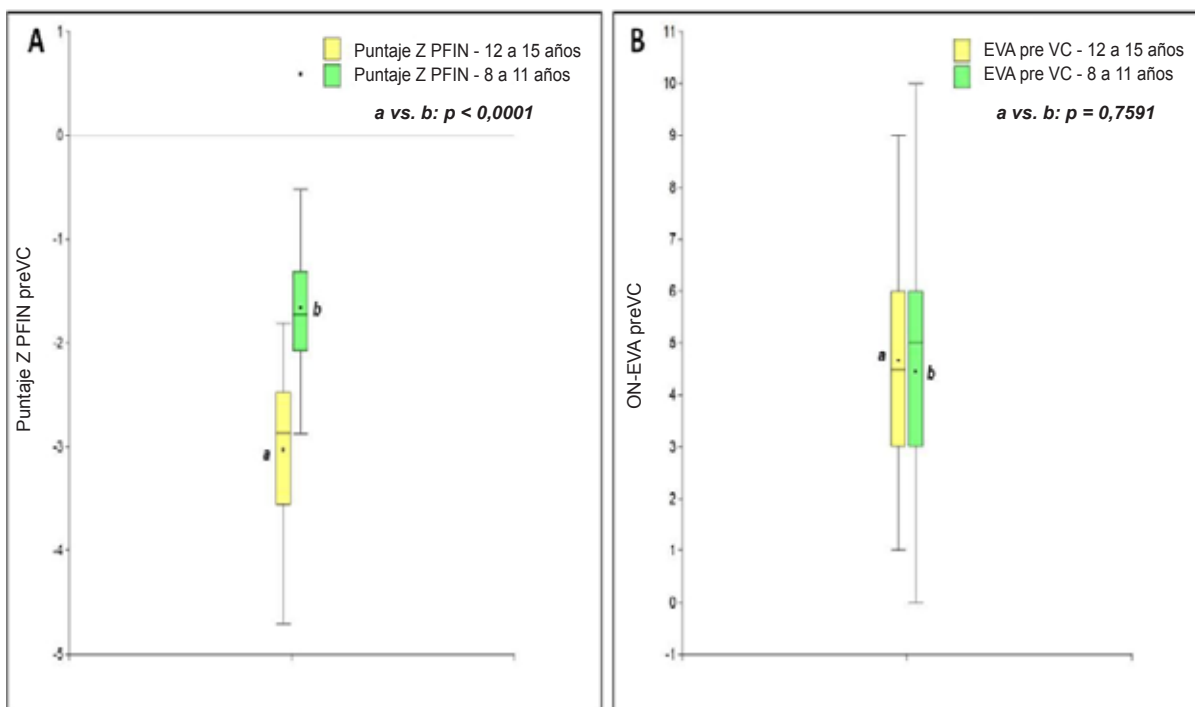
Los autores han sugerido métodos complementarios para la medición objetiva de la obstrucción nasal, como RAA, la RMA y el PFIN.⁴ De ellos, el PFIN es un método simple, de bajo costo, reproducible y no invasivo para la medición objetiva del flujo aéreo nasal en la práctica médica ambulatoria habitual.²

La correlación entre las escalas subjetivas y los métodos objetivos, principalmente la rinomanometría, ha sido estudiada en su mayoría en adultos con diversas patologías generadoras de ON.^{7,9-12} En niños con rinitis crónica, las investigaciones son más escasas y con resultados contradictorios. Nuestro estudio demuestra una ausencia de correlación entre el PFIN expresado en puntaje Z (dada la dependencia de la variable de la edad, el sexo y datos antropométricos) y NOSE y EVA basales y posvasoconstrictor

en niños y adolescentes con rinitis crónica. En discordancia con nuestros resultados, Occasi y cols.,¹⁵ obtuvieron una significativa correlación entre la escala NOSE vs. RAA en niños con rinitis alérgica. Por otro lado, Sikorska-Szaflik y cols.,²⁴ detectaron una débil y negativa correlación entre el PFIN y KINDL-R (*The Revised Children Quality of Life-Questionnaire*) como cuestionario de calidad de vida. Por su parte, Mendes y cols.,¹⁴ obtuvieron correlación débil entre la RAA y escala subjetiva (de 0 a 10) para la evaluación de la ON en cada fosa nasal luego de la provocación nasal con histamina en pacientes entre 7 y 18 años con rinitis alérgica persistente, pero no observaron los mismos resultados para la evaluación global de la nariz.

Los niños entre 12 y 15 años incluidos en nuestro análisis experimentaron mayor obstrucción nasal por PFIN, pero la sensación subjetiva establecida por EVA no fue diferente respecto al grupo de niños de menor edad. Esto demostraría que los niños mayores tienen una menor percepción en términos relativos que los menores de 12 años. Priftis y cols.,¹³ sostienen que la sensación subjetiva de ON puede estar influenciada críticamente por la cronicidad de la rinitis. Se especula que un

FIGURA 4. Análisis de las diferencias en los valores del puntaje Z del pico flujo inspiratorio nasal (A) y en la percepción de la obstrucción nasal basal prevasoconstrictor (B) en pacientes con rinitis crónica según grupo etario.



mayor tiempo de padecimiento de la enfermedad podría condicionar una sensación de “tolerancia” perceptiva; no obstante, ni el tiempo de evolución ni el porcentaje de vida afectada por la rinitis fueron diferentes según la edad de los pacientes incluidos en nuestra investigación, por lo que dicha hipótesis no pudo comprobarse para explicar nuestros hallazgos.

Nuestras observaciones difieren con una reciente publicación que demostró que los niños entre 6 y 9 años tuvieron una menor percepción de la obstrucción nasal que los niños mayores de 12 años, quienes, a su vez, la sobreestimaron.¹⁵ Es probable que estas discrepancias se puedan explicar por los diferentes métodos empleados para valoración de la resistencia nasal (RAA vs. PFIN) y estos autores utilizaron NOSE, mientras que en nuestro estudio valoramos por EVA la percepción subjetiva de la ON en el mismo momento de realización del PFIN.

Un objetivo importante para futuras investigaciones puede ser tratar de establecer en qué medida las diferencias perceptivas observadas en nuestros pacientes pueden atribuirse a factores anatómicos, psicosociales, culturales o influencias hormonales.

La falta de correlación entre las escalas subjetivas de ON y PFIN empleadas para nuestro análisis podría deberse a que la región de la válvula nasal determina principalmente la resistencia al flujo aéreo, mientras que la sensación de obstrucción nasal puede estar relacionada con la congestión en otras áreas más posteriores de la nariz, como la región etmoidal.^{4,25} Otra razón podría relacionarse con la imprecisión y falta de validación de las escalas consideradas. La EVA tiene limitaciones obvias, dado que es una escala inespecífica aplicable a síntomas más allá de la obstrucción nasal como el dolor o la tos. No obstante, se la considera válida para su aplicación clínica.⁴ La escala NOSE es más específica para ON y ha sido validada en el español de España, pero no existe una adaptación transcultural al español de Argentina, lo que puede ser considerada una debilidad de nuestro estudio.¹⁸ Aun así, no demostramos correlación entre NOSE y EVA con los valores de PFIN, por lo que los pacientes incluidos en nuestro estudio no valoraron adecuadamente el grado de ON mediante el uso de ambas escalas.

La sensación de ON depende de varios factores, como las dimensiones de las fosas nasales, y variables que influyen en el flujo nasal, como receptores térmicos, de presión y

la presencia de secreciones nasales.^{20,26} Por lo tanto, consideramos que las variables subjetivas debieran suplementarse con mediciones objetivas de la ON como PFIN asumiendo que la percepción de la obstrucción nasal tiene características multidimensionales.²⁰

Nuestra investigación tiene la fortaleza de haber demostrado la necesidad de una medición objetiva de la ON más allá de la expresión subjetiva de los pacientes con rinitis. Además, pusimos énfasis en la transformación de los valores de PFIN a puntaje Z dada la variabilidad demostrada por edad y sexo.

Una potencial limitación es que los valores de PFIN obtenidos en nuestros pacientes fueron referidos a tablas de valores normales correspondientes a otra población porque no disponemos de valores de referencia en nuestro medio. Por último, consideramos que la medición de la ON podría ser más precisa mediante el uso de métodos que estiman la resistencia nasal como la RAA y no solo el flujo, como el PFIN que utilizamos nosotros.

CONCLUSIONES

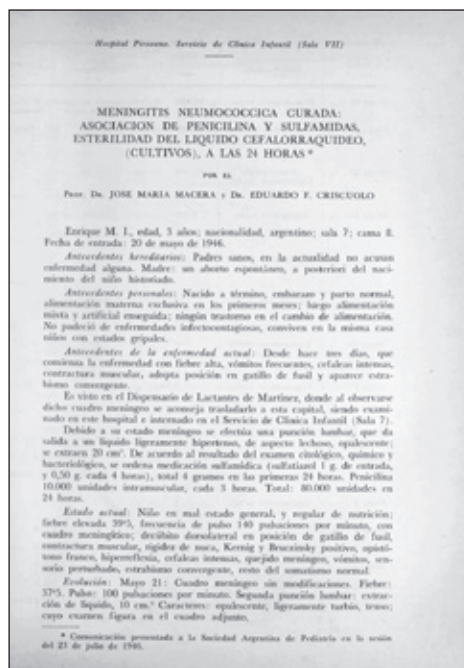
Nuestro estudio no demostró correlación entre los puntajes subjetivos de ON y de PFIN en niños y adolescentes con rinitis crónica. Los niños mayores manifiestan una menor percepción del bloqueo nasal que aquellos de menor edad. Estos hallazgos sugieren que las escalas clínicas subjetivas de valoración de la ON no reemplazan la medición objetiva mediante PFIN en niños y adolescentes con rinitis. ■

REFERENCIAS

1. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*. 2007; 62 (Suppl 85):17-25.
2. Ottaviano G, Fokkens WJ. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy*. 2016; 71(2):162-74.
3. Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy*. 2018; 73(8):1597-608.
4. Valero A, Navarro AM, del Cuvillo A, Alobid I, et al. Position paper on nasal obstruction: Evaluation and treatment. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2018; 28(2):67-90.
5. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007; 62(4):367-72.
6. Lara-Sánchez H, Álvarez Nuño C, Gil-Carcedo Sañudo E, Mayo Iscar A, et al. Evaluación de la obstrucción nasal mediante rinomanometría y escalas subjetivas y medición del éxito terapéutico médico y quirúrgico. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017; 68(3):145-50.
7. Teixeira RU, Zappellini CE, Alves FS, da Costa EA. Peak nasal inspiratory flow evaluation as an objective method of measuring nasal airflow. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;

- 77(4):473-80.
8. Mo S, Gupta SS, Stroud A, Strazdins E, et al. Nasal peak inspiratory flow in healthy and obstructed patients: systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2021; 131(2):260-7.
 9. Yepes-Núñez JJ, Bartra J, Muñoz-Cano R, Sánchez-López J, et al. Assessment of nasal obstruction: correlation between subjective and objective techniques. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013; 41(6):397-401.
 10. Lam DJ, James KT, Weaver EM. Comparison of anatomic, physiological, and subjective measures of the nasal airway. *Am J Rhinol*. 2006; 20(5):463-70.
 11. Ciprandi G, Mora F, Cassano M, Gallina AM, et al. Visual analog scale (VAS) and nasal obstruction in persistent allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 141(4):527-9.
 12. Ottaviano G, Pendolino AL, Nardello E, Maculan P, et al. Peak nasal inspiratory flow measurement and visual analogue scale in a large adult population. *Clin Otolaryngol*. 2019; 44(4):541-8.
 13. Priftis KN, Drigopoulos K, Sakalidou A, Triga M, et al. Subjective and objective nasal obstruction assessment in children with chronic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70(3):501-5.
 14. Mendes AI, Wandalsen GF, Solé D. Objective and subjective assessments of nasal obstruction in children and adolescents with allergic rhinitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88(5):389-95.
 15. Occasi F, Duse M, Vittori T, Rugiano A, et al. Primary school children often underestimate their nasal obstruction. *Rhinology*. 2016; 54(2):164-9.
 16. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 Suppl 86:8-160.
 17. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when. An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24(2):195-209.
 18. Larrosa F, Roura J, Dura MJ, Guirao M, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. *Rhinology*. 2015; 53(2):176-80.
 19. Papachristou A, Bourli E, Aivazi D, Futzila E, et al. Normal peak nasal inspiratory flow rate values in Greek children and adolescents. *Hippokratia*. 2008; 12(2):94-7.
 20. Kjaergaard T, Cvancarova M, Steinsvag SK. Nasal congestion index: A measure for nasal obstruction. *Laryngoscope*. 2009; 119(8):1628-32.
 21. Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, González L, et al. InfoStat. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba; 2013. [Acceso: 11 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.infostat.com.ar>
 22. Mangeaud A, Elías Panigo DH. R-Medic. Un programa de análisis estadísticos sencillo e intuitivo. *Methodo*. 2018; 3(1):18-22.
 23. Everhart RS, Kopel SJ, Esteban CA, McQuaid EL, et al. Allergic rhinitis quality of life in urban children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 112(4):365-70.
 24. Sikorska-Szaflik H, Sozanska B. Peak nasal inspiratory flow in children with allergic rhinitis. Is it related to the quality of life? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020; 48(2):187-93.
 25. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvåg SK, et al. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(3 Suppl 1):S442-59.
 26. Thorstensen WM, Sue-Chu M, Bugten V, Cvancarova M, et al. The determining factors of peak nasal inspiratory flow and perception of nasal airflow in asthmatics. *Rhinology*. 2014; 52(4):348-54.

Archivos hace 75 años



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

Assessment of nasal obstruction by subjective methods and peak nasal inspiratory flow in children and adolescents with chronic rhinitis

Pilar Visconti, M.D.^a, Ricardo J. Saranz, M.D.^a, Natalia A. Lozano, M.D.^a, Graciela Alegre, M.D.^a, Paula Robredo, M.D.^a, Mariana Sacco Ramello, M.D.^a, Laura V. Sasía, M.D.^a and Alejandro Lozano, M.D., Ph.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Nasal obstruction (NO) is the most irritating symptom of chronic rhinitis (CR). The results of studies that correlated subjective and objective methods of NO in children and adults were contradictory.

Objectives. To analyze the correlation between subjective NO scales and peak nasal inspiratory flow (PNIF) measurements and compare the subjective NO assessment and PNIF in children by age.

Population and methods. Participants were patients with CR. The correlation between the subjective NO assessment using a visual analog scale (NO-VAS) and the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) and nasal airflow measurement pre- and post-vasoconstrictor administration using the PNIF was estimated. The differences in the subjective NO assessment and PNIF between children aged 8-11 years and 12-15 years were analyzed.

Results. A total of 79 patients aged 8-15 years were included. No correlation was established between the NO-VAS and the PNIF before and after vasoconstrictor administration ($r = -0.19$; $p = 0.11$ and $r = -0.18$; $p = 0.15$ respectively) or between the NOSE and the baseline PNIF ($r = -0.23$; $p = 0.07$). Differences were observed in the PNIF between children aged 8-11 years and 12-15 years ($p < 0.0001$), but there were no differences in the subjective perception assessed with the NO-VAS ($p = 0.7591$).

Conclusion. No correlation was demonstrated between the subjective NO score and the PNIF in children and adolescents with CR. Older children have a lower perception of NO than younger ones. Subjective NO scales cannot replace the PNIF measurement in patients with rhinitis.

Key words: nasal diseases, visual analog scale, nasal obstruction, quality of life, diagnosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.331>

To cite: Visconti P, Saranz RJ, Lozano NA, Alegre G, et al. Assessment of nasal obstruction by subjective methods and peak nasal inspiratory flow in children and adolescents with chronic rhinitis. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):331-338.

a. Division of Allergy and Immunology, Clínica Universitaria Reina Fabiola, School of Health Sciences, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina.

E-mail address: Ricardo J. Saranz, M.D.: rsaranz@arnet.com.ar

Funding: Secretary of Technological Liaison and Research of Universidad Católica de Córdoba.

Conflict of interest: None.

Received: 12-21-2020
Accepted: 3-10-2021

INTRODUCTION

Rhinitis has a great impact on the quality of life. In relation to rhinitis symptoms, nasal obstruction (NO), described as the perception of a limited air passage through the nose, is one of the most irritating symptoms and should be included in the differential diagnosis of potential inflammatory, mechanical, and functional causes of chronic rhinitis (CR).¹

The subjective and objective assessment of nasal airways may be useful for both the clinical assessment of NO from different causes and the follow-up of surgical and/or medical therapy and for the performance of nasal allergen challenge tests and the study of nasal pathophysiology and its impact on lung function.²⁻⁴

Subjective methods, such as a NO visual analog scale (NO-VAS) and the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE), are simple instruments that help rhinitis patients to assess their perception of NO severity.^{5,6} The NOSE, which is more specific than the NO-VAS, includes 5 questions about NO to be answered by the patient. For both the NO-VAS and the NOSE, a higher score means a greater symptom severity.

In relation to the objective assessment of nasal respiratory mechanical resistance, active anterior rhinomanometry (AAR) and acoustic rhinometry (AR) are highly sensitive and specific exploratory methods; however, the complex equipment and time required and the need of a trained operator to perform these

tests limit their use in routine clinical practice.^{2,4} Although peak nasal inspiratory flow (PNIF) requires an adequate patient education to obtain reproducible results, it is a simple, fast, and inexpensive method performed using a nasal airflow measurement device in the outpatient setting.^{2,7,8}

There is a growing consensus that, for an adequate diagnosis and therapeutic management, NO requires an objective assessment.⁴ Notwithstanding this, NO should be considered a multifactorial concept that encompasses physical, psycho-emotional, and social patient conditions; for this reason, experts suggest that symptom assessment should be approached from a comprehensive perspective, including also quality of life measurement scales such as the NOSE and VAS.^{2,4}

The studies that correlated subjective scales and objective methods to measure NO in apparently healthy adults,⁹ patients with septoplasty,¹⁰ patients with chronic rhinitis,^{7,11} and patients with chronic rhinosinusitis with polyps and deviated septum,¹² and studies that included the pediatric population with rhinitis¹³⁻¹⁵ showed contradictory outcomes. Therefore, our objective was to analyze the correlation between subjective NO scales and PNIF values in children and adolescents with chronic rhinitis, and to compare the subjective assessment of NO in relation to PNIF in children based on their age.

POPULATION AND METHODS

This study had a prospective, observational, and analytical design and consecutively included male and female children and adolescents who sought specialized care at the Division of Allergy and Immunology between March 1st, 2019 and March 1st, 2020 and who had a diagnosis of allergic and non-allergic chronic rhinitis established by the presence of typical nasal symptoms (rhinorrhea, obstruction, pruritus, and sneezing) and the result of aeroallergen prick testing.^{16,17} Patients were grouped by age into 2 categories: 8 to 11 years and 12 to 15 years.

Sample size: Based on the number of first-time visits per year to the Division of Allergy and Immunology of our facility, the sample size (n) was estimated at a minimum of 68 patients with a 90 % confidence and a 90 % power.

Patients with the following clinical conditions were excluded:

a. Acute or chronic infection of the upper respiratory tract.

- b. Anatomical alterations of the nose, adenoid hypertrophy, nasal polyps.
- c. History of allergen-specific immunotherapy.
- d. Administration of topical or systemic steroids, antihistamines, leukotriene antagonists, and alpha-adrenergic antagonists (topical or systemic) in the past 4 weeks.
- e. Active smokers and/or people exposed to cigarette smoke in their family environment.

The following outcome measures were taken from the medical records: age, sex, body mass index (BMI), duration of rhinitis, and percentage of life affected by rhinitis (based on the following equation: [age at diagnosis - age at onset/age at diagnosis] × 100).

A standardized panel was used for allergen prick tests with the following allergens from Alergo-Pharma[®]: mites (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis*), environmental fungi (*Alternaria sp*, *Aspergillus sp*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Penicillium*), dog epithelium, cat epithelium, mix of tree, grass, and compound pollens, phenol-containing saline solution (negative control), and histamine 1 mg/mL (positive control). Tests were performed in the anterior side of the forearm with a Pricker lancet (Diater Laboratorios[®]), with results obtained at 15 minutes using a millimeter graduated ruler. Results were considered positive if orthogonal diameter reading showed the presence of a papule of 3 millimeters or more in average.¹⁷

Subjective scales for the measurement of nasal obstruction: The NOSE and NO-VAS scales were used. The NOSE scale, validated and adapted to the Spanish language,¹⁸ consisted of 5 items (nasal congestion, nasal blockage or obstruction, trouble breathing through the nose, trouble sleeping, and unable to get enough air through the nose during exercise or exertion) which the patient had to answer regarding the past month prior to the study. For each item, a 5-point Likert scale was used with a raw score multiplied by 5 for a total score from 0 to 100 points. A higher score implied worse NO symptoms.

The NO-VAS was scored as a horizontal, 10-cm line, with a vertical line marked where the patient perceived symptom severity based on a 0-10 scale.⁴ The left end (0) indicated the absence of NO and the right end (10), the worst NO severity. The physician measured the NO-VAS prior to performing the PNIF and after the vasoconstrictor response.

Nasal airflow was measured using the In-Check Nasal[®] inspiratory flow meter (Clement

Clark International Limited, Scotland, UK), which allowed to make a simple measurement of airflow penetrating the nasal cavities during a rapid, forced inspiration through the nose.⁷ Measurement was done using a scale that ranges from 30 to 370 liters/minute as indicated in the device's cylinder. The device was sterilized before each use and 3 consecutive measurements were done with a 1-minute interval (to assess reproducibility); the best performance was immediately taken as the definite reading. The results were translated into a Z-score, considering normal values for age and sex as reference, as proposed by Papachristou et al.¹⁹

After the baseline PNIF measurement, a vasoconstrictor test was done by spraying oxymetazoline 0.05 % in each nasal cavity. The PNIF and the NO-VAS were repeated 15 minutes later. Nasal obstruction reversibility was estimated using the nasal congestion index (NCI) = $([PNIF \text{ post-vasoconstrictor} - \text{baseline PNIF}] / \text{baseline PNIF}) \times 100$.²⁰

In all cases, the allergen prick tests, VAS, NOSE, and PNIF pre- and post-vasoconstrictor administration measurements were performed by different operators, who were blinded to the other studied outcome measures. The flowchart

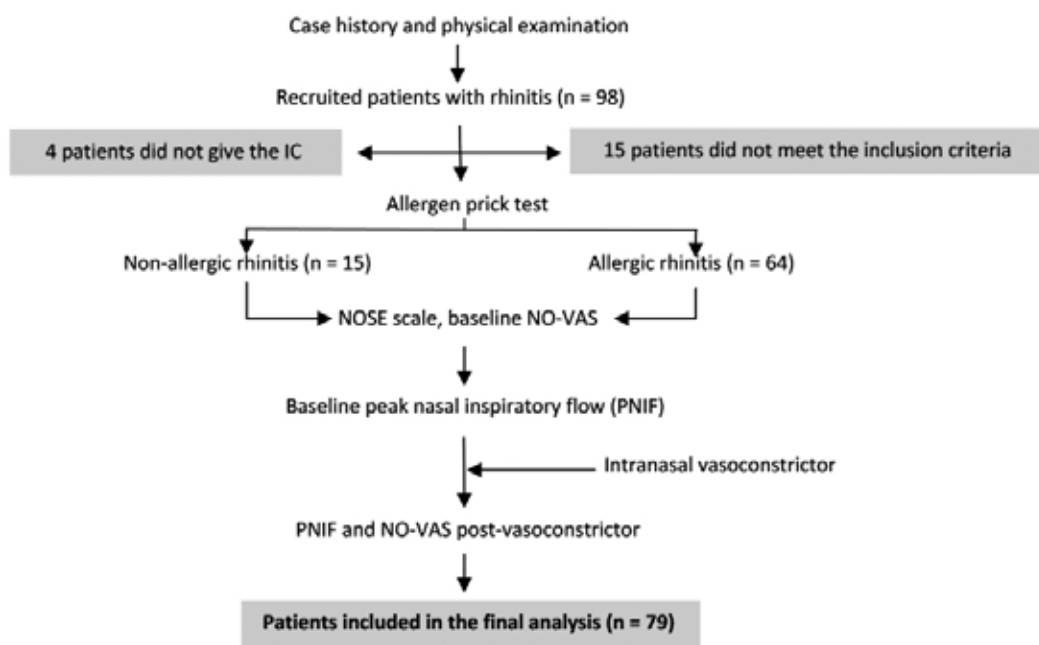
of the study was established as shown in Figure 1.

Statistical analysis: The InfoStat^{®21} and R-Medic^{®22} statistical software programs were used to perform descriptive statistics and Spearman's correlation was done to correlate the subjective scales and the PNIF. In addition, the differences between the 8-11-years and 12-15-years age groups were analyzed using Student's *t* test, Wilcoxon's test or the χ^2 test, as applicable. The level of significance was set at 5 %.

Ethical considerations

This study is part of the research project titled "Assessment of respiratory allergic disease: The airway unit concept", approved by the Institutional Ethics Committee in Health Research (Comité Institucional de Ética en Investigación en Salud, CIEIS) of Clínica Universitaria Reina Fabiola (registered under no. 17/2013). The study was carried out in compliance with the regulations of the Declaration of Helsinki and good clinical practice, and in accordance with Law no. 9694 of the province of Córdoba (Argentina) for research on human beings. An informed consent was obtained for the performance of all interventions and data use, and confidentiality

FIGURE 1. Flowchart of patients with chronic rhinitis included in the study



IC: informed consent, NOSE: Nasal Obstruction Symptom Evaluation, NO-VAS: nasal obstruction visual analog scale.

was warranted in compliance with Law no. 25326 for the Protection of Personal Information.

RESULTS

A total of 98 patients with chronic rhinitis were recruited; of these, 15 were excluded because they did not meet the inclusion criteria and 4 did not give their informed consent. Finally, 79 children and adolescents (males $n = 41$) aged 8-15 years (mean: 11.9; $SD \pm 2.56$ years) were included. Their characteristics are shown in *Table 1*. No correlation was established between the NO-VAS and the PNIF before and after vasoconstrictor administration ($r = -0.19$; $p = 0.11$ and $r = -0.18$; $p = 0.15$ respectively) (*Figures 2 and 3*). Also, no correlation was observed between the NOSE and the baseline PNIF ($r = -0.23$; $p = 0.07$). Differences were noted in the extent of nasal obstruction established by the PNIF between children aged 8-11 years and 12-15 years ($p = < 0.0001$), but no differences were observed in the subjective perception established by the NO-VAS estimated at the same time ($p = 0.7591$) (*Figure 4, A and B*).

DISCUSSION

Rhinitis is one of the most common chronic conditions, resulting in a high health expenditure

and a negative impact on the quality of life.^{1,16} NO secondary to chronic inflammation, vasodilation, and nasal mucosa edema is the most uncomfortable symptom and the main cause of sleep problems and poor cognitive and school performance in children.²³

NO poses a complex assessment in children because the stage of development and age may affect the subjective perception of the symptom. Besides, a clinical examination by a physician is difficult and hardly reproducible.^{2,4}

Subjective scales have been considered for the assessment of NO in children and adults.⁴ Among these, NO-VAS is an easy, non-specific scale, whereas the NOSE, which has been validated in Spanish language, is an abridged, more specific instrument for the subjective assessment of NO.¹⁸

Authors have suggested supplementary methods for the objective measurement of NO, such as AAR, AR, and PNIF.⁴ Of these, the PNIF is a simple, inexpensive, reproducible, and non-invasive method to objectively measure nasal airflow in routine outpatient care.²

The correlation between subjective scales and objective methods, mainly rhinomanometry, has been studied mostly in adults with varying diseases leading to NO.^{7,9-12} However, in children

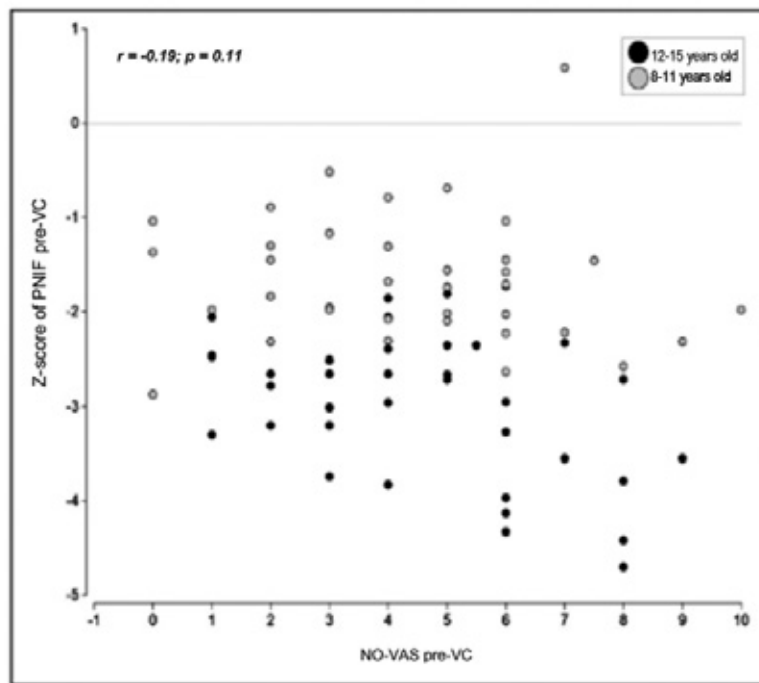
TABLE 1. Characteristics of patients with chronic rhinitis included in the study

Outcome measure	Group aged 8-11 years (N = 45)	Group aged 12-15 years (N = 34)	p value
Males (n, %)	25 (55.56)	16 (47.06)	0.6
Body mass index (kg/m ²)*	18.44 \pm 3.59 (12.57 to 29.51)	20.57 \pm 3.42 (14.76 to 30.97)	< 0.001
Allergic (n, %)	36 (80)	28 (83.35)	> 0.99
Duration of rhinitis (months)*	47.68 \pm 30.36 (6 to 106)	68.12 \pm 50.01 (9 to 167)	0.19
Percentage of life affected (%)*	39.15 \pm 24.18 (6.67 to 87.88)	40.20 \pm 29.55 (4.76 to 92)	0.92
Baseline PNIF (Z-score)*	-1.66 \pm 0.65 (-2.87 to 0.59)	-3.03 \pm 0.76 (-4.70 to -1.81)	< 0.001
PNIF post-VC (Z-score)*	-1.25 \pm 0.60 (-2.89 to 0.01)	-2.41 \pm 0.85 (-3.97 to -0.62)	< 0.001
Baseline NO-VAS (pre-VC)*	4.45 \pm 2.40 (0 to 10)	4.66 \pm 2.22 (1 to 9)	0.76
NO-VAS post-VC*	2.59 \pm 2.03 (0 to 9)	2.64 \pm 1.73 (0 to 6)	0.70
NOSE scale*	48.11 \pm 23.73 (5 to 100)	61.96 \pm 17.97 (10 to 95)	0.01

PNIF: peak nasal inspiratory flow, VC: vasoconstrictor, NO-VAS: nasal obstruction visual analog scale, NOSE: Nasal Obstruction Symptom Evaluation.

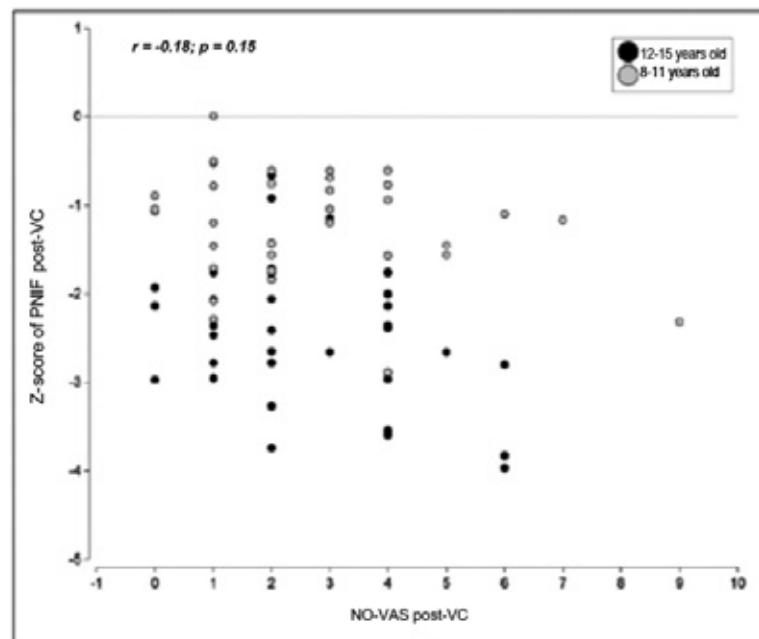
*Data are described as mean, standard deviation, and range.

FIGURE 2. Correlation between baseline measurements of nasal obstruction pre-vasoconstrictor administration based on visual analog scale and Z-score of peak nasal inspiratory flow in patients with chronic rhinitis



NO-VAS: nasal obstruction visual analog scale, VC: vasoconstrictor; PNIF: peak nasal inspiratory flow.

FIGURE 3. Correlation between measurements of nasal obstruction post-vasoconstrictor administration based on visual analog scale and Z-score of peak nasal inspiratory flow in patients with chronic rhinitis



NO-VAS: nasal obstruction visual analog scale, VC: vasoconstrictor; PNIF: peak nasal inspiratory flow.

with chronic rhinitis, research is scarce and results have been contradictory. Our study demonstrates that there is no correlation between the PNIF expressed as a Z-score (given the outcome measure dependence on age, sex, and anthropometric data) and the NOSE and VAS, at baseline and after vasoconstrictor administration, in children and adolescents with chronic rhinitis. Unlike our results, Occasi et al.,¹⁵ found a significant correlation between the NOSE and AAR in children with allergic rhinitis. In addition, Sikorska-Szaflik et al.,²⁴ detected a weak, negative correlation between the PNIF and the KINDL-R (the Revised Children's Quality of Life Questionnaire) as a survey on quality of life. On their side, Mendes et al.,¹⁴ established a weak correlation between the AAR and a subjective scale (0 to 10) for the assessment of NO in each nasal cavity after a nasal challenge with histamine in patients aged 7-18 years with persistent allergic rhinitis, but the overall assessment of the nose did not show the same results.

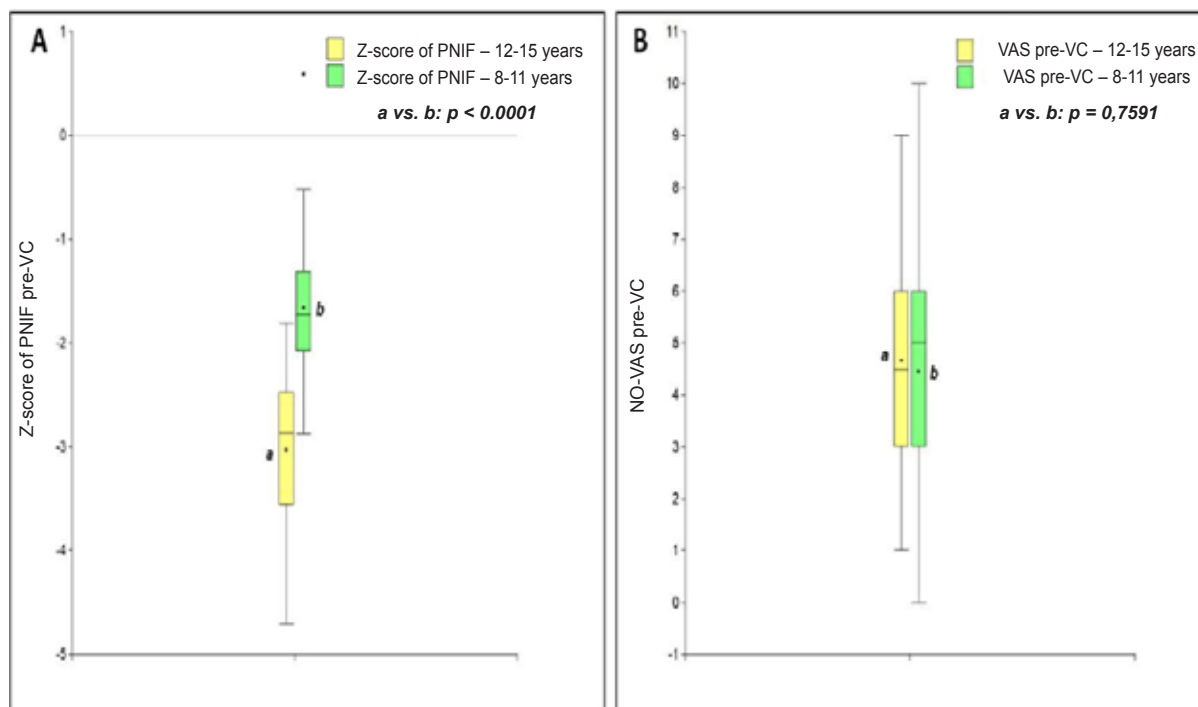
The children aged between 12 and 15 years included in our analysis showed a greater NO as measured by the PNIF, but the subjective

perception established by the VAS did not differ from that in the younger group. This would demonstrate that older children have a lower perception in relative terms than those younger than 12 years. Priftis et al.,¹³ state that the subjective perception of NO may be critically affected by the chronic nature of rhinitis. It has been speculated that a longer period suffering rhinitis may lead to a perceived "tolerance". However, there were no differences in the duration of disease or the percentage of life affected by rhinitis based on the age of our study patients, so this hypothesis for our findings could not be confirmed.

Our observations are not consistent with a recent publication that demonstrated that children aged 6 to 9 years had a lower perception of NO than children older than 12 years, who, in turn, overestimated NO.¹⁵ Most likely, such discrepancies may be explained by the different methods used to assess nasal resistance (AAR versus PNIF) and those authors used the NOSE, whereas our study used the VAS to assess the subjective perception of NO at the same time the PNIF was performed.

A major objective for future research may be to establish to what extent the different perceptions

FIGURE 4. Analysis of differences in Z-scores of peak nasal inspiratory flow (A) and in the baseline perception of nasal obstruction pre-vasoconstrictor administration (B) in patients with chronic rhinitis by age group



observed in our patients may be attributed to anatomical, psychosocial or cultural factors or hormonal effects.

The lack of correlation between the subjective NO scales and the PNIF used in our analysis may be because the nasal valve region is the main determinant of airflow resistance, whereas the sensation of NO may be related to congestion in other upper areas of the nose, such as the ethmoid region.^{4,25} Another reason may be the fact that the scales were not accurate and had not been validated. The VAS has evident limitations because it is a non-specific scale applicable to symptoms beyond NO, including pain or cough. However, it is considered valid for its clinical implementation.⁴ The NOSE scale is more specific to NO and has been validated in the Spanish language for Spain, but there is no transcultural adaptation to Argentine Spanish language, which may be deemed a weakness of this study.¹⁸ Still, we did not demonstrate a correlation between the NOSE and VAS and the PNIF values, so our study patients were not able to adequately assess the extent of NO based on both scales.

NO perception depends on several factors, such as the size of the nasal cavities, and other variables that affect nasal airflow, such as thermal and pressure receptors and the presence of nasal discharge.^{20,26} Therefore, we believe that subjective outcome measures should be supplemented with objective NO measurements such as the PNIF, assuming that NO perception is multidimensional.²⁰

A strength of our study is that it demonstrated the need for an objective NO measurement beyond the subjective description of patients with rhinitis. In addition, we focused on the transformation of PNIF values into a Z-score given the variability shown by age and sex.

A potential limitation is that PNIF values obtained in our patients were referred to normal value tables that corresponded to a different population because there are no reference values available in our setting. Lastly, we believe that NO measurement may be more accurate if methods used estimated nasal resistance, such as the AAR, and not just airflow, such as the PNIF, which was used in our study.

CONCLUSIONS

Our study did not demonstrate a correlation between the subjective NO scores and the PNIF in children and adolescents with chronic rhinitis. Older children showed a lower perception of

nasal blockage than younger ones. These findings suggest that subjective clinical scales to assess NO cannot replace the objective measurement using the PNIF in children and adolescents with rhinitis. ■

REFERENCES

1. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*. 2007; 62 (Suppl 85):17-25.
2. Ottaviano G, Fokkens WJ. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy*. 2016; 71(2):162-74.
3. Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy*. 2018; 73(8):1597-608.
4. Valero A, Navarro AM, del Cuvillo A, Alobid I, et al. Position paper on nasal obstruction: Evaluation and treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28(2):67-90.
5. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007; 62(4):367-72.
6. Lara-Sánchez H, Álvarez Nuño C, Gil-Carcedo Sañudo E, Mayo Iscar A, et al. Evaluación de la obstrucción nasal mediante rinomanometría y escalas subjetivas y medición del éxito terapéutico médico y quirúrgico. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017; 68(3):145-50.
7. Teixeira RU, Zappellini CE, Alves FS, da Costa EA. Peak nasal inspiratory flow evaluation as an objective method of measuring nasal airflow. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011; 77(4):473-80.
8. Mo S, Gupta SS, Stroud A, Strazdins E, et al. Nasal peak inspiratory flow in healthy and obstructed patients: systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2021; 131(2):260-7.
9. Yepes-Nuñez JJ, Bartra J, Muñoz-Cano R, Sánchez-López J, et al. Assessment of nasal obstruction: correlation between subjective and objective techniques. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013; 41(6):397-401.
10. Lam DJ, James KT, Weaver EM. Comparison of anatomic, physiological, and subjective measures of the nasal airway. *Am J Rhinol*. 2006; 20(5):463-70.
11. Ciprandi G, Mora F, Cassano M, Gallina AM, et al. Visual analog scale (VAS) and nasal obstruction in persistent allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 141(4):527-9.
12. Ottaviano G, Pendolino AL, Nardello E, Maculan P, et al. Peak nasal inspiratory flow measurement and visual analogue scale in a large adult population. *Clin Otolaryngol*. 2019; 44(4):541-8.
13. Priftis KN, Drigopoulos K, Sakalidou A, Triga M, et al. Subjective and objective nasal obstruction assessment in children with chronic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70(3):501-5.
14. Mendes AI, Wandalsen GF, Solé D. Objective and subjective assessments of nasal obstruction in children and adolescents with allergic rhinitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2012; 88(5):389-95.
15. Occasi F, Duse M, Vittori T, Rugiano A, et al. Primary school children often underestimate their nasal obstruction. *Rhinology*. 2016; 54(2):164-9.
16. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 Suppl 86:8-160.
17. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, Lack G, et al. Testing children for allergies: why, how,

- who and when. An updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24(2):195-209.
18. Larrosa F, Roura J, Dura MJ, Guirao M, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. *Rhinology.* 2015; 53(2):176-80.
 19. Papachristou A, Bourli E, Aivazi D, Futzila E, et al. Normal peak nasal inspiratory flow rate values in Greek children and adolescents. *Hippokratia.* 2008; 12(2):94-7.
 20. Kjaergaard T, Cvancarova M, Steinsvag SK. Nasal congestion index: A measure for nasal obstruction. *Laryngoscope.* 2009; 119(8):1628-32.
 21. Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, González L, et al. InfoStat. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba; 2013. [Accessed on: March 11th, 2021]. Available at: <http://www.infostat.com.ar>
 22. Mangeaud A, Elías Panigo DH. R-Medic. Un programa de análisis estadísticos sencillo e intuitivo. *Methodo.* 2018; 3(1):18-22.
 23. Everhart RS, Kopel SJ, Esteban CA, McQuaid EL, et al. Allergic rhinitis quality of life in urban children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112(4):365-70.
 24. Sikorska-Szaflik H, Sozanska B. Peak nasal inspiratory flow in children with allergic rhinitis. Is it related to the quality of life? *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020; 48(2):187-93.
 25. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvåg SK, et al. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(3 Suppl 1):S442-59.
 26. Thorstensen WM, Sue-Chu M, Bugten V, Cvancarova M, et al. The determining factors of peak nasal inspiratory flow and perception of nasal airflow in asthmatics. *Rhinology.* 2014; 52(4):348-54.

Evolución de la mortalidad infantil en Chile y su reflejo en las publicaciones científicas entre 1980 y 2019

Evolution of infant mortality in Chile and how it has been reflected in scientific publications between 1980 and 2019

Dr. Jairo Vanegas López^a, Dr. Fabián Vásquez Vergara^b y Dr. R. Mauricio Barría^c

RESUMEN

Introducción. Los Objetivos de Desarrollo del Milenio incluyen la reducción de la tasa de mortalidad infantil (TMI), indicador que sigue vigente en las metas de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (2015-2030). En paralelo, se requirieron investigaciones y reportes científicos para evaluar el comportamiento de la TMI y la efectividad de intervenciones para su abordaje. **Objetivo.** Describir el comportamiento de la TMI en Chile y su reflejo en las publicaciones científicas durante el período 1980-2019.

Material y métodos. Aplicación del método de regresión lineal multivariable adaptiva (MARS, por su sigla en inglés) sobre las TMI entre 1980 y 2016, y búsqueda de artículos relacionados publicados entre 1980 y 2019 en SciELO, Lilacs, PubMed, Cochrane Library y Embase. Se analizó el comportamiento de la TMI y su reflejo en las publicaciones del período.

Resultados. Hubo una reducción de la TMI de 28 ‰ a 7,2 ‰ nacidos vivos entre 1980 y 2016 (-74 %) y se identificaron 82 publicaciones en el período. Se registraron dos tipos de estudio sobre la TMI a partir de un punto de corte en 1996. En el primer período, los estudios abordaron patologías evitables e intervenciones, a la par de una reducción de la velocidad de descenso de la TMI. Posteriormente al punto de corte, los estudios se enfocaron en enfermedades no evitables y factores relacionados con inequidades y desigualdades.

Conclusiones. La TMI prevalece como indicador sintético de las condiciones de salud. Las modificaciones en su evolución y sus causas se han reflejado en las publicaciones, que han variado sus énfasis y focos de atención según el cambio en este indicador.

Palabras clave: mortalidad infantil, estudios epidemiológicos, publicaciones científicas y técnicas, análisis de regresión.

- Escuela de Obstetricia, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile, Santiago, Chile.
- Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica Silva Henríquez, Santiago, Chile.
- Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Correspondencia:
Dr. R. Mauricio Barría:
rbarría@uach.cl

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 21-12-2020
Aceptado: 5-5-2021

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.339>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.339>

Cómo citar: Vanegas López J, Vásquez Vergara F, Barría R.M. Evolución de la mortalidad infantil en Chile y su reflejo en las publicaciones científicas entre 1980 y 2019. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):339-345.

INTRODUCCIÓN

Los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) plantearon metas para el año 2015, entre ellas, la reducción en dos tercios de las tasas de mortalidad de menores de 5 años entre 1990 y 2015. Esta iniciativa internacional creó escenarios propicios para elaborar políticas públicas de carácter social. La salud pública, por su naturaleza multidisciplinaria, junto con la epidemiología política constituyeron herramientas que colaboraron en incrementar el conocimiento científico en el ámbito de estas propuestas.¹

Entre 2014 y 2015 surge una agenda conocida como Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) con nuevas metas para el año 2030. Considera 17 objetivos, entre ellos el ODS 3 referido a salud y bienestar. Para la mortalidad infantil, se estableció como meta para 2030 reducir la tasa mundial de mortalidad neonatal a 12 ‰ nacidos vivos y, para menores de 5 años, a 25 ‰.²

En este contexto, no es posible analizar la reducción de la mortalidad infantil sin aludir al trabajo pionero y fundamental de Erica Taucher basado en el concepto y la clasificación de mortalidad evitable. En este enfoque, a pesar de ser la muerte un evento inevitable, existen causas evitables y que permiten evaluar su relación con condiciones socioeconómicas, que se reflejan en diferencias de niveles socioeconómicos y causas de mortalidad entre países y regiones. De esta manera, el análisis de causas de muerte constituye una herramienta tanto para planificar intervenciones como para su evaluación y es un

recurso esencial para la gestión de políticas públicas.³ Esta propuesta ha sido la base de la planificación de acciones para reducir la mortalidad infantil en distintos países de Latinoamérica, como Argentina,^{4,5} Uruguay⁶ y Colombia,⁷ entre otros.

Chile entró a los ODM con tasas de mortalidad infantil (TMI) bajas. Se destaca entre 1980 y 1990, una desaceleración en el descenso, a causa de la reducción financiera del sector público de salud.⁸ Entre 1990 y 2011, la TMI se redujo el 51,8 %, de 16 ‰ a 7,66 ‰ nacidos vivos. Durante 2011, el 70 % de las muertes de menores de 1 año fueron en el período neonatal, vinculadas a muy bajo peso al nacer y anomalías congénitas y cromosómicas. Se afirma que el logro de la meta establecida por los ODM para 2015 fue difícil de alcanzar, dado que casi la mitad de la mortalidad infantil estaba vinculada a prematuridad extrema, y el 35 %, a malformaciones congénitas y anomalías cromosómicas.^{9,10}

La estrategia actual relacionada con la salud de la madre y del niño contempla un enfoque de ciclo vital, conformación de equipos multidisciplinarios de atención de salud, acciones de investigación junto con servicios de salud pública y universidades, así como la evaluación de programas e instrumentos. Lo anterior se complementa con un permanente mejoramiento de la calidad y fiabilidad de los datos epidemiológicos.^{11,12}

Debido a esto, los planes de salud deberían basarse en investigaciones epidemiológicas, clínicas o experimentales de calidad. Sin este soporte científico, cualquier plan o intervención no solo podría resultar ineficaz, sino ineficiente y con impacto en recursos financieros del sector. Los planes de salud materno-infantil están basados en investigaciones de calidad, pero no siempre proceden del mismo país. Aunque esto puede ser suficiente en muchos casos, en otros, las peculiaridades de los determinantes de salud obligan a basarse en una realidad concreta.¹³

Años atrás se estudió el comportamiento de la TMI en Chile y las publicaciones relacionadas con este indicador, y en tal momento se discutió el uso de estrategias de análisis de series de tiempo a través de modelos no lineales.¹⁴ Sobre esa base, el objetivo de este trabajo fue describir el comportamiento de la TMI y los estudios publicados al respecto durante el período 1980-2019.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de serie temporal de la TMI del período 1980-2016, con datos disponibles a 2020 provistos por el Departamento de Estadística e Información en Salud (DEIS) del Ministerio de Salud de Chile. En paralelo, se analizaron las publicaciones sobre mortalidad infantil en Chile durante el período 1980-2019.

Para identificar los estudios publicados sobre mortalidad infantil en Chile, se realizó una búsqueda en las bases referenciales SciELO, Lilacs, PubMed, Cochrane Library y Embase. Se utilizó la terminología de fuentes tesauros, como *Medical Subject Headings* (MeSH) de la *National Library of Medicine* y los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) desarrollados por BIREME. Sin embargo, no se encontraron descriptores para conceptos de mayor especificidad. Por tanto, se amplió la estrategia de búsqueda a partir de los términos (*mortality*) AND (*infant*) AND (Chile), con los siguientes criterios únicos de selección: período 1980-2019; estudios chilenos de mortalidad infantil (en menores de 1 año); y en idioma inglés, portugués o español. Luego, cada estudio se analizó y clasificó según la revista, el diseño del estudio, las variables y las estadísticas utilizadas. La revisión fue realizada por un investigador sobre la base de la búsqueda y selección desarrollada previamente por investigadores de este mismo grupo.¹⁴

La serie de tiempo de la TMI 1980-2016 se analizó con el método de regresión lineal multivariable adaptativa (MARS), técnica recomendada para este tipo de datos.¹⁵ Se trata de un modelo de regresión no lineal basado en función base *spline*, una generalización de la regresión de partición recursiva, que divide el espacio de la variable predictora en diferentes subregiones e intenta una aproximación local en cada una de ellas. La complejidad del modelo obtenido está controlada por el número máximo de regiones (Mmax) en que se divide el espacio de entrada. La selección del modelo se basa en los criterios de validación cruzada (GCV, por su sigla en inglés), medida de ajuste de datos. El modelo se valida con la información del año siguiente al año del modelo generado. Es decir, si se generó el modelo del año 2006 con datos de la serie desde 1980-2005, el poder predictivo se evaluó con datos del siguiente año, logrando independencia de los datos. De la serie de 37 datos, se sustrajeron los últimos tres años, para conformar una muestra de entrenamiento y una de validación, esta última compuesta por valores observados y

predichos. El supuesto es que estos valores sean lo más similares posibles, o sea, estimaciones aceptables. Por último, MARS genera puntos de corte (nodos) para las variables, en este caso, año y TMI. El nodo se representa entre dos funciones base, que indica el término de una región y el inicio de otra región, lo cual permite identificar cambios relevantes en la serie de tiempo. Luego ello posibilita acoplar períodos de mayor o menor concentración de publicaciones científicas antes y después del punto de corte.

Para describir las publicaciones, se consideró como estudios descriptivos aquellos que solo revisaron la evolución, la tendencia y/o las causas relacionadas con la mortalidad infantil. Los estudios de asociación fueron aquellos que exploraron la relación entre las variables que abordaban aspectos específicos de la mortalidad infantil general o por sus componentes. En la identificación de la estrategia de análisis usada, se consideró el estudio de tendencias, la distribución de frecuencias, la estimación de riesgo, la correlación de Spearman o Pearson y/o la modelación (Poisson, logística) y la comparación entre grupos usando inferencia estadística a través de la prueba *t* de Student.

RESULTADOS

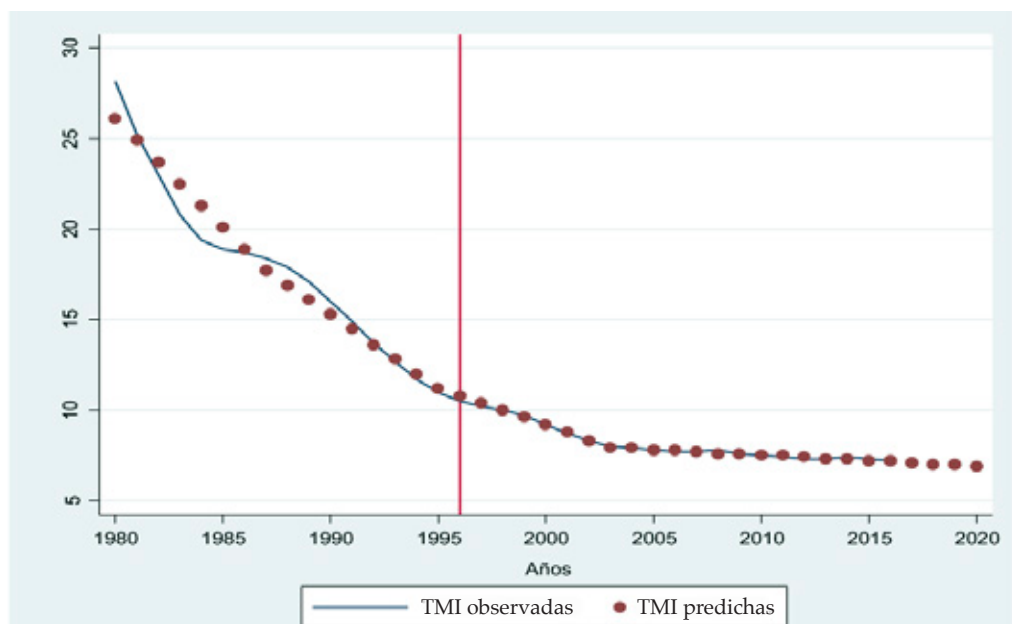
Se observó una reducción de la TMI de 28 ‰ nacidos vivos en 1980 a 7,2 ‰ nacidos vivos en 2016 (-74 %). A su vez, se estableció un punto de corte por medio de MARS en 1996 (Figura 1), que sugiere un cambio en la velocidad de reducción de la TMI a partir de este punto. La ecuación representa las dos regiones de datos y el año de corte:

$$Y = 9,72691 - 0,152248 \times \text{máx}(0, \text{año}-1996) + 0,974091 \times \text{máx}(0, 1996-\text{año}).$$

De la misma manera, a través de esta ecuación se calcularon las tasas predichas hasta 2019. La evaluación de las estimaciones realizadas consideró dos estadísticos: el GCV = 0,97516, lo cual representa una medida de ajuste a los datos, y la penalización debido a la complejidad del modelo por aumento en la varianza (Figura 2).

Con respecto a las publicaciones del período 1980-2019, se registraron 82 artículos relacionados con la mortalidad infantil en Chile. El mayor número ocurrió en la etapa 2000-2009 ($n = 30$), publicados principalmente en la *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, en la *Revista Chilena de Pediatría* y en la *Revista Médica de Chile* (Tabla 1).

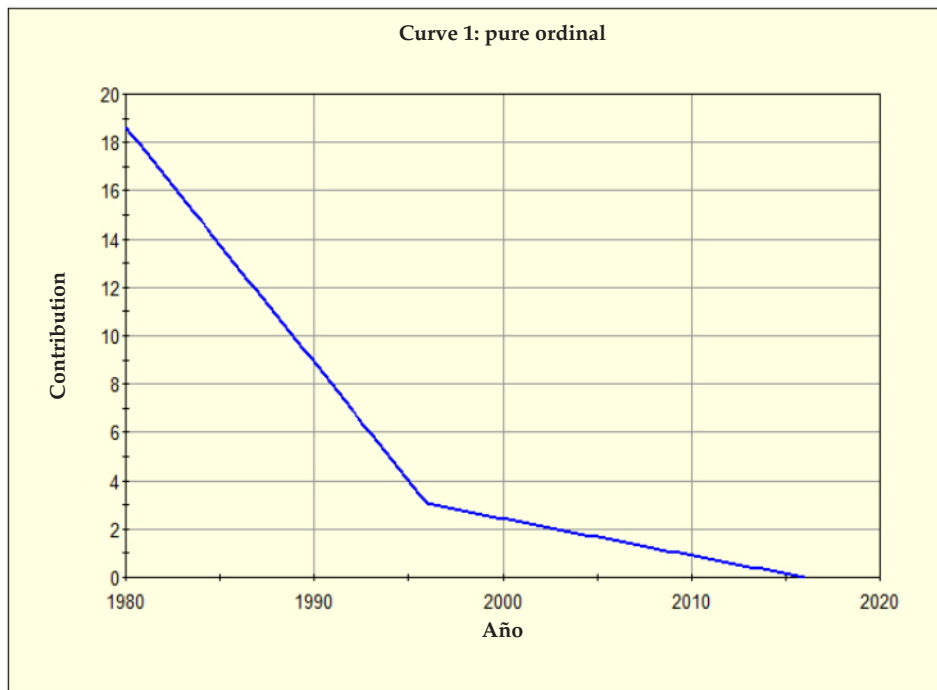
FIGURA 1. Evolución de las tasas de mortalidad infantil observadas y predichas con punto de corte año 1996, determinado a través de regresión lineal multivariable adaptiva



$$Y = 9,72691 - 0,152248 \times \text{máx}(0, \text{año}-1996) + 0,974091 \times \text{máx}(0, 1996-\text{año}).$$

TMI: tasa de mortalidad infantil.

FIGURA 2. Punto de corte calculado sobre la base de las variables año y tasa de mortalidad infantil



$$FB1 = \text{máx}(0, \text{Año} - 1996)$$

$$FB2 = \text{máx}(0, 1996 - \text{Año})$$

$$Y = 9,72691 - 0,152248 \times FB1 + 0,974091 \times FB2$$

$$Y = 9,72691 - 0,152248 \times \text{máx}(0; \text{año} - 1996) + 0,974091 \times \text{máx}(0; 1996 - \text{año})$$

FB: función basal.

TABLA 1. Revista y número de publicaciones sobre mortalidad infantil en Chile y en revistas. Chile, 1980-2019

Revista (N = 23)	Período				TOTAL
	1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2019	
<i>Am J Public Health</i>	1	0	1	0	2
<i>An Pediatr</i>	0	0	1	0	1
<i>Appl Econ</i>	0	1	0	0	1
<i>Bol Epidem Chile</i>	2	0	0	0	2
<i>Rev Panam Salud Publica</i>	3	0	2	3	8
<i>Bol Hosp San Juan de Dios</i>	1	0	0	0	1
<i>Cuad Med Soc (Chile)</i>	0	1	1	0	2
<i>Environ Health Perspect</i>	0	0	1	0	1
<i>J Pediatr</i>	0	0	0	1	1
<i>J Perinat Med</i>	1	0	0	0	1
<i>Medwave</i>	0	0	0	1	1
<i>Papeles de Población</i>	0	0	0	1	1
<i>Pediatría (Santiago)</i>	1	1	0	0	2
<i>Pediatría al Día</i>	0	0	1	0	1
<i>Rev Chil Obst Ginecol</i>	2	3	7	0	12
<i>Rev Chil Pediatr</i>	7	7	8	2	24
<i>Rev Chil Salud Publica</i>	0	0	1	0	1
<i>Rev Med Chile</i>	2	3	5	4	14
<i>Rev Med del Maule</i>	0	0	1	0	1
<i>Rev Chil Enferm Respir</i>	0	2	0	0	2
<i>Rev Hosp Clín U de Chile</i>	0	1	1	0	2
<i>World Development</i>	0	0	0	1	1
Total	20	19	30	13	82

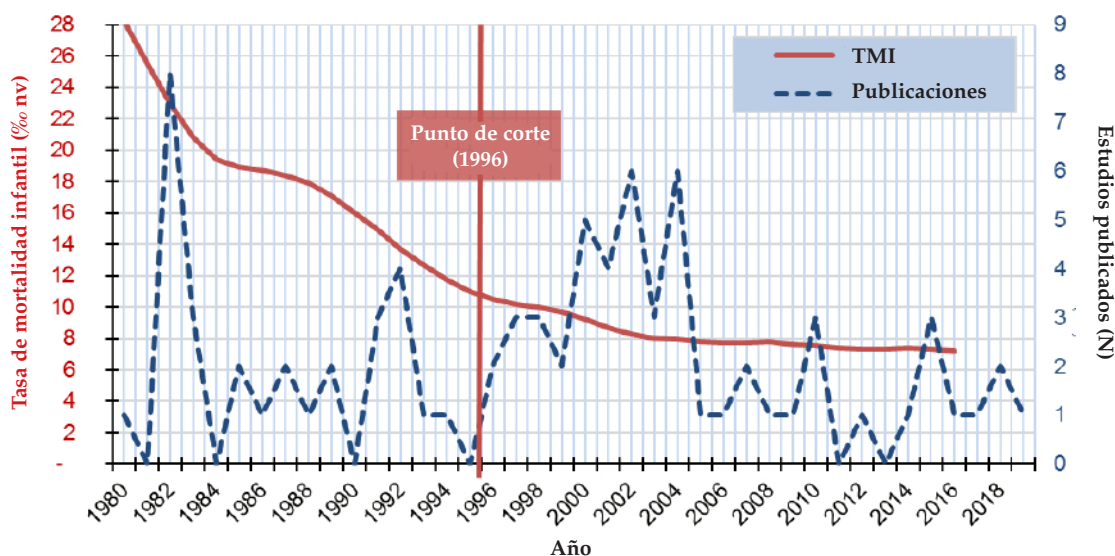
Por otro lado, se observó un incremento de estudios publicados al inicio de los años 80 a la par de una TMI de 28 ‰ nacidos vivos. Posteriormente a este período, el descenso en la velocidad de la tasa fue sostenido. Sin embargo, a partir del punto de corte (1996), se observó un nuevo incremento de estudios publicados que coincide con el cambio en la velocidad de descensos con TMI más bajas (Figura 3). Entre 1980 y 1996 la TMI experimentó un descenso de 28,2 ‰ a 10,5 ‰ nacidos vivos, evidenciando un decrecimiento del 62,8 %. En este mismo período se desarrollaron y publicaron 31 estudios científicos. Entre 1980 y 1983 se publicaron 12 estudios, siendo 1982 el año de mayor productividad con 8 estudios publicados. Entre 1984 y 1996 (este último, año del punto de corte) se publicaron 19 artículos.

Del total de artículos, en 61 (74,4 %) se utilizaron diseños de estudios descriptivos (transversal y ecológicos) y 21 (25,6 %) fueron estudios de asociación (análisis de cohorte, de asociación y espaciales) (Tabla 2). Las principales evaluaciones realizadas en los estudios seleccionados (Tabla 3) muestran que los artículos clasificados como descriptivos realizaron análisis de frecuencia absoluta, de estratificación y de variación (n = 18). En el caso de los artículos de asociación, los análisis fueron principalmente bivariados con el propósito de buscar asociación de factores y usaron correlaciones de Pearson y Spearman, así como análisis de riesgo y regresiones (n = 73). En un tercer grupo de artículos, en el que se utilizó análisis de predicción, se usaron análisis espaciales y económicos y modelos de simulación (n = 3).

TABLA 2. Número de publicaciones según diseños metodológicos de estudios de mortalidad infantil en Chile, 1980-2019

Período	Asociación		Descriptivo		Total	
	N	%	N	%	N	%
1980-1989	0	0,0	20	24,4	20	24,4
1990-1999	5	6,1	14	17,1	19	23,2
2000-2009	11	13,4	19	23,2	30	36,6
2010-2019	5	6,1	8	9,8	13	15,9
Total	21	25,6	61	74,4	82	100

FIGURA 3. Evolución de las tasas de mortalidad infantil, número de publicaciones y punto de corte identificado a través de MARS, 1980-2019



‰ nv: por mil nacidos vivos; TMI: tasa de mortalidad infantil; N: número.

DISCUSIÓN

Este estudio ha permitido determinar el comportamiento de la TMI del período 1980-2016 y las publicaciones asociadas. Como resultado global, se observó una reducción del 74 % de la TMI en el período, a la par de una productividad de publicaciones que hasta 2019 totalizó 82 artículos. Respecto al comportamiento de la TMI, se observó una reducción de la velocidad de descenso a partir del año 1996. En la primera región de datos (1980-1996) se destacó que las enfermedades respiratorias y perinatales fueron modificando su presencia como causa de muerte, con mayor preponderancia causas más difíciles de evitar, como las malformaciones congénitas. De manera similar, un número importante de muertes en menores de 1 año obedecía a causas evitables, por lo que se propuso mantener la focalización de recursos sanitarios orientados a la atención de mujeres embarazadas, recién nacidos y lactantes de mayor riesgo.¹⁶ En el caso chileno, la asociación inversa entre el nivel socioeconómico y la mortalidad infantil se mantuvo hasta la década de los 60. Consolidado el Servicio Nacional de Salud y sus programas materno-infantiles, el nivel económico dejó de ser el factor condicionante de mayor importancia.¹⁷ Precisamente, todos estos antecedentes fueron expuestos en los

artículos publicados en este período utilizando diferentes diseños de estudios. Además de describir la evolución de las TMI, expresaron factores asociados resaltando la mirada de evitabilidad de causas de muerte propuesta por Taucher. Así, la muerte es resultado de múltiples condiciones frente a las que es posible reagrupar las defunciones según grupos de intervenciones para contribuir a su control. Las causas que provocaban más muertes y que podrían evitarse con medidas de fácil aplicación incluyen los accidentes, las neumonías y las enfermedades de la primera infancia. Al mismo tiempo, se proporcionaron orientaciones para el análisis de factores condicionantes en el marco de las políticas de desarrollo, incluidas la mortalidad infantil y otras agrupadas como muertes evitables por medidas mixtas.³

Basándose en la literatura revisada del período 1980-1998, se detectan cambios importantes de las causas de muerte infantil, desde evitables con intervenciones a nivel poblacional hasta causas más difíciles de evitar y que requieren de mayor focalización y políticas públicas dirigidas a grupos vulnerables. Es en este momento cuando la velocidad de descenso de la TMI comienza a desacelerarse. Chile entra al período con una tasa global baja y enfrentará el reto de los ODM con otro perfil epidemiológico y con procesos de desigualdad e inequidades instaladas.

Al comparar Chile con el resto de los países de América del Sur para el año 2003, los artículos científicos reportan una esperanza de vida de 75,6 años y una TMI de 7,8 ‰ nacidos vivos. Al compararlo con países de mayor desarrollo y buenos indicadores de salud, como Canadá, el país muestra una esperanza de vida de 3,4 años menor y registra el doble de mortalidad infantil. Los estudios publicados en el período coinciden en que la medicina chilena ha sido exitosa en los últimos 30 años para disminuir el riesgo de muerte por enfermedades infectocontagiosas y relacionadas con la desnutrición.¹⁸

En la segunda parte de la serie analizada se reporta, al llegar a 2005, que la TMI desciende a 7,5 ‰ nacidos vivos. En este punto, las publicaciones empiezan a desarrollar temáticas relacionadas con los procesos de inequidad y desigualdad, y la relación con determinantes sociales de la salud. Medir las desigualdades socioeconómicas y el riesgo diferencial en la mortalidad infantil a nivel nacional y regional en Chile entre los años 1990 y 2005 se convierte en un reto para proponer nuevas políticas públicas

TABLA 3. Número de publicaciones según estrategias de análisis de los estudios de mortalidad infantil en Chile, 1980-2019

Análisis	Métodos estadísticos	N
Descriptivo	Frecuencia absolutas y relativas	1
	Estratificación	1
	Diferencias	11
	Desviación estándar	4
	Análisis de variación	1
Asociativo	Prueba <i>t</i> de Student	3
	Riesgo atribuible poblacional	6
	Tasa atribuible comunal	1
	Inequidad	1
	Correlación de Spearman	3
	Correlación de Pearson	14
	Prueba de chi-cuadrado	10
	Prueba de Fisher	2
	Prueba U Mann Whitney	1
	Odds ratio	7
	Regresión logística	2
	Regresión lineal	3
	Regresión de Poisson	3
	Series de tiempo	10
	Riesgo relativo	7
	Modelos multiecuaciones y simulación	1
Análisis espacial	1	
Análisis económico	1	

y para el compromiso global de los ODM, cuya implementación se inició en 2000. Una de las metas globales fue reducir en dos terceras partes la TMI entre 1990 y 2015. Aunque Chile entra en este período con tasas cercanas a países de mayor desarrollo, en las comunas se observa una desaceleración. Los estudios publicados hacen referencia a la presencia de grupos con altas desigualdades socioeconómicas. Otros muestran desigualdades en la cobertura de las estadísticas vitales, así como problemas con la mala definición de las causas de muerte. Los expertos advierten que, en hogares con bajo nivel socioeconómico, los recién nacidos tendrían mayor riesgo de morir en los primeros 3 meses de vida. Se sugiere que, para seguir reduciendo la mortalidad infantil, se deben crear políticas públicas focalizadas en poblaciones de riesgo.^{19,20}

Los ODM terminaron de redirigir las estrategias impactando aún más sobre este indicador. La reducción del componente posneonatal ha permitido alcanzar los niveles actuales; no obstante, ha cobrado particular interés la mortalidad neonatal, principal contribuyente del indicador.²¹ Este componente está determinado por diferentes factores de carácter biológico, asistencial y socioeconómico. De la misma manera, son relevantes los factores maternos asociados a la mortalidad neonatal, como la edad, la baja escolaridad y el período intergenésico corto. Entre los factores predictivos más importantes conocidos, se incluyen los partos prematuros, la asfisia y las infecciones como sepsis y neumonía.²²

En conclusión, es importante seguir valorando la TMI como indicador sintético y la contribución de la comunidad científica al desarrollo de investigación en el área. Se identificaron dos regiones en la serie de TMI analizadas. La primera, con estudios que abordan patologías evitables e intervenciones, luego un proceso de enlentecimiento en la velocidad de descenso de la TMI. Posteriormente al punto de corte, los estudios relevan el predominio de enfermedades no evitables, pero, además, enfatizan en los factores relacionados con las condiciones de inequidades y desigualdades.■

REFERENCIAS

- Naciones Unidas. Objetivo 4: Reducir la mortalidad de los niños menores de 5 años. En: Objetivos de Desarrollo del Milenio: Informe 2015. Nueva York: 2015. [Acceso: 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://mdgs.un.org/unsd/mdg/Resources/Static/Products/Progress2015/Spanish2015.pdf>
- World Health Organization. Health in 2015: from MDGs, Millennium Development Goals to SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: WHO Press; 2015.
- Taucher E. Chile: mortalidad desde 1955 a 1975. Tendencias y causas. Santiago de Chile: CELADE; 1978.
- Finkelstein JZ, Duhau M, Abeyá Gilardon E, Ferrario C, et al. Mortalidad infantil en Argentina. 3ª revisión de los criterios de reducibilidad. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(4):352-8.
- Mazzeo V. La mortalidad infantil en Argentina. Análisis de sus cambios y de las diferencias regionales. *Poblac Desarr Argon Caminantes*. 2015; 10:9-20.
- Rubio I, Santoro A, Alberti M, Pizorno E, et al. Mortalidad evitable en pediatría. Un aporte a la planificación de la atención a la salud de los niños. *Rev Méd Urug*. 2007; 23(3):145-52.
- Rojas-Botero ML, Borrero-Ramírez YE, Cáceres-Manrique FDM. Lista de causas de muerte potencialmente evitables en la niñez: una propuesta para Colombia. *Cad Saúde Pública*. 2020; 36(9):e00086519.
- Szot Meza J. Reseña de la salud pública materno-infantil chilena durante los últimos 40 años: 1960-2000. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2002; 67(2):129-35.
- Dipierrri J, Acevedo N, Bronberg R. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Chile: análisis temporal y espacial, 1997-2011. *Rev Panam Salud Publica*. 2015; 38(5):380-7.
- Naciones Unidas, Gobierno de Chile. Objetivos de Desarrollo del Milenio. Cuarto informe del Gobierno de Chile. 2014. [Acceso: 10 de abril de 2020]. Disponible en: http://www.desarrollosocialyfamilia.gob.cl/pdf/upload/Cuarto_Informe_ODM.pdf
- Organización Panamericana de la Salud. Instantáneas. *Rev Panam Salud Publica*. 2007; 21(4):252-3.
- Chile. Ministerio de Salud. Objetivo Estratégico 4, Ciclo Vital. En: Estrategia Nacional de Salud para el cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la década 2011-2020. 2020:157-98. [Acceso: 10 de abril de 2020]. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/c4034eddb96ca6de0400101640159b8.pdf>
- Valls i Sole A. Investigación en Salud Materno-Infantil en España. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72(4):239-42.
- Barría PRM, Vanegas LJ. Aproximaciones metodológicas al estudio de la mortalidad infantil en Chile. *Rev Chil Pediatr*. 2012; 83(1):33-41.
- Vanegas J, Vásquez F. Multivariate Adaptive Regression Splines (MARS), una alternativa para el análisis de series de tiempo. *Gac Sanit*. 2017; 31(3):235-7.
- Szot MJ. Mortalidad Infantil en Chile: 1989-1998. *Rev Chil Pediatr*. 2002; 73(2):164-8.
- Kaempffer RA, Medina LE. Análisis de la mortalidad infantil y factores condicionantes: Chile 1998. *Rev Chil Pediatr*. 2000; 71(5):405-12.
- Medina LE, Kaempffer RA. Tendencias y características de la mortalidad chilena 1970-2003. *Rev Med Chile*. 2007; 135(2):240-50.
- Alarcón Villalobos A. Mortalidad infantil en poblaciónm. *Cuad Méd Soc (Santiago de Chile)*. 2004; 44(3):179-88.
- Hertel-Fernández A, Giusti A, Soetlo J. The Chilean infant mortality decline: improvement for whom? Socioeconomic and geographic inequalities in infant mortality 1990-2005. *Bull World Health Organ*. 2007; 85(10):798-804.
- Onambele L, San Martín-Rodríguez L, Niu H, Alvarez-Alvarez I, et al. Mortalidad infantil en la Unión Europea: análisis de tendencias en el período 1994-2015. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 91(4):219-27.
- Morales A, Landerretche O, Martínez A. Mortalidad Infantil en Chile: Un indicador de desigualdad del sistema de salud. *TIPS*. 2015; 20:1-16.

Evolution of infant mortality in Chile and how it has been reflected in scientific publications between 1980 and 2019

Jairo Vanegas López, Ph.D.^a, Fabián Vásquez Vergara, Ph.D.^b and R. Mauricio Barría, Ph.D.^c

ABSTRACT

Introduction. One of the Millennium Development Goals is to reduce the child mortality rate (CMR), an indicator still present in the Sustainable Development Goals (2015-2030). At the same time, scientific investigations and reports were necessary to assess the behavior of the infant mortality rate (IMR) and the effectiveness of interventions to approach it.

Objective. To describe IMR behavior in Chile and how it has been reflected in the scientific publications made in the 1980-2019 period.

Material and methods. Implementation of the multivariate adaptive regression spline (MARS) method in relation to IMR between 1980 and 2016, and search for related articles published between 1980 and 2019 in SciELO, Lilacs, PubMed, Cochrane Library, and Embase. The analysis included IMR behavior and its reflection in the publications made in that period.

Results. IMR decreased from 28 % to 7.2 % per 1000 live births between 1980 and 2016 (-74 %) and 82 publications were identified in this period. Two types of studies about IMR were reported as of the cutoff point of 1996. In the first period, studies focused on preventable diseases and interventions, while IMR showed a slowing down in its reduction. After the cutoff point, studies focused on non-preventable diseases and factors related to inequalities and inequities.

Conclusions. IMR prevails as a synthetic indicator of health conditions. Changes in its evolution and causes have been reflected in publications, which have shifted their focus and areas of interest in accordance with the changes in this indicator.

Keywords: *infant mortality, epidemiological studies, scientific and technical publications, regression analysis.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.339>

To cite: Vanegas López J, Vásquez Vergara F, Barría RM. Evolution of infant mortality in Chile and how it has been reflected in scientific publications between 1980 and 2019. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):339-345.

- a. School of Obstetrics, School of Medical Sciences, Universidad de Santiago de Chile, Santiago, Chile.
- b. School of Health Sciences, Universidad Católica Silva Henríquez, Santiago, Chile.
- c. School of Medicine, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

E-mail address:
R. Mauricio Barría, Ph.D.:
rbarria@uach.cl

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 12-21-2020
Accepted: 5-5-2021

INTRODUCTION

The Millennium Development Goals (MDGs) proposed different goals for 2015, including the reduction of the child mortality rate by two thirds between 1990 and 2015. This international initiative set the stage for the development of social public policies. Public health, with its multidisciplinary nature, together with political epidemiology became tools that helped to enlarge the scientific knowledge in the setting of these proposals.¹

Between 2014 and 2015, the Sustainable Development Goals (SDGs) were proposed as part of a new agenda establishing new goals for 2030. It comprises 17 goals, including SDG 3 in relation to health and well-being. Regarding child mortality, the goal for 2030 was to reduce global neonatal mortality to 12 per 1000 live births and under-five mortality to 25 per 1000 live births.²

In this context, it is not possible to analyze the reduction in infant mortality without referring to the ground-breaking and critical work by Erica Taucher based on the concept and classification of avoidable mortality. Although death is an unavoidable event, based on this approach, some causes are preventable and it is possible to assess their relation to socioeconomic conditions, as reflected in the differences observed in socioeconomic level and mortality causes among countries and regions. This way, the analysis of causes of death becomes a tool to both plan interventions and assess them, and is an essential resource for the management of public policies.³ Such proposal has served as the basis for planning actions aimed

at reducing infant mortality in different Latin American countries, including Argentina,^{4,5} Uruguay,⁶ and Colombia,⁷ among others.

Chile started working with the MDGs with a low infant mortality rate (IMR). It is worth noting that, between 1980 and 1990, the reduction slowed down due to the decrease in financial resources assigned to the public health sector.⁸ Between 1990 and 2011, the IMR decreased by 51.8 %, from 16 to 7.66 per 1000 live births. During 2011, 70 % of deaths among infants younger than 1 year occurred in the neonatal period, linked to a very low birth weight and congenital and chromosomal anomalies. It has been stated that the target established by the MDGs for 2015 was difficult to achieve because almost half of infant mortality cases were related to extreme prematurity and 35 %, to congenital malformations and chromosomal abnormalities.^{9,10}

The current strategy in relation to mother and child health considers a life cycle approach, the establishment of multidisciplinary health care teams, research actions taken together with public health services and universities, and the assessment of programs and instruments. The foregoing is complemented by an ongoing improvement in the quality and reliability of epidemiological data.^{11,12}

For this reason, health plans should be based on epidemiological, clinical or experimental good-quality research. Without such scientific support, any plan or intervention would be both ineffective and inefficient and would have an impact on the sector's financial resources. Mother and child health plans are based on good-quality investigations, which are not always conducted in the country. Although this may be sufficient in many cases, in others, the particular characteristics of health determinants make it necessary to be based on a specific reality.¹³

Years back, the behavior of the IMR in Chile and the publications related to this indicator were analyzed, and, at that time, the use of time series analysis strategies through non-linear models was discussed.¹⁴ Based on this, the objective of this study was to describe the behavior of the IMR and related published studies in the 1980-2019 period.

MATERIAL AND METHODS

This was a time series study about the IMR in the 1980-2016 period based on data available as of 2020 provided by the Health Statistics and Information Department (Dirección de Estadística

e Información en Salud, DEIS) of the Ministry of Health of Chile. At the same time, publications about infant mortality in Chile made in the 1980-2019 period were analyzed.

To identify the studies published about infant mortality in Chile, a search was done in the following databases: SciELO, Lilacs, PubMed, Cochrane Library, and Embase. Terms were looked for using thesauruses, such as the Medical Subject Headings (MeSH) of the National Library of Medicine and Health Sciences Descriptors (Descriptores en Ciencias de la Salud, DeCS), developed by BIREME. However, no descriptors for more specific concepts were found. Therefore, the search strategy was extended to include the terms "mortality" AND "infant" AND "Chile," with the following unique selection criteria: 1980-2019 period; Chilean infant mortality studies (children younger than 1 year); and in English, Portuguese or Spanish language. Then, each study was analyzed and classified by journal, study design, variables, and statistics used. The review was conducted by an investigator based on the search and selection developed in advance by researchers that belonged to the same team.¹⁴

The 1980-2016 time series of the IMR was analyzed using the multivariate adaptive regression spline (MARS) method, a technique recommended for this type of data.¹⁵ This is a non-linear regression model based on spline basis function, a generalization of recursive partitioning regression, which divides the space of the predictor variable into different sub-regions and attempts a local approximation in each of them. The complexity of the resulting model is controlled by the maximum number of regions (Mmax) into which the input space is divided. The model selection is based on generalized cross-validation (GCV) criteria, a measure of data adjustment. The model is validated with the information from the year following the year of the generated model. That is to say, if the model was generated for 2006 with data from the series for the 1980-2005 period, the predictive power was assessed based on data from the following year, thus achieving data independence. From the series of 37 data, the last 3 years were subtracted to establish a training sample and a validation sample; the latter was made up of observed and predicted values. The assumption is that these values are as similar as possible, i.e., acceptable estimates. Lastly, the MARS generates cutoff points (knots) for the variables; in this case, year and IMR. The knot is represented between 2 basis

functions, which indicates the end of a region and the beginning of another region, thus allowing to identify relevant changes in the time series. This then allows to connect periods of higher or lower concentration of scientific publications before and after the cutoff point.

For publication description, descriptive studies were defined as those that only reviewed the evolution, trend and/or causes related to infant mortality. Association studies were defined as those that explored the relation among the variables that addressed specific aspects of infant mortality in general or by component. The identification of the analysis strategy used took into account the study of trends, frequency distribution, risk estimation, Spearman's or Pearson's correlation and/or modeling (Poisson, logistic), and the comparison between groups using statistical inference based on Student's *t* test.

RESULTS

IMR decreased from 28 per 1000 live births in 1980 to 7.2 per 1000 live births in 2016 (-74 %). In turn, 1996 was established as a cutoff point (Figure 1) using the MARS method, suggesting

a change in the reduction rate of IMR as of this point. The equation accounts for both data regions and the cutoff year:

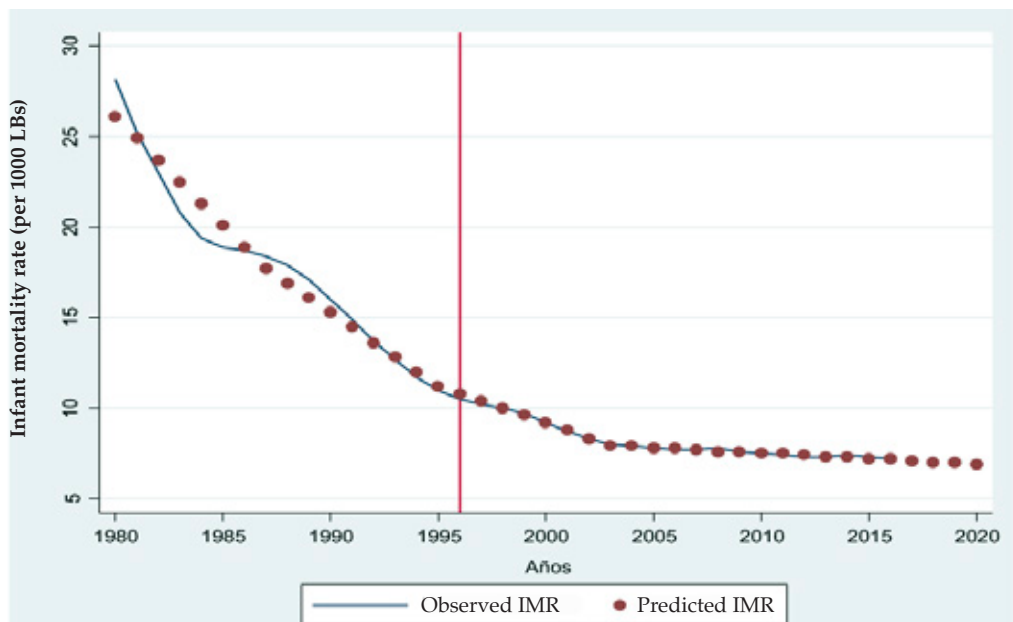
$$Y = 9.72691 - 0.152248 \times \max(0, \text{year}-1996) + 0.974091 \times \max(0, 1996-\text{year}).$$

In the same manner, based on this equation, predicted rates were estimated until 2019. The assessment of estimations considered 2 statistics: GCV = 0.97516, which accounts for a measure of data adjustment, and the penalty due to the model complexity resulting from an increase in variance (Figure 2).

In relation to publications made in the 1980-2019 period, 82 articles related to infant mortality in Chile were registered. The highest number of articles was published in the 2000-2009 period (n = 30), mostly in *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, *Revista Chilena de Pediatría*, and *Revista Médica de Chile* (Table 1).

In addition, the number of publications increased in the early 1980s along an IMR of 28 per 1000 live births. After this period, the decline in the rate was sustained. However, as of the cutoff point (1996), a new increase in published studies was observed, coincident with the change in the rate of reduction and a lower

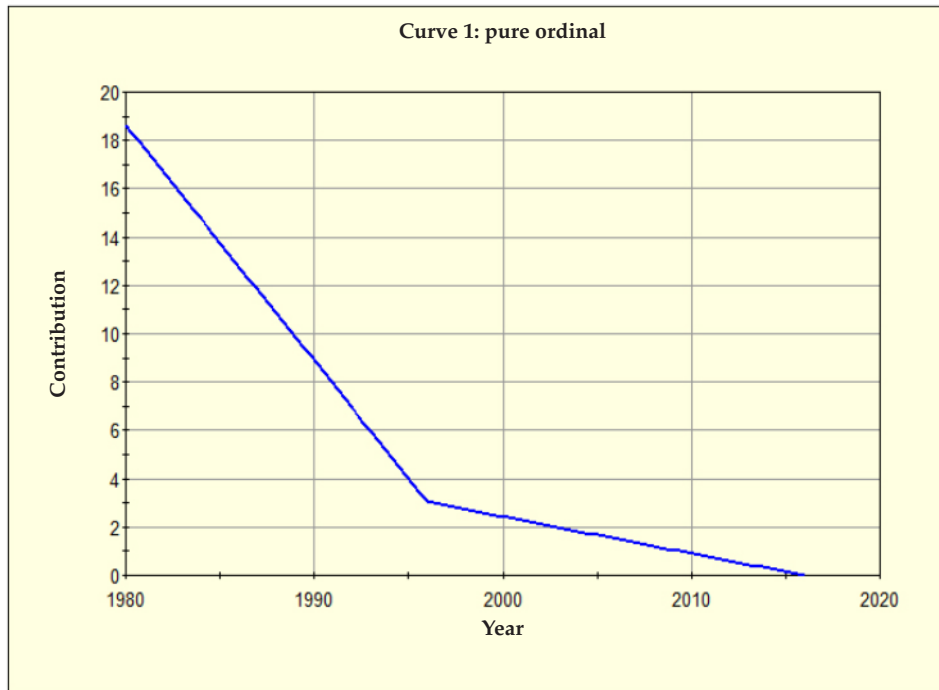
FIGURE 1. Evolution of observed and predicted infant mortality rates with a cutoff point at 1996, based on a multivariate adaptive regression spline method



$$Y = 9.72691 - 0.152248 \times \max(0, \text{year}-1996) + 0.974091 \times \max(0, 1996-\text{year}).$$

IMR: infant mortality rate.

FIGURE 2. Cutoff point estimated based on the year and infant mortality rate variables



BF1 = max (0, year-1996)

BF2 = max (0, 1996-year)

$$Y = 9.72691 - 0.152248 \times \text{BF1} + 0.974091 \times \text{BF2}$$

$$Y = 9.72691 - 0.152248 \times \max (0, \text{year}-1996) + 0.974091 \times \max (0, 1996-\text{year})$$

BF: basis function.

TABLE 1. Number of publications about infant mortality in Chile and journals. Chile, 1980-2019

Journal (N = 23)	Period				Total
	1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2019	
<i>Am J Public Health</i>	1	0	1	0	2
<i>An Pediatr</i>	0	0	1	0	1
<i>Appl Econ</i>	0	1	0	0	1
<i>Bol Epidem Chile</i>	2	0	0	0	2
<i>Rev Panam Salud Publica</i>	3	0	2	3	8
<i>Bol Hosp San Juan de Dios</i>	1	0	0	0	1
<i>Cuad Med Soc (Chile)</i>	0	1	1	0	2
<i>Environ Health Perspect</i>	0	0	1	0	1
<i>J Pediatr</i>	0	0	0	1	1
<i>J Perinat Med</i>	1	0	0	0	1
<i>Medwave</i>	0	0	0	1	1
<i>Papeles de Población</i>	0	0	0	1	1
<i>Pediatría (Santiago)</i>	1	1	0	0	2
<i>Pediatría al Día</i>	0	0	1	0	1
<i>Rev Chil Obst Ginecol</i>	2	3	7	0	12
<i>Rev Chil Pediatr</i>	7	7	8	2	24
<i>Rev Chil Salud Publica</i>	0	0	1	0	1
<i>Rev Med Chile</i>	2	3	5	4	14
<i>Rev Med del Maule</i>	0	0	1	0	1
<i>Rev Chil Enferm Respir</i>	0	2	0	0	2
<i>Rev Hosp Clín U de Chile</i>	0	1	1	0	2
<i>World Development</i>	0	0	0	1	1
Total	20	19	30	13	82

IMR (Figure 3). Between 1980 and 1996, the IMR decreased from 28.2 to 10.5 per 1000 live births, showing a reduction of 62.8 %. In the same period, 31 scientific studies were developed and published. Between 1980 and 1983, 12 studies were published; 1982 was the year with the greatest production: 8 published studies. Between 1984 and 1996 (the latter was the cutoff year), 19 articles were published. Out of all studies, 61 (74.4 %) implemented a descriptive design (cross-sectional and ecological) and 21 (25.6 %) corresponded to association studies (cohort, association, and spatial analyses) (Table 2). The main assessments conducted in selected studies (Table 3) showed that those classified as descriptive included absolute frequency, stratification, and variation analyses (n = 18). In the case of association studies, analyses were mainly bivariate in order to look for factor

association, and Pearson’s and Spearman’s correlation and risk and regression analyses were used (n = 73). A third group of studies, which implemented prediction analysis, used spatial and economic analyses and simulation models (n = 3).

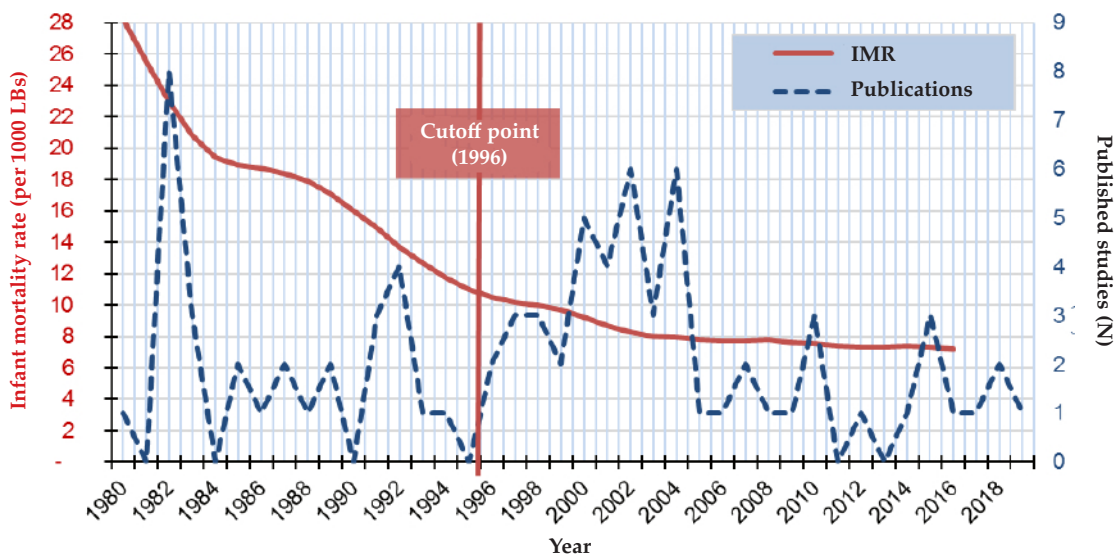
DISCUSSION

This study has allowed to establish the behavior of the IMR in the 1980-2016 period and associated publications. As an overall outcome, IMR decreased by 74 % in the study period, along a total publication production of 82 articles until 2019. In relation to IMR behavior, the reduction rate slowed down as of 1996. In relation to the first data region (1980-1996), it is worth noting that respiratory and perinatal diseases changed their presence as cause of death, with prevalent causes that were harder to prevent, such as

TABLE 2. Number of publications by methodological design used in infant mortality studies conducted in Chile, 1980-2019

Period	Association		Descriptive		Total	
	N	%	N	%	N	%
1980-1989	0	0.0	20	24.4	20	24.4
1990-1999	5	6.1	14	17.1	19	23.2
2000-2009	11	13.4	19	23.2	30	36.6
2010-2019	5	6.1	8	9.8	13	15.9
Total	21	25.6	61	74.4	82	100

FIGURE 3. Evolution of infant mortality rates, number of publications, and cutoff point identified through the MARS method, 1980-2019



LBs: live births; IMR: infant mortality rate; N: number.

congenital malformations. Similarly, an important number of deaths in infants younger than 1 year were preventable, so it was proposed to maintain the focus on health resources targeted at the care of pregnant women, newborns, and infants at high risk.¹⁶ In Chile, the reverse association between socioeconomic level and infant mortality remained consistent until the 1960s. Once the National Health Service and mother and child programs were established, the economic level stopped being the most relevant determining factor.¹⁷ Precisely, such background was evidenced in the articles published in this period, which used different study designs. In addition to describing the evolution of IMR, these studies expressed associated factors and highlighted the focus on preventable causes of death proposed by Taucher. Thus, death results from multiple conditions, and deaths may be regrouped based on intervention clusters to help with their control. The causes leading to a higher number of deaths and that could be prevented with easily applicable measures included accidents, pneumonia, and early childhood diseases. At the same time, guidance on the analysis of determining factors was provided in the framework of development policies, including infant mortality and other policies grouped as preventable deaths due to mixed measures.³

TABLE 3. Number of publications by analysis strategy used in infant mortality studies conducted in Chile, 1980-2019

Analysis	Statistical methods	N
Descriptive	Absolute and relative frequencies	1
	Stratification	1
	Differences	11
	Standard deviation	4
	Analysis of variation	1
Associative	Student's t test	3
	Population attributable risk	6
	Commune attributable rate	1
	Inequality	1
	Spearman's correlation	3
	Pearson's correlation	14
	χ^2 test	10
	Fisher's test	2
	Mann-Whitney U test	1
	Odds ratio	7
	Logistic regression	2
	Linear regression	3
	Poisson regression	3
	Time series	10
	Relative risk	7
Multiple-equation models and simulation	1	
Spatial analysis	1	
Economic analysis	1	

According to the bibliography reviewed in the 1980-1998 period, major changes in the causes of infant death were detected, from causes that could be prevented with interventions at the level of the population to harder to prevent causes requiring a greater focus and public policies targeted at vulnerable groups. At this time, the rate of reduction in IMR started to slow down. Chile started this period with a low overall rate and faces the challenge proposed by the MDGs with a different epidemiological profile and established inequality and inequity processes.

When comparing Chile to the rest of the countries in South America in 2003, scientific articles reported a life expectancy of 75.6 years and an IMR of 7.8 per 1000 live births. When compared to more developed countries with adequate health indicators, like Canada, Chile's life expectancy is 3.4 years shorter and IMR, two times higher. Studies published in this period agree that, in the past 30 years, Chilean medicine has successfully reduced the risk of death due to infectious and malnutrition-related diseases.¹⁸

In the second part of the series reported here, by 2005, IMR decreased to 7.5 per 1000 live births. At this point, publications started focusing on topics related to inequality and inequity processes, and the relation with social determinants of health. Measuring socioeconomic inequalities and the differential risk in infant mortality at a national and regional level in Chile between 1990 and 2005 is a challenge for the proposal of new public policies and the overall commitment with MDGs, which were first implemented in 2000. One of the global goals was to reduce the child mortality rate by two thirds between 1990 and 2015. Although Chile started this period with rates close to those observed in more developed countries, a slowing down was observed at a commune level. Published studies refer to the presence of groups with high socioeconomic inequalities. Others evidence inequalities in vital statistics coverage, as well as problems with the misdefinition of causes of death. Experts have warned that, in households with a low socioeconomic level, newborns may have a higher risk for death in the first 3 months of life. It has been suggested that, to continue reducing infant mortality, public policies focused on populations at risk are required.^{19,20}

The MDGs finally redirected strategies, which had an even bigger impact on this indicator. The reduction in the post-neonatal component has allowed to achieve the current levels; however,

neonatal mortality, the main component of this indicator, has gained special interest.²¹ This component is determined by different biological, health care, and socioeconomic factors. Likewise, maternal factors associated with neonatal mortality, such as age, a low level of education, and a short birth interval, are relevant. The most important known predictors include preterm births, asphyxia, and infections, like sepsis and pneumonia.²²

To conclude, it is important to continue assessing the IMR as a synthetic indicator and the contributions made by the scientific community to developments in this field. Two regions were identified in the IMR series analyzed. The first one, with studies that addressed preventable diseases and interventions; afterwards, a slowing down process in the reduction rate of IMR. After the cutoff point, studies evidenced the prevalence of non-preventable diseases, but also emphasized the factors related to inequalities and inequities.

REFERENCES

1. Naciones Unidas. Objetivo 4: Reducir la mortalidad de los niños menores de 5 años. In: *Objetivos de Desarrollo del Milenio: Informe 2015*. Nueva York: 2015. [Accessed on: March 30th, 2020]. Available at: <http://mdgs.un.org/unsd/mdg/Resources/Static/Products/Progress2015/Spanish2015.pdf>
2. World Health Organization. *Health in 2015: from MDGs, Millennium Development Goals to SDGs, Sustainable Development Goals*. Geneva: WHO Press; 2015.
3. Taucher E. Chile: mortalidad desde 1955 a 1975. Tendencias y causas. Santiago de Chile: CELADE; 1978.
4. Finkelstein JZ, Duhau M, Abeyá Gilardon E, Ferrario C, et al. Mortalidad infantil en Argentina. 3ª revisión de los criterios de reducibilidad. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(4):352-8.
5. Mazzeo V. La mortalidad infantil en Argentina. Análisis de sus cambios y de las diferencias regionales. *Poblac Desarr Argon Caminantes*. 2015; 10:9-20.
6. Rubio I, Santoro A, Alberti M, Pizorno E, et al. Mortalidad evitable en pediatría. Un aporte a la planificación de la atención a la salud de los niños. *Rev Méd Urug*. 2007; 23(3):145-52.
7. Rojas-Botero ML, Borrero-Ramírez YE, Cáceres-Manrique FDM. Lista de causas de muerte potencialmente evitables en la niñez: una propuesta para Colombia. *Cad Saúde Pública*. 2020; 36(9):e00086519.
8. Szot Meza J. Reseña de la salud pública materno-infantil chilena durante los últimos 40 años: 1960-2000. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2002; 67(2):129-35.
9. Dipierri J, Acevedo N, Bronberg R. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Chile: análisis temporal y espacial, 1997-2011. *Rev Panam Salud Publica*. 2015; 38(5):380-7.
10. Naciones Unidas, Gobierno de Chile. *Objetivos de Desarrollo del Milenio. Cuarto informe del Gobierno de Chile*. 2014. [Accessed on: April 10th, 2020]. Available at: http://www.desarrollosocialyfamilia.gob.cl/pdf/upload/Cuarto_Informe_ODM.pdf
11. Organización Panamericana de la Salud. Instantáneas. *Rev Panam Salud Publica*. 2007; 21(4):252-3.
12. Chile. Ministerio de Salud. Objetivo Estratégico 4, Ciclo Vital. In: *Estrategia Nacional de Salud para el cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la década 2011-2020*. 2020:157-98. [Accessed on: April 10th, 2020]. Available at: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/c4034eddb96ca6de0400101640159b8.pdf>
13. Valls i Sole A. Investigación en Salud Materno-Infantil en España. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72(4):239-42.
14. Barría RM, Vanegas J. Aproximaciones metodológicas al estudio de la mortalidad infantil en Chile. *Rev Chil Pediatr*. 2012; 83(1):33-41.
15. Vanegas J, Vásquez F. Multivariate Adaptive Regression Splines (MARS), una alternativa para el análisis de series de tiempo. *Gac Sanit*. 2017; 31(3):235-7.
16. Szot MJ. Mortalidad Infantil en Chile: 1989-1998. *Rev Chil Pediatr*. 2002; 73(2):164-8.
17. Kaempffer RA, Medina LE. Análisis de la mortalidad infantil y factores condicionantes: Chile 1998. *Rev Chil Pediatr*. 2000; 71(5):405-12.
18. Medina LE, Kaempffer RA. Tendencias y características de la mortalidad chilena 1970-2003. *Rev Med Chile*. 2007; 135(2):240-50.
19. Alarcón Villalobos A. Mortalidad infantil en población mapuche. *Cuad Méd Soc (Santiago de Chile)*. 2004; 44(3):179-88.
20. Hertel-Fernández A, Giusti A, Soetlo J. The Chilean infant mortality decline: improvement for whom? Socioeconomic and geographic inequalities in infant mortality 1990-2005. *Bull World Health Organ*. 2007; 85(10):798-804.
21. Onambele L, San Martín-Rodríguez L, Niu H, Álvarez-Alvarez I, et al. Mortalidad infantil en la Unión Europea: análisis de tendencias en el período 1994-2015. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 91(4):219-27.
22. Morales A, Landerretche O, Martínez A. Mortalidad Infantil en Chile: Un indicador de desigualdad del sistema de salud. *TIPS*. 2015; 20:1-16.

Síndrome de McCune-Albright, una forma poco frecuente de pubertad precoz: diagnóstico, tratamiento y evolución

McCune-Albright syndrome, a rare form of precocious puberty: Diagnosis, treatment, and follow-up

Dra. Mirta Gryngarten^a, Dra. Haydeé Comar^b, Dra. Andrea Arcari^a,
Dra. Elisabeth Boulgourdjian^a y Dra. María E. Escobar^a

Colaborador: Dr. Horacio Domené^c

RESUMEN

Introducción. El síndrome de McCune-Albright (SMA) es un trastorno genético caracterizado por displasia ósea fibrosa, manchas cutáneas color “café con leche” e hiperfunción autónoma de uno o varios órganos endocrinos. El SMA es producido por mutaciones activadoras del gen *GNAS1*. La endocrinopatía más frecuente es la gonadal, que se manifiesta como pubertad precoz periférica.

Objetivo. Describir las características clínicas y los estudios de laboratorio e imágenes en el momento del diagnóstico y a lo largo de la evolución de la enfermedad, con énfasis en la tríada clásica del síndrome.

Población y métodos. Estudio clínico observacional, descriptivo, retrospectivo de las historias clínicas de pacientes con SMA de la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez desde 1974 hasta 2019.

Resultados. Se presentan 12 niñas. Todas tuvieron pubertad precoz periférica (PPP) secundaria a quistes ováricos funcionantes. La edad de presentación fue temprana ($2,6 \pm 1,3$ años). Los niveles de gonadotropinas estuvieron suprimidos o en rango prepuberal con niveles de estradiol generalmente elevados. Diez niñas tuvieron manchas “café con leche” desde el nacimiento. Durante la evolución se detectó displasia fibrosa poliostótica en todas las pacientes. Los tratamientos utilizados para disminuir la recurrencia de los quistes ováricos y los efectos del hiperestrogenismo mostraron diferente eficacia.

Conclusiones. En esta serie, la aparición de PPP contribuyó al diagnóstico temprano del SMA y fue de difícil tratamiento. En la evolución persistió la hiperfunción gonadal y empeoraron las lesiones óseas.

Palabras clave: síndrome de McCune-Albright, pubertad precoz, displasia fibrosa ósea.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e420>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e420>

- Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá (CEDIE) CONICET-FEI. División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Centro Pediátrico Melipal (CPM), San Carlos de Bariloche, Argentina.
- Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergadá” (CEDIE).

Correspondencia:

Dra. Haydeé Comar:
haydeecomar@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 1-12-2020

Aceptado: 12-4-2021

Siglas y abreviaturas

DOF: displasia ósea fibrosa.

E₂: estradiol.

FSH: hormona folículo estimulante.

GH: hormona de crecimiento.

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas.

IFMA: método inmunofluorométrico.

LH: hormona luteinizante.

PP: pubertad precoz.

PPC: pubertad precoz central.

PPP: pubertad precoz periférica

RIA: radioinmunoensayo.

SMA: síndrome de McCune-Albright.

TMP: talla media parental.

INTRODUCCIÓN

Se considera pubertad precoz en la niña al comienzo del desarrollo puberal antes de los 8 años.¹ Se distinguen dos tipos de pubertad precoz (PP) de acuerdo al mecanismo que la origina: pubertad precoz central (PPC) cuando se produce por activación prematura del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (HHG) y pubertad precoz periférica (PPP) cuando el desarrollo precoz se debe a una actividad gonadal autónoma. Una de las etiologías de la PPP es el síndrome de McCune-Albright (SMA), que se acompaña de afectaciones de una variedad de órganos y sistemas.

El SMA fue descrito originalmente en 1936 por Donovan McCune² y en 1937 por Fuller Albright.³ La asociación de pubertad precoz, displasia ósea fibrosa (DOF) y manchas cutáneas color “café con leche” es lo que se conoce actualmente como la tríada característica

Cómo citar: Gryngarten M, Comar H, Arcari A, Boulgourdjian E, Escobar ME. Síndrome de McCune-Albright, una forma poco frecuente de pubertad precoz: diagnóstico, tratamiento y evolución. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e420-e427.

del SMA.⁴⁻⁶ Este cuadro puede asociarse con diversas endocrinopatías y con compromiso de otros órganos.⁶⁻⁸ Su prevalencia es de 1/100 000 a 1/1 000 000 en la población general.⁴ Es un trastorno esporádico por mutación postcigótica activante del gen *GNAS1* que codifica para la subunidad α de la proteína G estimuladora ($G_s\alpha$), induciendo la activación constitutiva de la adenil-ciclasa con producción irrestricta y acumulación intracelular de AMPc, hiperplasia y secreción descontrolada del producto celular.^{9,10}

La endocrinopatía más frecuente es la gonadal, que se manifiesta como PPP. Aunque niñas y niños pueden verse afectados, se ha informado una prevalencia significativamente mayor en las niñas, con una relación 9:1.¹¹⁻¹⁴ La activación autónoma del ovario conduce al desarrollo intermitente de quistes foliculares, que producen niveles variables de estradiol con signos clínicos de hiperestrogenismo. Algunas niñas pueden desarrollar secundariamente PPC.

Se han utilizado distintos tratamientos para el SMA, dirigidos a disminuir la recurrencia de los quistes ováricos, a contrarrestar las manifestaciones del exceso de estrógenos y a detener la progresión de las lesiones óseas.¹³

El objetivo del presente trabajo fue describir las características clínicas y estudios complementarios en una cohorte de niñas con SMA, la eficacia de los distintos tratamientos implementados y la evolución de las pacientes a largo plazo.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio clínico observacional, descriptivo, retrospectivo realizado en la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG). Se analizaron las historias clínicas de niñas con SMA atendidas entre los años 1974 y 2019, en el momento del diagnóstico y a lo largo de la evolución hasta la adolescencia. Criterios de inclusión: SMA con la tríada PPP, manchas cutáneas café con leche y DOF o SMA con solo dos manifestaciones. Criterios de exclusión: niñas con quistes ováricos recurrentes, sin otros componentes del síndrome.

Se analizaron edad de aparición del primer signo puberal, sangrado vaginal (SV), manchas color café con leche, antropometría, edad de menarca, alteraciones menstruales, alteraciones óseas y talla final en relación con talla media parental (TMP). Los estudios de laboratorio, estradiol (E_2), FSH y LH basales y bajo estímulo con GnRH se efectuaron por RIA hasta el año

1994 y posteriormente por IFMA. Se consideró puberal un valor de E_2 sérico igual o mayor a 14 pg/ml,¹⁵ con ambos métodos.¹⁶ Las gonadotrofinas evaluadas por RIA o por IFMA se consideraron inhibidas cuando los valores basales y/o los de respuesta al estímulo con GnRH fueron < a 2 desviaciones estándares (DE) de los valores prepuberales normales para el ensayo utilizado.^{17,18}

El análisis molecular para detectar la mutación del gen *GNAS1* se efectuó en ADN de sangre periférica y en tejidos con el método de amplificación alelo específica (PCR-AE).¹⁹

Se realizaron estudios por imágenes: ecografía pelviana, radiografía para edad ósea (EO), centellograma óseo, otros (radiografías óseas, TAC, RMN) según la clínica.

Los resultados se expresan en media y DE o mediana (M_e) y rango. Se utilizó la prueba de Wilcoxon para muestras apareadas para evaluar los resultados del tratamiento. Para unificar los datos auxológicos, se convirtieron a *score* de DE (SDE), usando las tablas de referencia argentinas de Lejarraga y col.²⁰

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación (dictamen N.º CEI: 14.48) y por el Comité de Docencia e Investigación del HNRG. Se cumplieron las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y la Ley 3301/09 sobre Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

RESULTADOS

Diez pacientes presentaron la tríada característica del SMA, y dos presentaron SMA con dos manifestaciones (*Tabla 1*).

Diagnóstico y tratamiento

En todas las pacientes, la primera manifestación de la enfermedad fue pubertad precoz con una edad de comienzo (media \pm DE)

TABLA 1. Manifestaciones clínicas

Manifestaciones clínicas	n : 12
Displasia ósea fibrosa	12
Pubertad precoz	12
Manchas "café con leche"	10
Hipertiroidismo	2
Hipersomatotrofinemia	2
Hiperprolactinemia	2

de $1,8 \pm 1,3$ años. La edad cronológica (EC) al diagnóstico fue de $2,3 \pm 1,3$ años, y la edad ósea (EO) de $3,7 \pm 1,6$ años. La EO estuvo adelantada en 6 niñas, mientras que en las restantes fue acorde a su EC. El primer signo fue desarrollo mamario (telarca) y sangrado vaginal en forma simultánea en 9/12 pacientes (Tabla 2). En 8/12 pacientes se observaron quistes ováricos unilaterales con diámetros entre 29 y 53 mm. Los niveles de E_2 y gonadotrofinas se muestran en la Tabla 3. Los valores de E_2 sérico oscilaron entre no detectables (<10 pg/ml) y 90 pg/ml. En 3 pacientes, en las que no se detectaron quistes ováricos en la ecografía, se observaron, sin embargo, niveles elevados de E_2 . En 9 niñas

se efectuó determinación de gonadotrofinas séricas bajo estímulo con GnRH y la respuesta fue prepuberal o inhibida, mientras que en 3 solo pudieron determinarse los niveles basales, que se encontraron inhibidos, confirmando el diagnóstico de PPP. El análisis molecular pudo realizarse en 6 pacientes en sangre periférica y se detectó la mutación en 2 que presentaban la tríada clásica. En 1 de ellas se obtuvieron diversas muestras con motivo de cirugías y se encontró la mutación en piel, músculo, hueso y tejido tiroideo.

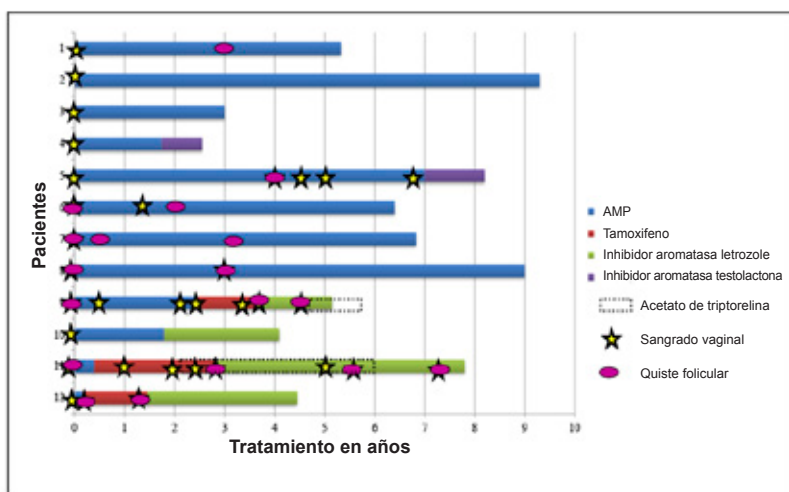
Con respecto al tratamiento de la PPP, los datos se muestran en la Figura 1. Todas las niñas recibieron en primera instancia acetato

Tabla 2. Etapa de diagnóstico de la pubertad precoz: características clínicas

Paciente	1.º signo	EC 1.º signo (años)	EC 1.ª consulta (años)	EO-EC (años)	Estadio Tanner	Sangrado vaginal	Mancha café c/leche	Displasia fibrosa
1	Telarca + SV	1,5	4	2	M3 VP1	+	-	+
2	Telarca + SV	1,2	1,3	1,3	M3 VP1	+	+	+
3	SV	0,5	4,3	1,6	M3 VP1	+	-	+
4	Telarca + SV	0,8	1,3	1,3	M3 VP1	+	+	+
5	Telarca + SV	0,5	1	1,5	M3 VP1	+	+	+
6	Telarca + SV	0,8	0,8	0,1	M3 VP1	+	+	+
7	SV	1	2,2	1,7	M3 VP1	+	+	+
8	Telarca + SV	2	2,1	1,3	M3 VP1	+	+	+
9	Telarca + SV	4,1	4,1	1,7	M3 VP1	+	+	+
10	Telarca	4,5	4,5	0,5	M3 VP2	-	+	+
11	Telarca + SV	2,3	2,6	0,1	M3 VP1	+	+	+
12	Telarca + SV	3,1	3,1	0,4	M3 VP2	+	+	+
	Media	1,8	2,6	1,1				
	DE	1,3	1,3	0,6				

SV: sangrado vaginal. EC: edad cronológica. EO: edad ósea. DE: desviación estándar, M: mama, VP: vello pubiano.

Figura 1. Evolución de la pubertad precoz bajo distintos tratamientos



AMP: acetato de medroxiprogesterona.

de medroxiprogesterona (AMP) inyectable en forma semanal con una duración de $6,1 \pm 2,6$ años. Tres pacientes recibieron tamoxifeno durante un período de entre 1,2 y 2,4 años. Con el advenimiento de los inhibidores de la aromatasas, en 2 niñas se suspendió el AMP y se inició tratamiento con testolactona durante 8 y 15 meses respectivamente; luego se suspendió por falta de suministro y se reinició el AMP. Cuatro pacientes recibieron un inhibidor de tercera generación, letrozole, entre 1,5 y 5 años.

Seis de las 12 niñas no presentaron ningún episodio de sangrado vaginal bajo tratamiento con AMP, 2/3 presentaron sangrado bajo tamoxifeno y 2/4 tuvieron sangrado bajo tratamiento con letrozole. En las que presentaron episodios de sangrado vaginal bajo tratamiento se detectaron quistes ováricos por ecografía en ese momento. Dos niñas requirieron quistectomía por laparoscopia. Una paciente fue sometida a una ooforectomía unilateral al año de vida por el gran tamaño ovárico, dolor abdominal y riesgo de torsión; posteriormente presentó recidiva de quistes en el ovario remanente. En 2 pacientes el cuadro evolucionó a PPC iniciando tratamiento con un análogo de GnRH durante 2 y 4,3 años respectivamente.

Todas las pacientes mostraron evidencia de DOF polioestótica. Nueve niñas tuvieron fracturas patológicas reiteradas entre los 2 y 9 años, y afectación del cráneo, con lesiones hiperostóticas cuando involucraban la base de este. Como consecuencia de compresión de pares craneanos, una niña presentó compromiso de la audición y

otra, de la visión. En 3 niñas la DOF afectó solo las extremidades, manifestándose por lesiones hipoestóticas, quísticas o en vidrio esmerilado. En 7 niñas fue necesario realizar tratamiento quirúrgico y en 2 casos, cirugía descompresiva de las lesiones craneofaciales y plástica debido a asimetría facial grave.

En situaciones de dolor persistente se realizó en 6 pacientes tratamiento con pamidronato, que fue favorable para el alivio del dolor, pero sin efecto sobre la progresión de la enfermedad ósea. Cuatro pacientes desarrollaron incurvación y acortamiento de miembros inferiores, con compromiso de la talla final.

Diez de las 12 niñas tuvieron manchas cutáneas observables desde el nacimiento. Las máculas presentaban márgenes irregulares, correspondiendo a la descripción geográfica de "costa de Maine"; no cambiaron en número ni en características a lo largo del tiempo.

Evolución a largo plazo

A pesar de haber recibido tratamiento para su PPP, 2 niñas presentaron recurrencia de quistes ováricos y progresaron a un cuadro de PPC secundaria. Las pacientes suspendieron el tratamiento para su PPP a una EC (M_e) de 9,8 años [8,5-11,9], 10 niñas presentaron la menarca a una EC (M_e) de 11,1 años y 1,3 años después de la suspensión del tratamiento (Tabla 4). La paciente 12 aún está bajo tratamiento con letrozole. La talla adulta fue M_e 150,5 cm [122-174 cm], significativamente menor que la TMP ($p < 0,05$). Seis pacientes no alcanzaron la TMP. En el caso

Tabla 3. Etapa de diagnóstico: quiste ovárico y niveles séricos hormonales basales y posestímulo de GnRH

Paciente	Quiste diámetro mayor	Estradiol (pg/ml)	Prueba con estímulo de GnRH				Método de gonadotrofinas
			LH basal (mUI/ml)	LH máx. (mUI/ml)	FSH basal (mUI/ml)	FSH máx. (mUI/ml)	
1	No	70	2	13,6	3,1	10,4	RIA
2	OI 32 mm	30	6	5,2	1,3	1,9	RIA
3	OD 31 mm	45	< 2	--	< 1	--	RIA
4	OI 52 mm	11	2,4	4,2	12	21	RIA
5	No	60	3,3	3,9	1,2	3,5	RIA
6	OI 29 mm	90	< 1	< 1	< 1	< 1	RIA
7	Micropolifoliculares	60	< 1	14,5	< 1	13,1	RIA
8	OD 30 mm	44	0,05	0,54	0,8	3,8	IFMA
9	OI 30,4 mm	33	0,1		0,27		IFMA
10	OD 36 mm	28,4	0,1	1,65	0,37	3,76	IFMA
11	OD 18 mm	28	< 0,1	1	0,27	2,74	IFMA
12	OD 36 mm	29	0,1		0,15		IFMA

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina, RIA: radioinmunoensayo, IFMA: método inmunofluorométrico, OD: ovario derecho, OI: ovario izquierdo.

de la paciente 2, que presentó la menor talla final, estuvo relacionada con la grave displasia ósea fibrosa asociada a múltiples fracturas y deformidades de miembros inferiores (Tabla 4).

Cinco pacientes persistieron con ciclos irregulares después de 3 años de edad ginecológica (polimenorrea, oligomenorrea y amenorrea secundaria). En 4 pacientes hubo recurrencia de los quistes después de la menarca asociados con niveles inhibidos de gonadotropinas, que indicaban persistencia de actividad ovárica autónoma. Los quistes involucionaron en forma espontánea, lo que se constató mediante ecografía ginecológica.

Todas las pacientes sufrieron empeoramiento progresivo de las lesiones óseas.

DISCUSIÓN

La pubertad precoz y la displasia ósea fibrosa son las alteraciones más frecuentes en el síndrome de McCune-Albright.^{2-5,13,21}

La PPP se produce por hiperfunción gonadal autónoma, con manifestaciones clínicas características, diferentes de la PPC. Mientras en la PPC la edad de comienzo generalmente es cercana a la de la pubertad normal y la progresión del desarrollo semejante, en la PPP la edad del primer signo es muy temprano, habitualmente se manifiesta por sangrado vaginal, que puede preceder o ser simultáneo al inicio de la telarca, y hay escasa aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea, como consecuencia de la rapidez con que se instala el cuadro.^{4,6,12} La demostración ecográfica de quistes ováricos, que involucionan espontáneamente, y su reaparición acompañada de los signos clínicos en forma reiterada orientan al diagnóstico, como sucedió en todas nuestras pacientes. La confirmación del carácter periférico de la PP se efectúa mediante determinación de gonadotropinas basales o bajo estímulo con GnRH, que muestran valores bajos o inhibidos, y estradiol sérico cuyos resultados son

TABLA 4. Evolución a largo plazo de las pacientes con PPP por SMA

Paciente (n)	Edad diagnóstico PP años	EC inicio tto. PP años	EO-EC años inicio tto.	Talla inicio tto. cm (DE)	EC suspensión tto. años	EO-EC suspensión tto. años	Menarca años	Talla final cm (DE)	TMP cm (DE)
1	4	4,5	1,3	107 (0,8)	9,6	1,3	10,5	144,8 (-2,6)	157 (-0,6)
2	1,4	2,5	1,53	90 (0,1)	11,7	1,3	12,9	122 (-6,3)	157,5 (-0,52)
3	4,4	6,0	1,37	128,7 (2,9)	9	1,4	11,9	174 (2,1)	171,7 (1,81)
4	1,4	5,2	1,54	118,1 (0,8)	9,0	1,5	9,9	148 (-2)	161 (0,04)
5	1	1,0	3	79 (1,1)	9,4	1,4	12,0	151 (-1,5)	168,5 (1,27)
6	0,8	2,1	1,9	92 (1,5)	8,5	1,35	10	157,5 (-0,5)	157,5 (-0,52)
7	2,3	3,1	1,25	106 (2,8)	10	1,2	10,8	150 (-1,7)	161,5 (0,13)
8	2,2	2,1	1,59	89,5 (0,7)	12	1,1	15,5	142 (-3)	159 (0,27)
9	4,2	4,9	1,1	113,5 (1,8)	12,5	2,4	11,1	158,5 (-0,3)	162,5 (0,29)
10	4,9	6,7	2	124,7 (0,2)	10,9	1,3	--	153,5 (-1,1)	163 (0,3)
11	2,9	3,9	1	100,1 (0,4)	11,9	1,4	11,6	153 (-1,2)	159 (0,27)
Mediana	2,2	3,5	1,45	103	9,8	1,3	11,1	150,5	160
Rango	(0,8-4,9)	(1,0-6,7)	(1-3)	(79-124,7)	(8,5-11,9)	(1,1-1,5)	(10-15,5)	(122-174)	(157-171,7)

PPP: pubertad precoz periférica, SMA: síndrome de McCune-Albright, EO: edad ósea, EC: edad cronológica, DE: desviación estándar, TMP: talla media parental.

variables, como ocurrió en este estudio. Cuando los quistes ováricos involucionan, los niveles de estradiol caen rápidamente, mientras que la inhibición de las gonadotropinas puede persistir, de ahí la discordancia registrada en algunos casos.²² La PPP suele presentarse con evolución intermitente y largos períodos de remisión, sin embargo, en algunos casos se observa progresión rápida, con aceleración del crecimiento y la maduración esquelética, que comprometen la talla final.^{5,6,12} Como consecuencia de la exposición sostenida o reiterada a los niveles elevados de estradiol secretados por los quistes foliculares, puede desarrollarse secundariamente PPC por reactivación prematura del eje HHG,^{4,11,12} lo que se observó en 2 niñas en esta serie. El diagnóstico de que la PPP corresponde a un SMA es clínico cuando se presentan las tres manifestaciones clásicas. En los casos de ausencia aparente de alteraciones óseas, está indicado efectuar un centellograma óseo con Tc99, que se hizo en todas nuestras pacientes; y si se detectan áreas de hipercaptación, efectuar radiografía localizada en la zona para precisar la lesión. Si hay dudas diagnósticas, se recurre al estudio molecular para detectar la mutación, que en esta serie de pacientes no fue posible realizar en todos los casos. Cuando el análisis se efectúa en un tejido afectado, la mutación se encuentra en más del 90 % de los casos, independientemente de la presentación clínica. En cambio, en muestras de sangre periférica, se detecta en una proporción mucho menor, y menor aún si la paciente no presenta la tríada clásica del SMA.¹⁰

Se han utilizado diferentes tratamientos para tratar de disminuir la formación de quistes ováricos y los efectos del hiperestrogenismo, con diferente eficacia. Si bien el AMP puede inhibir los sangrados vaginales, no está demostrado que tenga efecto sobre la maduración ósea.^{23,24} El tratamiento con tamoxifeno, modulador selectivo del receptor de estrógenos, en 25 niñas, mostró disminución de los episodios de SV y buen control de la velocidad de crecimiento y la maduración ósea, aunque no tuvo efecto sobre el volumen ovárico y el tamaño uterino.²⁴ Otro estudio en 8 niñas tratadas entre 3 y 8 años logró el cese del SV, la estabilización de la maduración esquelética y mejoró la predicción de la talla final.²⁵ El letrozole, inhibidor de aromatasas de tercera generación, se considera una terapéutica útil en la PPP. Un estudio en 9 niñas disminuyó la tasa de SV, la velocidad de crecimiento y el avance de EO. Solo 1 paciente desarrolló un

quiste ovárico bajo tratamiento.²⁶ Estrada y col., publicaron un estudio retrospectivo a largo plazo con letrozole en 28 niñas. Fue efectivo para disminuir la velocidad de crecimiento, la tasa de maduración esquelética y para mejorar el pronóstico de talla adulta.²⁷ En las niñas con respuesta inadecuada al tratamiento médico, la resección quirúrgica de los quistes ováricos persistentes por quistectomía laparoscópica puede ayudar a controlar la PPP.²⁸ Todas nuestras pacientes recibieron AMP por ser la única terapéutica accesible hasta el año 1987; tuvieron respuesta favorable con respecto al número de SV, probablemente por la acción antiestrogénica de esta progestina sobre el endometrio,²³ pero no evidenciaron un freno en la aceleración de la edad ósea. Con la nueva terapéutica implementada en nuestra serie, no se pueden sacar conclusiones debido al reducido número de pacientes tratadas.

Existe escasa información sobre la evolución de la función ovárica en la adolescencia y en la edad adulta. Como se observó en nuestras pacientes, pueden persistir episodios de autonomía ovárica que se manifiestan por trastornos del ciclo, desarrollo de quistes y niveles elevados de estradiol con gonadotropinas prepuberales o inhibidas.^{29,30} Sotomayor y col. encontraron una proporción de ciclos ovulatorios significativamente menor en las pacientes con SMA comparadas con controles normales.³¹

La DOF suele ser unilateral y generalmente poliostótica.^{32,33} La base del cráneo y los huesos largos son los sitios más frecuentemente involucrados. Los estudios radiográficos muestran lesiones de aspecto quístico o lítico, y en niños son clásicas las lesiones en "vidrio esmerilado".^{21,32} También pueden observarse fracturas patológicas y deformación, como ocurre en el fémur ("bastón de pastor").²¹ Las manifestaciones iniciales son dolor, claudicación de una extremidad o una fractura patológica. La incidencia es mayor entre los 5 y 10 años.^{19,33} Se ha utilizado tratamiento con pamidronato en casos de dolor intenso, lo que se hizo en 4 pacientes por vía oral y 2 lo recibieron intravenoso.^{34,35} En huesos largos, se recomienda el tratamiento quirúrgico con colocación de prótesis intramedulares.^{21,33} Todas nuestras pacientes presentaron DOF; la mayoría de ellas tuvieron fracturas y un número elevado requirió cirugía. A nivel craneofacial aparecen protuberancias o asimetría facial; el exceso de GH se asocia con displasia fibrosa en la base del cráneo^{8,21} y con disminución de la agudeza visual y auditiva por compresión de pares craneanos.

Las manchas cutáneas color “café con leche” son un signo muy común, característico del SMA, que se observa desde el nacimiento, aunque no se les asigna valor patológico hasta que aparecen los otros elementos del síndrome,⁴ como sucedió en nuestras pacientes, que consultaron por signos de PPP. Se deben a una proliferación de los melanocitos, son benignas, sin potencial de progresión a malignidad,^{5,36} de número y morfología variables, casi siempre tienen bordes irregulares (en “costa de Maine”) y se hacen más evidentes con la exposición a la luz solar. Están limitadas a un hemicuerpo, generalmente no sobrepasan la línea media y no varían sus características durante la evolución de la enfermedad, como en nuestras pacientes. Se distribuyen siguiendo las líneas de Blaschko, que representan el patrón de migración de las células del ectodermo durante la etapa embrionaria.^{5,36}

La pubertad precoz periférica asociada al síndrome de McCune-Albright es una entidad clínica poco frecuente. Su diagnóstico se establece por lo general en la infancia, pero la aparición de los otros elementos del síndrome, como la displasia ósea y otras hiperfunciones endocrinas, suele ser más tardía y progresiva, por lo que es necesario que estas pacientes cuenten con una vigilancia clínica constante.

CONCLUSIONES

En nuestras pacientes la aparición de PPP contribuyó al diagnóstico temprano del SMA y fue de difícil control con los diversos tratamientos instaurados. A largo plazo se constató la persistencia de la hiperfunción gonadal y el empeoramiento de las lesiones óseas. El SMA, dada su complejidad, requiere un abordaje multidisciplinario. ■

REFERENCIAS

- Grumbach MM, Styne DM. Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, physiology and disorders. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. Págs.1509-625.
- McCune DJ. Osteitis fibrosa cystica: the case of a nine-year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism. *Am J Dis Child.* 1936; 52:743-4.
- Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation, and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of 5 cases. *N Engl J Med.* 1937; 216(17):727-46.
- Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3:12.
- Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7(Suppl 1):S4.
- Tufano M, Ciofi D, Amendolea A, Stagi S. Auxological and Endocrinological Features in Children with McCune Albright Syndrome: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11:522.
- Congedo V, Celi FS. Thyroid disease in patients with McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007; 4(Suppl 4):429-33.
- Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6):1955-69.
- Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev.* 2001; 22(5):675-705.
- Lumbroso S, Paris F, Sultan C, European Collaborative Study. Activating Gs Mutations: Analysis of 113 Patients with Signs of McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(5):2107-13.
- Brito V, Latronico A, Arnhold I, Mendonça BB. Update on the Etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52(1):18-31.
- Zacharin M. The Spectrum of McCune-Albright syndrome. *Ped Endocrinol Rev.* 2007; 4(Suppl 4):412-8.
- Neyman A, Eugster EA. Treatment of Girls and Boys with McCune-Albright Syndrome with Precocious Puberty - Update 2017. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017; 15(2):136-41.
- Corica D, Aversa T, Pepe G, De Luca F, Wasniewska M. Peculiarities of Precocious Puberty in Boys and Girls with McCune-Albright Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9:337.
- Escobar ME, Rivarola MA, Bergadá C. Plasma Concentration of estradiol-17 β in premature thelarche and in different types of sexual precocity. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1976; 81(2):351-61.
- Ballerini MG, Ropelato MG, Gruñeiro LO, Bozzo G, et al. Estradiol (E2): determinación de la sensibilidad funcional de inmunoensayos radioisotópicos (IEs) y no radioisotópicos. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 1999; 36(Suppl):86.
- Sizonenko PC, Burr IM, Kaplan SL, Grumbach MM. Hormonal Changes in Puberty II. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty and bone age in normal girls. *Pediatr Res.* 1970; 4(1):36-45.
- Ropelato MG, Escobar ME, Gottlieb S, Bergadá C. Gonadotropin secretion in prepubertal normal and agonal children evaluated by ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assays. *Horm Res.* 1997; 48(4):164-72.
- Domené HM, Sansó G, Gryngarten M, Escobar ME. Allele-Specific Amplification (AS-PCR) for Point Mutation Screening of G Protein α -Subunit (Gsa) in McCune-Albright Syndrome (MAS). *Pediatr Res.* 1999; 45:441.
- Lejarraga H, Orfila G. Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch Argent Pediatr.* 1987; 85(4):209-22.
- Collins MT. Spectrum and natural history of fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(Suppl 2):P99-104.
- Sousa G de, Wunsch R, Andler W. Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: A report of ten cases and long-term follow-up. *Hormones (Athens).* 2008; 7(2):170-4.
- Murad F, Haynes RC. Estrógenos y Progestágenos. En: Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F. Goodman y Gilman: Las Bases farmacológicas de la Terapéutica. 7ª ed. Buenos Aires; Panamericana; 1986. Págs.1341-65.
- Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, et al. Tamoxifen

- treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr*. 2003; 143(1):60-6.
25. Passone CB, Kuperman H, Menezes-Filho HC, Esteves LSO, et al. Tamoxifen Improves Final Height Prediction in Girls with McCune-Albright Syndrome: A Long Follow-Up. *Horm Res Paediatr*. 2015; 84(3):184-9.
 26. Feuillan P, Calis K, Hill S, Shawker T, et al. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(6):2100-6.
 27. Estrada A, Boyce A, Brillante B, Guthrie L, et al. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175(5):477-83.
 28. Gesmundo R, Guanà R, Valfrè L, De Sanctis L, et al. Laparoscopic management of ovarian cysts in peripheral precocious puberty of McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19(Suppl 2):571-5.
 29. Escobar ME, Gryngarten MG, Domenè H, Ropelato MG, et al. Persistence of autonomous ovarian activity after discontinuation of therapy for precocious puberty in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1997; 10(3):147-51.
 30. Lala R, Andreo M, Pucci A, Matarazzo P. Persistent hyperestrogenism after precocious puberty in young females with McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007; 4(Suppl 4):423-8.
 31. Sotomayor K, Iñiguez G, Ugarte F, Villarroel C, et al. Ovarian function in adolescents with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24(7-8):525-8.
 32. Riminucci M, Robey PG, Bianco P. The pathology of fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007; 4(Suppl 4):401-11.
 33. Boyce AM, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright syndrome: a rare, mosaic disease of $G\alpha_s$ activation. *Endocr Rev*. 2020; 41(2):345-70.
 34. Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de Sande MA, et al. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in McCune-Albright syndrome and polyostotic fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res*. 2017; 32(2):264-76.
 35. Lala R, Matarazzo P, Andreo M, Marzari D, et al. Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19(Suppl 2):583-93.
 36. Shah KN. The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57(5):1131-53.

McCune-Albright syndrome, a rare form of precocious puberty: diagnosis, treatment, and follow-up

Mirta Gryngarten, M.D.^a, Haydeé Comar, M.D.^b, Andrea Arcari, M.D.^a,
Elisabeth Boulgourdjian, M.D.^a and María E. Escobar, M.D.^a

Collaborator: Horacio Domené, Ph.D.^c

- a. Center for Endocrinological Research (Centro de Investigaciones Endocrinológicas, CEDIE) "Dr. César Bergadá", National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET). Pediatric Endocrinology Foundation (Fundación de Endocrinología Infantil, FEI). Department of Endocrinology, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- b. Melipal Children's Center (Centro Pediátrico Melipal, CPM), San Carlos de Bariloche, Argentina.
- c. Center for Endocrinological Research (Centro de Investigaciones Endocrinológicas, CEDIE) "Dr. César Bergadá".

E-mail address:

Haydeé Comar, M.D.:
haydeecomar@gmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 12-1-2020

Accepted: 4-12-2021

ABSTRACT

Introduction. McCune-Albright syndrome (MAS) is a genetic disorder defined by fibrous dysplasia of bone, café-au-lait skin spots, and autonomous hyperfunction of one or more endocrine organs. MAS is caused by activating mutations of the *GNAS1* gene. The most frequent type of endocrinopathy is gonadal endocrinopathy in the form of peripheral precocious puberty.

Objective. To describe the clinical characteristics, laboratory and imaging tests at the time of diagnosis and over the course of the disease, focusing on the classical triad of MAS.

Population and methods. Observational, descriptive, retrospective clinical study of patients with MAS seen at the Department of Endocrinology of Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez between 1974 and 2019.

Results. Twelve girls are described, all of whom developed peripheral precocious puberty (PPP) secondary to functional ovarian cysts. Their age at presentation was early (2.6 ± 1.3 years). Gonadotropin levels were suppressed or in the prepubertal range with generally high estradiol levels. Ten girls had café-au-lait skin spots since birth. During the course of disease, polyostotic fibrous dysplasia was detected in all patients. The treatments used to reduce ovarian cyst recurrence and hyperestrogenism effects showed varied effectiveness.

Conclusions. In this series, the onset of PPP helped to make an early diagnosis of MAS and was difficult to treat. The course of disease showed persistent gonadal hyperfunction and worsening of bone injuries.

Key words: McCune-Albright syndrome, precocious puberty, fibrous dysplasia of bone.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e420>

To cite: Gryngarten M, Comar H, Arcari A, Boulgourdjian E, Escobar ME. McCune-Albright syndrome, a rare form of precocious puberty: diagnosis, treatment, and follow-up. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e420-e427.

Acronyms and abbreviations

CPP: central precocious puberty.

E2: estradiol.

FDB: fibrous dysplasia of bone.

FSH: follicle-stimulating hormone.

GH: growth hormone.

GnRH: gonadotropin-releasing hormone.

IFMA: immunofluorometric assay.

LH: luteinizing hormone.

MAS: McCune-Albright syndrome.

MPH: midparental height.

PP: precocious puberty.

PPP: peripheral precocious puberty.

RIA: radioimmunoassay.

INTRODUCTION

Precocious puberty in girls is defined as the onset of pubertal development before 8 years of age.¹ Two types of precocious puberty (PP) have been established based on their originating mechanism: central precocious puberty (CPP), caused by the early activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis, and peripheral precocious puberty (PPP), caused by an autonomous gonadal activity. One of the etiologies of PPP is McCune-Albright syndrome (MAS), which is accompanied by the involvement of different organs and systems.

MAS was first described in 1936 by Donovan McCune² and in 1937 by Fuller Albright.³ The association of precocious puberty, fibrous dysplasia of bone (FDB), and café-au-lait skin spots is currently known as the typical MAS triad.⁴⁻⁶ It may be associated with different endocrinopathies and other organ involvement.⁶⁻⁸ MAS prevalence

ranges from 1/100 000 to 1/1 000 000 in the general population.⁴ It is a sporadic disorder caused by a postzygotic activating mutation of the *GNAS1* gene that codes the stimulatory G protein α -subunit ($G\alpha$), leading to constitutive activation of adenylyl cyclase with unrestricted production and excess intracellular cAMP, hyperplasia, and uncontrolled secretion of cell products.^{9,10}

The most frequent type of endocrinopathy is gonadal endocrinopathy in the form of PPP. Although male and female children may be affected, a significantly higher prevalence has been described in girls, with a 9:1 ratio.¹¹⁻¹⁴ The autonomous activation of the ovary leads to the intermittent development of follicular cysts, which cause varying levels of estradiol and clinical signs of hyperestrogenism. Some girls may secondarily develop CPP.

Different treatments have been used to manage MAS, aimed at reducing the recurrence of ovarian cysts, counteracting the manifestations of estrogen excess, and stopping the advancement of bone injuries.¹³

The objective of this study was to describe the clinical characteristics and supplementary tests in a cohort of girls with MAS, the effectiveness of different treatments, and the long-term course of patients.

POPULATION AND METHODS

This was an observational, descriptive, retrospective clinical study carried out at the Department of Endocrinology of Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG). The medical records of girls with MAS seen between 1974 and 2019 were analyzed, at the time of diagnosis and over the course of their condition until adolescence. Inclusion criteria: MAS showing the triad of PPP, café-au-lait skin spots, and FDB or MAS with only two manifestations. Exclusion criteria: Girls with recurrent ovarian cysts, with no other syndrome components.

The following were analyzed: age at onset of the first sign of puberty, vaginal bleeding (VB), café-au-lait skin spots, anthropometric data, age at menarche, menstrual cycle alterations, bone alterations, and final height compared to midparental height (MPH). Lab tests, estradiol (E2), FSH, and LH at baseline and after GnRH stimulation were done using a RIA until 1994 and an IFMA thereafter. A serum E2 level ≥ 14 pg/mL¹⁵ with both methods was considered indicative of puberty.¹⁶ Gonadotropin levels assessed by RIA or IFMA were considered

inhibited if the baseline and/or post-GnRH stimulation values were < 2 standard deviations (SD) of the normal pre-pubertal values for the assay used.^{17,18}

The molecular analysis to detect the *GNAS1* gene mutation was done in DNA from peripheral blood and tissue using the allele-specific polymerase chain reaction (AS-PCR).¹⁹

The following imaging tests were done: pelvic ultrasound, x-ray for bone age (BA), bone scan, others (bone x-rays, CAT scan, MRI) based on clinical data.

Results are expressed as mean and SD or median (M_e) and range. Wilcoxon's test was used for paired samples to assess treatment outcomes. Auxological data were unified by translating them into a SD score (SDS) based on the Argentine reference tables by Lejarraga et al.²⁰

The study was approved by the Research Ethics Committee (REC approval no.: 14.48) and the Research and Teaching Committee of HNRG. The principles established in the World Medical Association's Declaration of Helsinki and Law 3301/09 for the Protection of the Rights of Health Research Subjects of the Autonomous City of Buenos Aires were met.

RESULTS

Ten patients showed the typical MAS triad, while 2 had MAS with 2 manifestations (*Table 1*).

Diagnosis and management

In all patients, the first manifestation of disease was precocious puberty at an onset age (mean \pm SD) of 1.8 ± 1.3 years. Chronological age (CA) at diagnosis was 2.3 ± 1.3 years, while BA was 3.7 ± 1.6 years. BA was advanced in 6 girls, whereas the rest had a BA that matched their CA. The first sign was simultaneous breast development (thelarche) and vaginal bleeding in 9/12 patients (*Table 2*). In 8/12 patients, unilateral ovarian cysts with a diameter between 29 and

TABLE 1. Clinical manifestations

Clinical manifestations	n: 12
Fibrous dysplasia of bone	12
Precocious puberty	12
Café-au-lait skin spots	10
Hyperthyroidism	2
Growth hormone hypersecretion	2
Hyperprolactinemia	2

53 mm were observed. E2 and gonadotropin levels are shown in *Table 3*. Serum E2 values ranged between undetectable (< 10 pg/ml) and 90 pg/ml. In 3 patients whose ultrasound did not show ovarian cysts, high E2 levels were observed. In 9 girls, serum gonadotropins were determined after GnRH stimulation and the value was prepubertal or inhibited, whereas only baseline levels were determined in 3 girls, who had an inhibited value, thus confirming their PPP diagnosis. Six patients had a molecular analysis done in peripheral blood samples; the mutation was detected in 2 girls who had the typical MAS

triad. In 1 of them, several samples were obtained for surgery and the mutation was found in her skin, muscle, bone, and thyroid tissue.

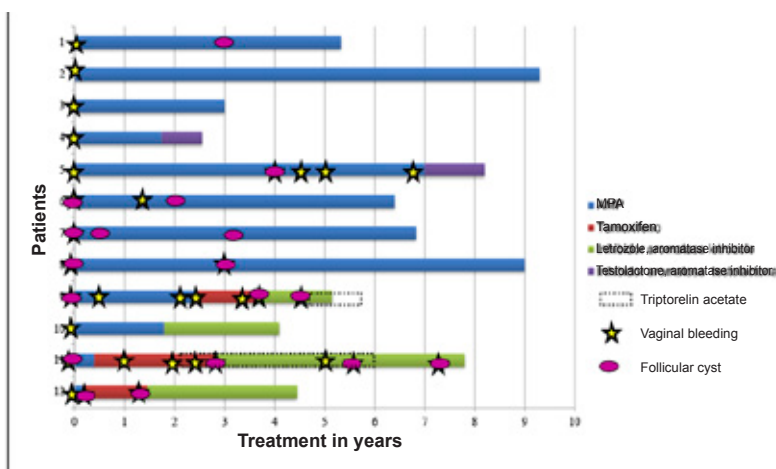
Data related to PPP treatment are shown in *Figure 1*. The first line of treatment in all girls were weekly medroxyprogesterone acetate (MPA) injections for 6.1 ± 2.6 years. Tamoxifen was administered to 3 patients for 1.2 to 2.4 years. With the emergence of aromatase inhibitors, MPA was interrupted in 2 girls and treatment with testolactone for 8 and 15 months, respectively, was started; this was later interrupted due to unavailability of the drug and MPA was restarted.

TABLE 2. Stage of precocious puberty diagnosis: Clinical characteristics

Patient	1 st sign	CA at 1 st sign (years)	CA at 1 st visit (years)	BA-CA (years)	Tanner stage	Vaginal bleeding	Café-au-lait skin spots	Fibrous dysplasia
1	Thelarche + VB	1.5	4	2	B3 PH1	+	-	+
2	Thelarche + VB	1.2	1.3	1.3	B3 PH1	+	+	+
3	VB	0.5	4.3	1.6	B3 PH1	+	-	+
4	Thelarche + VB	0.8	1.3	1.3	B3 PH1	+	+	+
5	Thelarche + VB	0.5	1	1.5	B3 PH1	+	+	+
6	Thelarche + VB	0.8	0.8	0.1	B3 PH1	+	+	+
7	VB	1	2.2	1.7	B3 PH1	+	+	+
8	Thelarche + VB	2	2.1	1.3	B3 PH1	+	+	+
9	Thelarche + VB	4.1	4.1	1.7	B3 PH1	+	+	+
10	Thelarche	4.5	4.5	0.5	B3 PH2	-	+	+
11	Thelarche + VB	2.3	2.6	0.1	B3 PH1	+	+	+
12	Thelarche + VB	3.1	3.1	0.4	B3 PH2	+	+	+
	Mean	1.8	2.6	1.1				
	SD	1.3	1.3	0.6				

VB: vaginal bleeding, CA: chronological age, BA: bone age, SD: standard deviation, B: breast, PH: pubic hair.

FIGURE 1. Course of precocious puberty with different treatments



MPA: medroxyprogesterone acetate.

Four patients received a third-generation inhibitor, letrozole, for 1.5 to 5 years.

Out of the 12 girls, 6 did not have VB while treated with MPA, 2/3 had VB while receiving tamoxifen, and 2/4, while taking letrozole. Among those with VB while being treated, ovarian cysts were observed by ultrasound at that time. Two girls underwent a laparoscopic cystectomy. One patient had a unilateral oophorectomy at 1 year old due to large ovary size, abdominal pain, and risk for torsion. Later, she developed recurrent cysts in the remaining ovary. Two patients progressed to CPP and started treatment with a GnRH analog for 2 and 4.3 years, respectively.

All patients showed evidence of polyostotic FDB. Repeated pathological fractures were reported in 9 girls between 2 and 9 years old, and skull compromise with hyperostotic injuries involving the skull base. As a result of cranial nerve compression, 1 girl showed hearing involvement and 1, visual compromise. FDB affected only the limbs in 3 girls, evidenced as hypostotic, cystic or ground-glass lesions. Seven girls required surgical treatment and 2, decompression surgery of craniofacial injuries and plastic surgery due to severe facial asymmetry.

Due to persistent pain, 6 patients were treated with pamidronate, which relieved pain, but had no effect on bone disease progression. Four patients developed lower limb shortening and bowing with final height compromise.

Skin spots were observed in 10/12 girls since birth. Skin spots had rough borders, corresponding to the "coast of Maine" pattern, and did not change in terms of number or characteristics over time.

Long-term follow-up

In spite of their treatment for PPP, 2 girls developed recurrent ovarian cysts and progressed to secondary CPP. Patients interrupted their treatment for PPP at a CA (M_e) of 9.8 years (8.5-11.9). Ten girls had menarche at a CA (M_e) of 11.1 years and 1.3 years after treatment discontinuation (Table 4). Patient 12 is still receiving letrozole. The median adult height was 150.5 cm (122-174 cm), significantly lower than MPH ($p < 0.05$). Six patients did not reach MPH. In the case of patient 2, her shortest final height was related to severe FDB associated with multiple fractures and lower limb deformities (Table 4).

Five patients had persistent irregular menstrual cycles after 3 years of gynecological age (polymenorrhea, oligomenorrhea, and secondary amenorrhea). Recurrent ovarian cysts after menarche were observed in 4 patients in association with inhibited gonadotropin values, indicative of persistent autonomous ovarian activity. Cysts disappeared spontaneously, as confirmed by gynecological ultrasound.

All patients showed progressive worsening of bone injuries.

TABLE 3. Stage of diagnosis: Ovarian cyst and serum hormone levels at baseline and after GnRH stimulation

Patient	Cyst Largest diameter	Estradiol (pg/ml)	GnRH stimulation test				Gonadotropin assay
			Baseline LH (mIU/ml)	Max. LH (mIU/ml)	Baseline FSH (mIU/ml)	Max. FSH (mIU/ml)	
1	No	70	2	13.6	3.1	10.4	RIA
2	LO 32 mm	30	6	5.2	1.3	1.9	RIA
3	RO 31 mm	45	< 2	--	< 1	--	RIA
4	LO 52 mm	11	2.4	4.2	12	21	RIA
5	No	60	3.3	3.9	1.2	3.5	RIA
6	LO 29 mm	90	< 1	< 1	< 1	< 1	RIA
7	Micro-multifollicular	60	< 1	14.5	< 1	13.1	RIA
8	RO 30 mm	44	0.05	0.54	0.8	3.8	IFMA
9	LO 30.4 mm	33	0.1		0.27		IFMA
10	RO 36 mm	28.4	0.1	1.65	0.37	3.76	IFMA
11	RO 18 mm	28	< 0.1	1	0.27	2.74	IFMA
12	RO 36 mm	29	0.1		0.15		IFMA

GnRH: gonadotropin-releasing hormone, RIA: radioimmunoassay, IFMA: immunofluorometric assay, RO: right ovary, LO: left ovary.

DISCUSSION

PP and FDB are the most common alterations observed in MAS.^{2-5,13,21}

PPP is caused by autonomous gonadal hyperfunction, with typical clinical manifestations different from those of CPP. Whereas, in the case of CPP, the age at onset is usually closer to that of normal puberty and development progresses similarly, in PPP the age at the onset of the first sign is very early, usually VB, which may occur before or at the same time as thelarche, with little acceleration of growth rate and BA as a result of the fast onset of PP.^{4,6,12} Ultrasound observation of ovarian cysts, which disappear spontaneously, and their recurrence accompanied by repeated clinical signs guide diagnosis, as in the case of all the patients in this study. The confirmation of the peripheral nature of PP is done based on gonadotropin levels at baseline or after GnRH

stimulation, which are low or inhibited, and serum estradiol levels, with varying values, as observed in this study. With the resolution of ovarian cysts, estradiol levels decrease rapidly, whereas gonadotropin inhibition may last; this may be the reason for the disagreement observed in some cases.²² PPP usually has an intermittent course with long remission periods; however, some patients have rapid progression, accelerated growth, and skeletal maturation, affecting their final height.^{5,6,12} As a result of sustained or repeated exposure to high estradiol levels from follicular cysts, CPP may develop secondary to the early activation of the HPG axis,^{4,11,12} as observed in 2 girls from our series. The diagnosis of PPP in relation to MAS is clinical when the typical triad of symptoms is observed. In the case of apparent absence of bone alterations, a bone scan with Tc99 is recommended, as done

TABLE 4. Long-term follow-up of patients with PPP due to MAS

Patient (n)	Age at diagnosis of PP years	CA at tx initiation for PP years	BA-CA years at tx initiation	Height at tx initiation cm (SD)	CA at tx interruption years	BA-CA at tx interruption years	Menarche years	Final height cm (SD)	MPH cm (SD)
1	4	4.5	1.3	107 (0.8)	9.6	1.3	10.5	144.8 (-2.6)	157 (-0.6)
2	1.4	2.5	1.53	90 (0.1)	11.7	1.3	12.9	122 (-6.3)	157.5 (-0.52)
3	4.4	6.0	1.37	128.7 (2.9)	9	1.4	11.9	174 (2.1)	171.7 (1.81)
4	1.4	5.2	1.54	118.1 (0.8)	9.0	1.5	9.9	148 (-2)	161 (0.04)
5	1	1.0	3	79 (1.1)	9.4	1.4	12.0	151 (-1.5)	168.5 (1.27)
6	0.8	2.1	1.9	92 (1.5)	8.5	1.35	10	157.5 (-0.5)	157.5 (-0.52)
7	2.3	3.1	1.25	106 (2.8)	10	1.2	10.8	150 (-1.7)	161.5 (0.13)
8	2.2	2.1	1.59	89.5 (0.7)	12	1.1	15.5	142 (-3)	159 (0.27)
9	4.2	4.9	1.1	113.5 (1.8)	12.5	2.4	11.1	158.5 (-0.3)	162.5 (0.29)
10	4.9	6.7	2	124.7 (0.2)	10.9	1.3	--	153.5 (-1.1)	163 (0.3)
11	2.9	3.9	1	100.1 (0.4)	11.9	1.4	11.6	153 (-1.2)	159 (0.27)
Median	2.2	3.5	1.45	103	9.8	1.3	11.1	150.5	160
Range	(0.8-4.9)	(1.0-6.7)	(1-3)	(79-124.7)	(8.5-11.9)	(1.1-1.5)	(10-15.5)	(122-174)	(157-171.7)

PPP: peripheral precocious puberty, MAS: McCune-Albright syndrome, BA: bone age, CA: chronological age, SD: standard deviation, MPH: midparental height.

in all our patients. If increased uptake areas are observed, a localized x-ray of the area should be done to accurately establish the injury. In case of an uncertain diagnosis, a molecular analysis may be done for the mutation. In this study, it was not possible to perform a molecular analysis in all patients. The mutation is found in more than 90 % of analyses performed in affected tissues, regardless of the clinical presentation. However, when done in peripheral blood samples, detection is much lower, and even lower if the patient does not show the typical MAS triad.¹⁰

Different treatments have been used to reduce ovarian cyst development and the effects of hyperestrogenism, with varying degrees of effectiveness. Although MPA may inhibit VB, it has not demonstrated an effect on bone maturation.^{23,24} Tamoxifen, a selective estrogen receptor modulator, was administered to 25 girls and showed a reduction in VB events and an adequate control of growth rate and bone maturation, although it had no effect on ovarian volume and uterine size.²⁴ Another study carried out in 8 girls treated for 3-8 years achieved the interruption of VB, the stabilization of skeletal maturation, and an improved prediction of final height.²⁵ Letrozole, a third-generation aromatase inhibitor, is considered useful in the treatment of PPP. A study conducted in 9 girls reduced the rate of VB, the growth rate, and the advancement of BA. Only 1 patient developed an ovarian cyst under treatment.²⁶ Estrada et al. published a long-term, retrospective study with letrozole administered to 28 girls. The treatment was effective to reduce the growth and skeletal maturation rates and to improve adult height prediction.²⁷ For girls who fail to respond to drug treatment, surgical resection of persistent ovarian cysts by laparoscopic cystectomy may help to control PPP.²⁸ All our patients received MPA, which was the only treatment available until 1987. They had a favorable response in relation to the number of VB events, probably due to the anti-estrogenic activity of this progestin on the endometrium,²³ but did not show a slowdown of BA. It is not possible to draw conclusions about the new treatment initiated in our series due to the reduced number of treated patients.

There is little information about the course of ovarian function during adolescence and adulthood. As observed in our patients, ovarian autonomy episodes may persist, manifested by menstrual cycle disorders, cyst development, and high estradiol levels with pre-pubertal or

inhibited gonadotropin values.^{29,30} Sotomayor et al. found a significantly lower proportion of ovulatory cycles in patients with MAS compared to normal controls.³¹

FDB is usually unilateral and generally polyostotic.^{32,33} The skull base and long bones are more frequently affected. X-rays show cystic or lytic lesions, and "ground-glass" lesions are typical in children.^{21,32} Pathological fractures and deformities may also be observed, e.g., in the femur ("shepherd's crook").²¹ Initial manifestations include pain, limb claudication or pathological fracture. The incidence is higher between 5 and 10 years old.^{19,33} Pamidronate has been used in cases of severe pain, administered orally to 4 patients and intravenously to 2 patients.^{34,35} When the long bones are affected, surgery with intramedullary implants is recommended.^{21,33} All our patients developed FDB; most of them had fractures and many required surgery. Lumps in the face and skull or facial asymmetry are observed. Excess GH levels are associated with fibrous dysplasia in the skull base^{8,21} and reduced visual and hearing acuity due to cranial nerve compression.

Café-au-lait skin spots are very common and typical of MAS and are present since birth, although they are not considered pathological until other MAS features develop,⁴ as observed in our patients, who sought care due to PPP signs. Café-au-lait skin spots are caused by melanocytic proliferation, are benign and lack the potential to progress to malignancy,^{5,36} appear in varying numbers and shapes, almost always have rough borders ("coast of Maine"), and become more evident with exposure to sunlight. They are limited to one side of the body, in general do not cross the midline of the body, and do not change over the course of disease, as observed in our patients. Café-au-lait skin spots are distributed following Blaschko's lines, which account for the migration pattern of ectodermal cells during the embryonic stage.^{5,36}

PPP associated to MAS is an uncommon condition. In general, it is diagnosed during childhood, but the onset of other syndrome features, such as bone dysplasia and other types of endocrine hyperfunction, usually occurs later and in a progressive manner, so it is necessary for these patients to be under continuous clinical surveillance.

CONCLUSIONS

In our patients, the onset of PPP helped to make an early diagnosis of MAS and was

difficult to manage with the different treatments in place. In the long term, persistent gonadal hyperfunction and worsening of bone injuries were confirmed. Given its complexity, MAS requires a multidisciplinary approach. ■

REFERENCES

- Grumbach MM, Styne DM. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. Pages.1509-625.
- McCune DJ. Osteitis fibrosa cystica: the case of a nine-year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism. *Am J Dis Child.* 1936; 52:743-4.
- Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation, and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of 5 cases. *N Engl J Med.* 1937; 216(17):727-46.
- Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3:12.
- Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7(Suppl 1):S4.
- Tufano M, Ciofi D, Amendolea A, Stagi S. Auxological and Endocrinological Features in Children with McCune Albright Syndrome: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11:522.
- Congedo V, Celi FS. Thyroid disease in patients with McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007; 4(Suppl 4):429-33.
- Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6):1955-69.
- Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev.* 2001; 22(5):675-705.
- Lumbroso S, Paris F, Sultan C, European Collaborative Study. Activating Gs Mutations: Analysis of 113 Patients with Signs of McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(5):2107-13.
- Brito V, Latronico A, Arnhold I, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52(1):18-31.
- Zacharin M. The Spectrum of McCune-Albright syndrome. *Ped Endocrinol Rev.* 2007; 4(Suppl 4):412-8.
- Neyman A, Eugster EA. Treatment of Girls and Boys with McCune-Albright Syndrome with Precocious Puberty - Update 2017. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017; 15(2):136-41.
- Corica D, Aversa T, Pepe G, De Luca F, Wasniewska M. Peculiarities of Precocious Puberty in Boys and Girls with McCune-Albright Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9:337.
- Escobar ME, Rivarola MA, Bergadá C. Plasma concentration of estradiol-17 β in premature thelarche and in different types of sexual precocity. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1976; 81(2):351-61.
- Ballerini MG, Ropelato MG, Gruñeiro LO, Bozzo G, et al. Estradiol (E2): determinación de la sensibilidad funcional de inmunoensayos radioisotópicos (IEs) y no radioisotópicos. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 1999; 36(Suppl):86.
- Sizonenko PC, Burr IM, Kaplan SL, Grumbach MM. Hormonal Changes in Puberty II. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty and bone age in normal girls. *Pediatr Res.* 1970; 4(1):36-45.
- Ropelato MG, Escobar ME, Gottlieb S, Bergadá C. Gonadotropin secretion in prepubertal normal and agonadal children evaluated by ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assays. *Horm Res.* 1997; 48(4):164-72.
- Domené HM, Sansó G, Gryngarten M, Escobar ME. Allele-Specific Amplification (AS-PCR) for Point Mutation Screening of G Protein α -Subunit (G α) in McCune-Albright Syndrome (MAS). *Pediatr Res.* 1999; 45:441.
- Lejarraga H, Orfila G. Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch Argent Pediatr.* 1987; 85(4):209-22.
- Collins MT. Spectrum and natural history of fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res.* 2006, 21(Suppl 2):P99-104.
- Sousa G de, Wunsch R, Andler W. Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: A report of ten cases and long-term follow-up. *Hormones (Athens).* 2008; 7(2):170-4.
- Murad F, Haynes RC. Estrógenos y Progestágenos. In: Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F. Goodman y Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. 7^a ed. Buenos Aires; Panamericana; 1986. Pages.1341-65.
- Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr.* 2003; 143(1):60-6.
- Passone CB, Kuperman H, Menezes-Filho HC, Esteves LSO, et al. Tamoxifen Improves Final Height Prediction in Girls with McCune-Albright Syndrome: A Long Follow-Up. *Horm Res Paediatr.* 2015; 84(3):184-9.
- Feuillan P, Calis K, Hill S, Shawker T, et al. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(6):2100-6.
- Estrada A, Boyce A, Brillante B, Guthrie L, et al. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175(5):477-83.
- Gesmunro R, Guanà R, Valfrè L, De Sanctis L, et al. Laparoscopic management of ovarian cysts in peripheral precocious puberty of McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19(Suppl 2):571-5.
- Escobar ME, Gryngarten MG, Domenè H, Ropelato MG, et al. Persistence of autonomous ovarian activity after discontinuation of therapy for precocious puberty in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1997; 10(3):147-51.
- Lala R, Andreo M, Pucci A, Matarazzo P. Persistent hyperestrogenism after precocious puberty in young females with McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007; 4(Suppl 4):423-8.
- Sotomayor K, Iñiguez G, Ugarte F, Villarroel C, et al. Ovarian function in adolescents with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011; 24(7-8):525-8.
- Riminucci M, Robey PG, Bianco P. The pathology of fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007; 4(Suppl 4):401-11.
- Boyce AM, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright syndrome: a rare, mosaic disease of G α s activation. *Endocr Rev.* 2020; 41(2):345-70.
- Majoer BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de

- Sande MA, et al. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in McCune-Albright syndrome and polyostotic fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2017; 32(2):264-76.
35. Lala R, Matarazzo P, Andreo M, Marzari D, et al. Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19(Suppl 2):583-93.
36. Shah KN. The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57(5):1131-53.

Determinación de una nueva constante para la estimación del filtrado glomerular en pediatría

Determination of a new constant to estimate glomerular filtration rate in pediatrics

Dra. Melina Porporato^a, Dra. Elsa Isern^a, Dra. Mariana Pellegrini^a,
Dra. Paula Carlopio^a, Dra. Jorgelina M. Becchio^a, Dra. Mariela Ríos^a,
Dra. María B. Irigoyen^a, Bioq. Fabiana Vonmaro^b y Dra. Diana Massó^a

RESUMEN

Introducción. En pediatría, el filtrado glomerular (FG) se puede calcular con el *clearance* (depuración) de creatinina medida corregida en ml/min/1,73 m², o se puede estimar según la fórmula de Schwartz (FG_e = talla/creatinina plasmática x k). La constante k depende del método de determinación de creatinina plasmática: k = 0,55 para el método colorimétrico de Jaffe, y k = 0,413 para el método enzimático. Nuestro laboratorio utiliza el método colorimétrico cinético compensado (MCCC), se observan discordancias entre el FG estimado y el medido.

Hipótesis: Los valores de k propuestos no se ajustan al MCCC de creatinina plasmática.

Objetivo. Calcular el valor de k que permita estimar el FG mediante la cuantificación de la creatinina con el MCCC.

Métodos. Diseño descriptivo correlacional. Se incluyeron pacientes de entre 3 y 18 años con FG normal o alterado atendidos en el Servicio de Nefrología Infantil entre julio de 2017 y enero de 2018 con control de esfínteres y firma del consentimiento. Se excluyeron pacientes desnutridos y con mielomeningocele. Las variables estudiadas fueron: creatinina plasmática y urinaria, talla y diuresis de 24 horas.

Resultados. Se analizaron 184 pacientes, con una edad media de 10 años. La mediana del *clearance* de creatinina medido corregido fue de 123 ml/min/1,73 m². La correlación lineal entre la talla y la creatinina plasmática y el *clearance* de creatinina medido corregido arrojó un valor de k de 0,499 (r = 0,974 y r² = 0,949). La correlación lineal entre el FG estimado (k = 0,499) y el *clearance* de creatinina medido corregido mostró un coeficiente β = 0,999 (r = 0,951 y r² = 0,903).

Conclusión. Según este estudio, la constante que permite estimar el filtrado glomerular al cuantificar la creatinina plasmática con el método colorimétrico cinético compensado es de 0,499.

Palabras clave: tasa de filtración glomerular, colorimetría, creatinina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e428>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e428>

Cómo citar: Porporato M, Isern E, Pellegrini M, Carlopio P, et al. Determinación de una nueva constante para la estimación del filtrado glomerular en pediatría. Arch Argent Pediatr 2021;119(5):e428-e434.

Siglas y abreviaturas

Cr pl.: Creatinina plasmática.

ClCr mc: *Clearance* de creatinina medido corregido.

FG: Filtrado glomerular.

FG_e: Filtrado glomerular estimado.

MCCC: Método colorimétrico cinético compensado.

MCJ: Método colorimétrico de Jaffe.

ME: Método enzimático.

ID/MS: Método de referencia de dilución isotópica/espectrometría de masas.

INTRODUCCIÓN

La medición de la función renal, tanto en adultos como en niños, pasó por varias modificaciones desde el desarrollo de las guías K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) en el año 2002¹ y su posterior actualización KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) en el 2012.²

En estas guías, además de consensuar la definición, la evaluación y la clasificación de los estadios de enfermedad renal crónica (ERC), se recomienda que la valoración de la función renal se realice no solo a través de la determinación de la creatinina plasmática (Cr pl.), sino también mediante el cálculo del filtrado glomerular (FG). Este último se puede realizar con una medición del *clearance* (Cl) de sustancias endógenas (como la creatinina) o exógenas (como la inulina, el iotalamato o el iohexol), o se puede estimar a partir de fórmulas predeterminadas.³ Aunque específicos, el uso de marcadores exógenos no es una práctica habitual en la clínica pediátrica, dada la

a. Sección Nefrología Infantil.
b. Sector Química.
Hospital Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Diana Massó:
dianamasso58@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 28-10-2020
Aceptado: 10-3-2021

complejidad del proceso de medición. Es por eso que el FG en pediatría se puede calcular con la fórmula conocida de *clearance* de creatinina medido y corregido (ClCr mc) para $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal con una muestra de orina de 24 horas,⁴ o se puede estimar mediante el uso de la fórmula desarrollada por Schwartz en 1976⁵ conocido como filtrado glomerular estimado (FGe); este último permite calcular el FG utilizando la creatinina plasmática y la talla del paciente:

$$\text{FGe} = \text{talla (cm)} \times k / \text{Cr pl. (mg/dl)}$$

Mediante una correlación lineal entre los valores de talla y de creatinina versus el ClCr mc, Schwartz obtuvo una constante k inicial de 0,55.

Esta constante permite corregir errores metodológicos y se encuentra en íntima relación con el método de cuantificación utilizado para la creatinina. La fórmula fue ideada con el método colorimétrico de Jaffe (MCJ).⁶ En esta fórmula, para cuantificar la creatinina plasmática se mide una reacción de color anaranjado que ocurre cuando la creatinina se combina con el picrato. Esta reacción es inespecífica, ya que existen interferencias positivas y negativas con otros cromógenos sobrestimando o subestimando el valor de la creatinina.

Más tarde, en algunos laboratorios se comenzó a utilizar un método de medición de la creatinina plasmática llamado método enzimático (ME), que es más específico y preciso, y no presenta interferencias marcadas con otras sustancias.⁷ Con este nuevo método se realizó una nueva correlación en el año 2009 (llamado *bedside*, al lado de la cama del paciente) mediante el cual se adecuó la k a 0,413.⁸

Hoy en día, en varios centros asistenciales incluido el nuestro, la creatinina se determina por un tercer método conocido como método colorimétrico cinético compensado (MCCC), también llamado método de Jaffe cinético, el cual minimiza las interferencias del MCJ.⁹

Lamentablemente existen hasta ahora escasos estudios en la literatura acerca del valor de k sugerido para estimar el FG con el MCCC.¹⁰⁻¹³ En resumen, existen tres métodos para dosar la creatinina plasmática, que deberían utilizar diferentes valores de k para estimar el FG según la fórmula de Schwartz. Para el MCJ, se utiliza, desde 1976, una k de 0,55,⁵ para el ME, desde 2009, una k de 0,413,⁸ y para el MCCC no existe una sugerencia fuerte respecto a la k adecuada.¹¹

En nuestro hospital, desde el año 2010 se emplea el MCCC. Se observa, en la práctica

cotidiana, una sobrestimación del FGe al usar la $k = 0,55$ y una subestimación al usar un valor de 0,413 (se considera el ClCr mc como el *gold standard*).

OBJETIVOS

- Investigar cuál es el valor de k que se adecua al método de cuantificación usado en nuestro laboratorio (MCCC) en pacientes menores de 18 años, validando el modelo matemático preexistente propuesto por Schwartz en 1976.
- Evaluar la correlación entre el FGe y el ClCr mc, utilizando el nuevo valor de k obtenido.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y correlacional desarrollado entre el 1 de julio de 2017 y el 30 de enero de 2018. Nuestra hipótesis inicial fue que ninguno de los valores de k propuestos hasta ahora permite estimar con mayor exactitud el FG cuando se mide la creatinina plasmática mediante el MCCC.

Se incluyeron pacientes con edades comprendidas entre 3 y 18 años que tenían FG normal o en cualquier estadio de enfermedad renal crónica (ERC), con control de esfínteres, atendidos por la Sección de Nefrología del Servicio de Pediatría del Hospital Nacional Profesor A. Posadas.

Se excluyeron pacientes desnutridos según los parámetros de la Sociedad Argentina de Pediatría¹⁴ y con diagnóstico de mielomeningocele.

Se eliminaron aquellos participantes que no realizaron todos los laboratorios solicitados o no efectuaron una adecuada recolección de la orina de 24 horas; para ello utilizamos el cálculo de la excreción urinaria diaria de creatinina por kilogramo de peso (CrU/kg/día) tomando como valores referenciales los comprendidos entre los percentilos 5 y 95 según la edad y el sexo.¹⁵

Las variables analizadas fueron: sexo, peso, talla, creatinina plasmática y ClCr mc (expresado en $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$). La creatinina plasmática fue cuantificada por el método Jaffe modificado (cinético colorimétrico compensado) y procesada en un autoanalizador Cobas 6000 C501® (Roche, Basilea; este test ha sido estandarizado frente al método de referencia de dilución isotópica-espectrometría de masas (ID/MS, por su sigla en inglés). Las otras variables necesarias para calcular el ClCr mc según la fórmula antes descripta⁴ fueron la creatinina urinaria, medida por el método Jaffe cinético, y el volumen urinario

total, corregido para una superficie de 1,73 m². La superficie corporal fue determinada según la fórmula de DuBois.¹⁶

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Clínica del Hospital. Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento o asentimiento informado, según correspondiera.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.0[®] y el complemento XLSTAT 2018.2[®].

Dado el modelo multivariado con nueve variables regresoras, se ingresó al protocolo un mínimo de 90 pacientes. Las variables continuas se expresaron como media o mediana de acuerdo a su distribución, con sus respectivas desviaciones estándares (DE) o rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos o relativos (porcentajes).

Se realizaron dos modelos de regresión lineal:

- **Modelo 1:** talla/Cr pl. y ClCr mc para 1,73 m² de superficie corporal.⁵

- **Modelo 2:** FG estimado por fórmula (con nueva *k* hallada) y ClCr mc para 1,73 m². Realizadas las correlaciones, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (*r*) y el coeficiente de determinación (*r*²).

RESULTADOS

Durante el estudio se incluyeron 242 pacientes, de los cuales se eliminaron 58 (31 %): 38 por tener los resultados de laboratorio pendientes y 20 por recolección inadecuada de la orina de 24 horas. De los 184 pacientes estudiados (Tabla 1), 92 (50 %) eran varones y 23 eran mayores de 13 años.

La mediana de edad fue 10,5 años (rango 3,2-18) con distribución no normal. Los diagnósticos más frecuentes entre los pacientes estudiados fueron uropatía y displasia (33,5 %) (Tabla 2).

De las variables estudiadas relacionadas con la función renal, la mediana de la creatinina plasmática fue 0,5 mg/dl, y el ClCr mc mostró una distribución normal (Figura 1), con una media de 123 ml/min/1,73 m² (DE: 46,3 ml/min/1,73 m²). Observamos, además, que el 57 % de los pacientes (105 de 184) presentaron un ClCr mc mayor de 90 ml/min/1,73 m² (Tabla 2).

Modelo 1: correlación entre el ClCr mc y el índice talla/creatinina plasmática

Para evaluar la correlación entre el ClCr mc y el índice talla/creatinina plasmática se realizó un modelo de regresión lineal univariado (modelo 1) a través del origen (sin término de intersección). Se consideró el ClCr mc como variable dependiente o respuesta y el índice talla/creatinina plasmática como variable independiente o regresora.

Hallamos un coeficiente β no estandarizado (constante *k*) de 0,499; con un intervalo de confianza del 95 % (IC 95%) entre 0,482 y

TABLA 1. Características de la población estudiada (n = 184)

VARIABLES	DATOS
Número de pacientes	184
Edad (años): M (AI)	10,5 (5,8)
Varones: n (%)	92 (50)
Peso (kg): M (AI)	35,7 (24)
Talla (cm): M (AI)	139 (34)
SC (m ²): M (AI)	1,2 (0,6)
Cr pl. (mg/dl): M (AI)	0,5 (0,2)
Cl Cr mc (ml/min/1,73 m ²): X (DE)	123 (46,3)

M: mediana, AI: amplitud intercuartilo, n: número, X: media, DE: desviación estándar, SC: superficie corporal, Cr pl: creatinina plasmática, ClCr mc: *clearance* de creatinina medido corregido (ml/min/1,73 m²).

TABLA 2. Clasificación de los pacientes incluidos

Según el diagnóstico		Según estadio de enfermedad renal crónica Según ClCr mc (ml/min/1,73 m ²)	
Diagnósticos	n (%)	Estadio*	N (%)
Uropatía y displasia	62 (33,5)	G1 (≥ 90)	149 (81)
Glomerulopatías	31 (17)	G2 (60-89)	17 (9,23)
Monorreno	23 (12,5)	G3 (30-59)	10 (5,43)
Hematuria	14 (7,5)	G4 (15-29)	8 (4,34)
Síndrome urémico hemolítico	12 (6,5)	G5 (< 15)	0 (0)
Hipertensión arterial	7 (4)		
Litiasis	6 (3)		
Infección del tracto urinario	4 (2)		
Otros:	25 (14)		

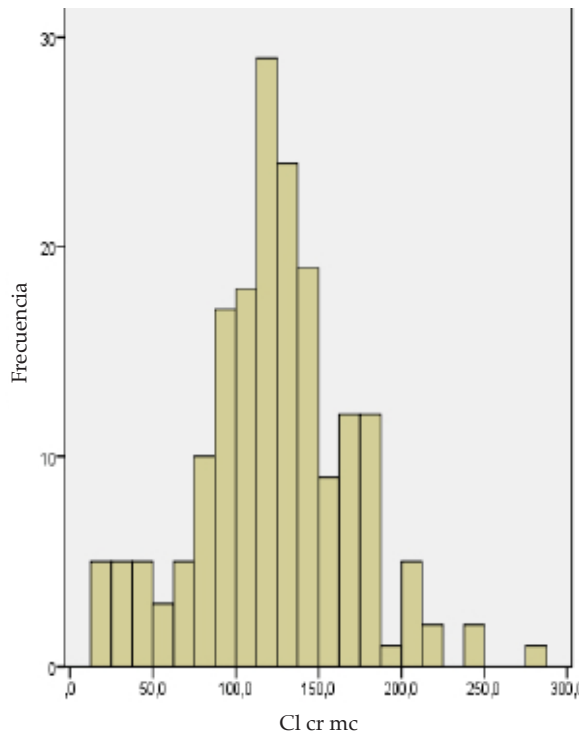
ClCr mc: *clearance* de creatinina medido corregido.

0,515. Esta regresión presenta un índice de correlación de Pearson (r) de 0,974 y un $r^2=0,949$, demostrando la relación directa entre las variables estudiadas (Figura 2).

Modelo 2: correlación entre el CICr mc y el FGe con el valor nuevo de k

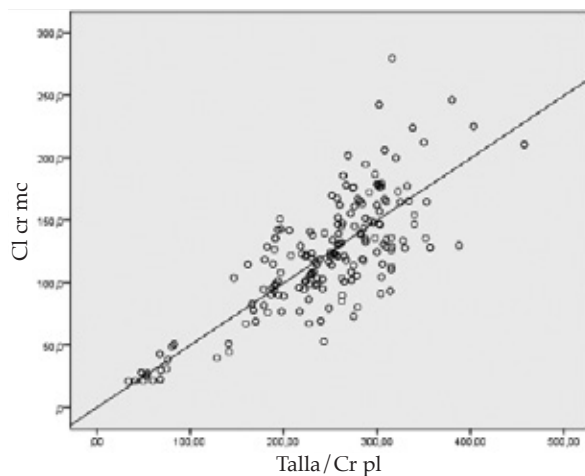
Para evaluar la correlación entre el CICr mc y el FGe utilizando el nuevo valor de k (0,499 x

FIGURA 1. Histograma de distribución del clearance de creatinina medido corregido en $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$



Se observa una media del CICr mc de $123 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ($n = 184$). Desviación estándar: $46,3 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$.
CICr mc: *clearance* de creatinina medido corregido ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$).

FIGURA 2. Correlación lineal entre la talla (cm)/creatinina plasmática (mg/dl) y el clearance de creatinina medido corregido ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$)



Se observa un coeficiente β de 0,499 con $r = 0,974$ y $r^2=0,949$ ($n = 184$).
Cr pl: creatinina plasmática, CICr mc: *clearance* de creatinina medido corregido ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$).

talla/ creatinina plasmática) propuesto, se realizó un modelo de regresión univariado a través del origen. Se consideró el CICr mc como variable dependiente o respuesta y el índice FGe como variable independiente o regresora (Figura 3).

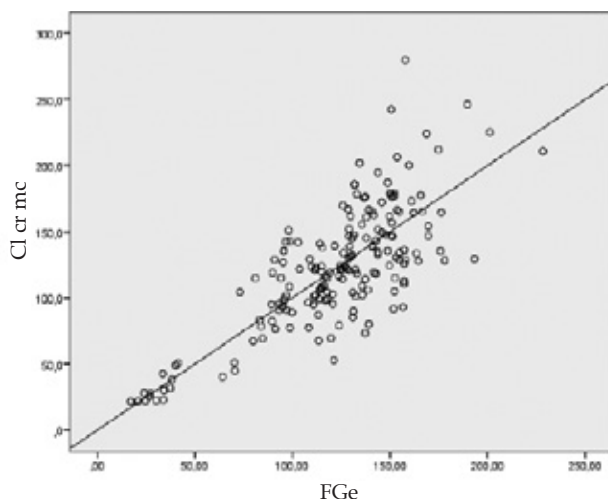
En este caso, el coeficiente β fue de 0,999 (IC95 %: 0,965-1,033). Nuevamente demostramos

una relación directa entre la variable dependiente y la independiente ($r = 0,974$ y $r^2 = 0,949$).

Comparación entre medianas del CICr mc y el FGe utilizando el nuevo valor de k

Si se compara la mediana del FGe (129 ml/min/1,73 m²) utilizando la constante

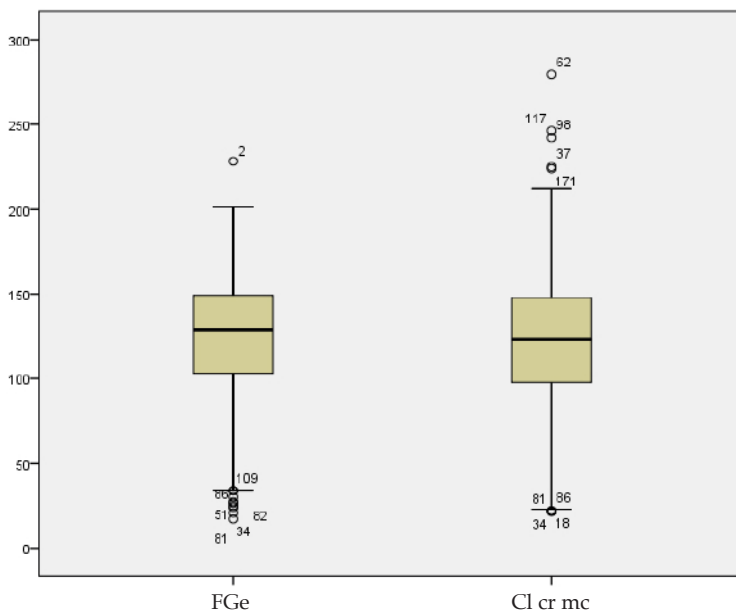
FIGURA 3. Correlación lineal entre el filtrado glomerular estimado (con un valor de $k = 0,499$) y el clearance de creatinina medido corregido



Se observa un coeficiente β de 0,999, con $r = 0,974$ y $r^2 = 0,949$ ($n = 184$).

FGe: filtrado glomerular estimado, ClCr mc: *clearance* de creatinina medido corregido (ml/min/1,73 m²).

FIGURA 4. Diagrama de caja: comparación entre medianas del filtrado glomerular estimado (usando un valor de $k = 0,499$) y el clearance de creatinina medido corregido



Se observa una mediana del FGe y del ClCr mc de 128,9 y 123 ml/min/1,73 m², respectivamente.

FGe: filtrado glomerular estimado, ClCr mc: *clearance* de creatinina medido corregido (ml/min/1,73 m²).

encontrada para el método colorimétrico cinético compensado, con la del CICr mc ($123 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (Figura 4) observamos una sobrestimación del FGe de $5,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Comparación entre las medianas de estimación del FGe utilizando los diferentes valores de k

Si en nuestra población se utilizaran en las fórmulas de estimación del FG los dos valores de la constante k previamente sugeridas por Schwartz^{5,8} en nuestro grupo de pacientes, se observaría: una sobrestimación de $13,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ con la k de 0,55 (MCJ) y una subestimación de $22,22 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ con la k de (0,413).

DISCUSIÓN

Los pediatras y nefrólogos infantiles siempre han calculado el FGe utilizando la talla. Sin embargo, luego de la modificación del método de cuantificación de la creatinina plasmática, observamos una amplia variabilidad de los niveles del FGe según se utilice el valor de k adecuado al MCJ o al ME. Estas discordancias podrían afectar la decisión correcta y rápida de un tratamiento según el nivel de FGe, por ejemplo, en un paciente con lesión renal aguda para ajustar la dosis de la medicación.

La determinación de creatinina sérica se basa en la reacción de Jaffe, cuyas ventajas son la simplicidad del análisis y su bajo costo, pero su principal inconveniente es la falta de especificidad con interferencias, tanto positivas como negativas. Para minimizar las interferencias, el método colorimétrico cinético compensado presenta tres modificaciones: a) realiza una lectura cinético-colorimétrica, b) realiza un blanco de muestra (para disminuir la interferencia negativa por la bilirrubina), y c) introduce un factor de corrección negativo de $-0,3 \text{ mg/dl}$ (para minimizar la interferencia positiva de los pseudocromógenos como las proteínas, glucosa, ácido ascórbico, cetoácidos, ácido úrico, entre otras). Esta compensación asume que la interferencia es constante en todas las muestras, y que puede ser excesiva en aquellos pacientes con tasa de producción de creatinina baja y la presencia de pseudocromógenos variable, como ocurre en la población pediátrica.¹⁷

El MCCC utilizado ha sido estandarizado frente al método de ID/MS. La estandarización del método permite disminuir las diferencias entre los valores de creatinina obtenidos por distintos métodos y su impacto en los resultados

de FG obtenidos mediante una ecuación.

En pediatría, la ecuación más utilizada desde el año 1976 es la de Schwartz, que utiliza la creatinina plasmática, la talla del paciente y una constante (k); la elección de esta última depende del método utilizado para la medición de la creatinina y de la población en estudio.

Para los métodos de Jaffe sin trazabilidad a IDMS se utiliza un valor de $k = 0,55$; y para los ME con trazabilidad a IDMS, se utiliza un valor de $k = 0,413$.¹⁷

Schwartz realizó varios estudios; en el año 1976 evaluó 186 pacientes con medición de creatinina plasmática mediante el MCJ y FG entre 10 y $140 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, y no encontró diferencias entre sexos ni entre pacientes prepuberales o pospuberales utilizando el mismo valor de k .⁵ En un estudio posterior, el mismo autor determinó diferentes constantes de acuerdo a la edad y el sexo; definió un valor de k para adolescentes varones y mujeres de $0,7$ y $0,55$, respectivamente.¹⁸ En el 2009,⁸ Schwartz modificó la constante ($k = 0,413$) debido al cambio en el método utilizado para la cuantificación de creatinina (ME) e incluyó pacientes con CICr mc entre 15 y $75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. En el año 2016 se propuso una modificación de dicha fórmula basada en la normalización de la creatinina sérica utilizando un coeficiente (Q) obtenido de la mediana de la creatinina plasmática en una población sana para la edad y el sexo utilizando el método enzimático, por lo cual no es aplicable a nuestra población ni nuestro método de cuantificación de creatinina plasmática.¹⁹ En 2019 se cuestionó la fórmula adecuada para calcular el FGe en adolescentes y adultos jóvenes⁸ propuesta por las guías KDIGO.^{20,21}

Nuestro estudio fue realizado en una población con un rango más amplio de función renal que la de los pacientes inicialmente estudiados por Schwartz⁵ y además más de la mitad (57%) tenía CICr mc dentro de valores referenciales, con una pequeña proporción de niños (18%) con ERC avanzada ($< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Posteriormente, pocos trabajos han analizado la correlación entre FGe y CICr mc con el MCCC.¹⁰⁻¹³

En el 2012, Hari también utilizó el MCCC para la cuantificación de la creatinina plasmática. Los pacientes de ese estudio no solo tenían una mediana de CICr mc más baja que los incluidos en el presente trabajo ($85,5$ versus $123 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), sino que además ellos encontraron un valor de k diferente ($0,42$ versus $0,499$) y un

r^2 menor (0,61 versus 0,949) comparado con nuestros hallazgos.¹¹

Un consenso del año 2014 propone que el valor de k debería ser adaptado localmente debido a la gran variación entre laboratorios en cuanto al método de determinación de la creatinina.³ De acuerdo con esto, nosotros sugerimos utilizar el valor de k de 0,499 cuando la creatinina plasmática se mide con el MCCC.

Al estimar el FG utilizando este nuevo valor de k , intentamos evaluarlo en distintos subgrupos de estudio, y observamos una subestimación en varones mayores de 13 años y una sobrestimación en pacientes con ERC avanzada con respecto al ClCr mc. Por lo tanto, creemos que, dadas las características de la población estudiada, deberíamos en un futuro planificar un nuevo estudio que incluya mayor número de pacientes adolescentes con ClCr mc menor a 60 ml/min/1,73 m², para extraer conclusiones más apropiadas para estos subgrupos.

Al comparar el FGe con el ClCr mc cuando utilizamos el valor de k de 0,499, observamos una leve sobrestimación del FGe de 5,8 ml/min/1,73 m².

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que utilizamos como *gold standard* del FG al ClCr mc, sabiendo que sobrestima entre el 10 y 20 % del verdadero valor de la función renal como consecuencia de la secreción tubular de creatinina, la que es aún mayor en pacientes pediátricos con caída del FG.¹

Respecto al método estadístico utilizado, y pese a la excelente correlación que presentan las variables relacionadas y estudiadas, nos encontramos con las mismas dificultades que tuvieron los trabajos originales de Schwartz y su grupo: las variables analizadas no presentan normalidad ni homocedasticidad en su distribución. Es por ello que las conclusiones extraídas a partir de esta correlación deben ser evaluadas en el contexto clínico, ya que carecen de la especificidad que supone una correlación lineal pura.

CONCLUSIÓN

Según este estudio el valor de la constante que permite estimar el filtrado glomerular cuantificando la creatinina plasmática con el método colorimétrico cinético compensado es de 0,499. ■

REFERENCIAS

1. National kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation,

- classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 3:1-150.
3. Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Fraga Rodríguez GM, et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños. *An Pediatr (Barc).* 2014; 80(5):326.e1-13.
4. Arant BS Jr, Edelmann CM Jr, Spitzer A. The congruence of creatinine and inulin clearances in children: use of the Technicon AutoAnalyzer. *J Pediatr.* 1972; 81(3):559-61.
5. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976; 58(2):259-63.
6. Jaffe M. Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure im normalen Harn erzeugt, und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Zeitschrift für Physiologische Chemie.* 1886; 10(5):391-400.
7. Moss GA, Bondar RJ, Buzzelli DM. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem.* 1975; 21(10):1422-6.
8. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(3):629-37.
9. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine-current status and future goals. *Clin Biochem Rev.* 2006; 27(4):173-84.
10. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49(12):1373-9.
11. Hari P, Biswas B, Pandey R, Kalaivani M, et al. Updated height- and creatinine-based equation and its validation for estimation of glomerular filtration rate in children from developing countries. *Clin Exp Nephrol.* 2012; 16(5):697-705.
12. Hellerstein S, Berenbom M, DiMaggio S, Erwin P, et al. Comparison of two formulae for estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19(7):780-4.
13. De Souza VC, Rabilloud M, Cochat P, Selistre L, et al. Schwartz formula: Is one k-coefficient adequate for all children? *PLoS One.* 2012; 7(12):e53439.
14. Comité nacional de crecimiento y desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3er ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
15. Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C. Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(3):561-9.
16. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry tenth paper a formula to estimate the appropriate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med (Chic).* 1916; 17(6_2):863-71.
17. De los Ríos Carrasco MJ, Montañés Bermúdez R, Gràcia García S. Estandarización de los procedimientos de medida de creatinina: estado actual. *Rev Lab Clin.* 2012; 5(2):87-101.
18. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987; 34(3):571-90.
19. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Eber N, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31(5):798-806.
20. Pottel H, Björk J, Bökenkamp A, Berg U, et al. Estimating glomerular filtration rate at the transition from pediatric to adult care. *Kidney Int.* 2019; 95(5):1234-43.
21. Mian A, Schwartz G. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24(6):348-56.

Determination of a new constant to estimate glomerular filtration rate in pediatrics

Melina Porporato, M.D.^a, Elsa Isern, M.D.^a, Mariana Pellegrini, M.D.^a,
Paula Carlopio, M.D.^a, Jorgelina M. Becchio, M.D.^a, Mariela Ríos, M.D.^a,
María B. Irigoyen, M.D.^a, Fabiana Vonmaro, Biochemist^b and Diana Massó, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. In pediatrics, glomerular filtration rate (GFR) may be estimated by measured corrected creatinine clearance (mcCrCl) (mL/min/1.73 m²) or the Schwartz formula (eGFR = height/plasma creatinine × *k*). The constant *k* depends on the plasma creatinine determination method: *k* = 0.55 for the Jaffe colorimetric method and *k* = 0.413 for the enzymatic method. Our laboratory uses the compensated kinetic colorimetric assay (CKC), and differences are observed between the estimated and measured GFR.

Hypothesis: The proposed values of *k* do not adjust to the CKC method for plasma creatinine.

Objective. To calculate a *k* value that allows to estimate GFR through creatinine measurement with CKC.

Methods. Correlational, descriptive design. Patients aged 3-18 years seen at the Division of Pediatric Nephrology between July 2017 and January 2018 with normal or altered GFR, bladder and bowel control, and signed consent were included. Malnourished and myelomeningocele patients were excluded. Studied variables were plasma and urine creatinine, height, and 24-hour urine output.

Results. A total of 184 patients were analyzed, their mean age was 10 years. Median mcCrCl was 123 mL/min/1.73 m². The linear correlation between height and plasma creatinine and mcCrCl resulted in a *k* value of 0.499 (*r* = 0.974 and *r*² = 0.949). The linear correlation between the estimated GFR (*k* = 0.499) and mcCrCl resulted in a 0.999 β coefficient (*r* = 0.951 and *r*² = 0.903).

Conclusion. According to this study, the constant that allows to estimate GFR when measuring plasma creatinine with the CKC method is 0.499.

Key words: glomerular filtration rate, colorimetric assay, creatinine.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e428>

To cite: Porporato M, Isern E, Pellegrini M, Carlopio P, et al. Determination of a new constant to estimate glomerular filtration rate in pediatrics. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e428-e434.

Acronyms and abbreviations

CKC: Compensated kinetic colorimetric assay.

eGFR: Estimated glomerular filtration rate.

EM: Enzymatic method.

GFR: Glomerular filtration rate.

IDMS: Isotope dilution mass spectrometry method.

JCM: Jaffe colorimetric method.

mcCrCl: Measured corrected creatinine clearance.

PCr: Plasma creatinine.

INTRODUCTION

The measurement of kidney function, both in adults and children, underwent several changes since the development of the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines in 2002¹ and their subsequent update, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), in 2012.²

These guidelines, in addition to reaching a consensus on the definition, evaluation, and classification of stages of chronic kidney disease (CKD), recommend assessing kidney function not only through plasma creatinine (PCr) determination but also through glomerular filtration rate (GFR). The latter may be performed by measuring the clearance (Cl) of endogenous substances (such as creatinine) or exogenous ones (such as inulin, iothalamate or iohexol) or may be estimated through predefined formulas.³ Despite being specific, exogenous markers are not routinely used in clinical pediatrics given their complex measurement. For this reason, GFR in pediatrics may be estimated with the well-known formula of measured creatinine

- Division of Pediatric Nephrology.
- Division of Chemistry.
Hospital Profesor Alejandro Posadas,
Buenos Aires,
Argentina.

E-mail address:

Diana Massó, M.D.:
dianamasso58@gmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 10-28-2020

Accepted: 3-10-2021

clearance corrected (mcCrCl) for 1.73 m² of body surface area with a 24-hour urine sample⁴ or with the formula developed by Schwartz in 1976,⁵ known as estimated glomerular filtration rate (eGFR), which allows to calculate GFR using plasma creatinine and patient height:

$$\text{eGFR} = \text{height (cm)} \times k / \text{PCr (mg/dL)}$$

By using a linear correlation between the height and creatinine values versus mcCrCl, Schwartz obtained an initial constant k of 0.55.

This constant allows to correct methodological errors and is intrinsically related to the measurement method used for creatinine. The formula was developed using the Jaffe colorimetric method (JCM).⁶ In this formula, in order to measure plasma creatinine, an orange-colored reaction that occurs when creatinine combines with picrate is used. This reaction is non-specific because there are positive and negative interferences with other chromogens which result in an overestimation or underestimation of creatinine.

Later on, some laboratories started measuring plasma creatinine using an enzymatic method (EM), which is more specific and accurate, and is not subject to marked interferences with other substances.⁷ A new correlation was performed with this method in 2009 (called bedside) through which the k value was determined at 0.413.⁸

Nowadays, in several health care facilities, including our hospital, creatinine levels are determined using a third method, known as compensated kinetic colorimetric assay (CKC), also called the Jaffe kinetic method, which minimizes the interferences of the JCM.⁹

Unfortunately, there are few studies in the bibliography regarding the value of k suggested to estimate GFR with the CKC.¹⁰⁻¹³ In short, there are 3 methods to measure plasma creatinine, which should use different k values to estimate GFR based on the Schwartz formula. For the JCM, since 1976, a k value of 0.55 has been used;⁵ for the EM, since 2009, a k value of 0.413 has been used;⁸ however, for the CKC there is no strong suggestion regarding the adequate k value.¹¹

Since 2010, our facility has been using the CKC. In routine practice, there is an overestimation of the eGFR when using a k value of 0.55 and an underestimation when using a value of 0.413 (mcCrCl is considered to be the gold standard).

OBJECTIVES

- To investigate which is the adequate k value for the measurement method used in

our laboratory (CKC) in patients younger than 18 years, validating the pre-existing mathematical model proposed by Schwartz in 1976.

- To assess the correlation between eGFR and mcCrCl using the new k value obtained.

MATERIALS AND METHODS

This was a descriptive and correlational study conducted between July 1st, 2017 and January 30th, 2018. The initial hypothesis was that none of the k values proposed to date allows to estimate the GFR more accurately when plasma creatinine is measured through CKC.

Patients aged 3-18 years with normal GFR or any stage of chronic kidney disease (CKD), with bladder and bowel control, seen at the Division of Nephrology of the Department of Pediatrics of Hospital Nacional Profesor A. Posadas were included in the study.

Malnourished patients according to the guidelines of the Sociedad Argentina de Pediatría¹⁴ and patients diagnosed with myelomeningocele were excluded.

Participants who did not undergo all requested lab tests or did not have an adequate 24-hour urine sample collection were left out. In order to determine if urine collection was adequate, the measurement of daily urinary creatinine excretion per kilogram of body weight (UCr/kg/day) was used taking as reference values those between the 5th and 95th percentiles according to age and sex.¹⁵

The following variables were analyzed: sex, weight, height, plasma creatinine, and mcCrCl (expressed as mL/min/1.73 m²). Plasma creatinine was measured using the Jaffe modified method (CKC) and processed in a Cobas 6000 C501[®] autoanalyzer (Roche, Basel); this test has been standardized against the reference isotope dilution mass spectrometry method (IDMS). The other variables necessary to estimate mcCrCl based on the formula described above⁴ were urinary creatinine, measured as per the Jaffe kinetic method, and total urinary output, corrected for 1.73 m² of body surface. Body surface area was determined using the DuBois formula.¹⁶

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of our facility. All included patients signed the informed consent or assent, as applicable.

The SPSS[®] statistical package, version 22.0, and the XLSTAT 2018.2[®] complement were used for the statistical analysis.

Given the multivariate model with 9 regressor variables, a minimum of 90 patients were included in the protocol. Continuous variables were expressed as mean or median based on their distribution, with their corresponding standard deviation (SD) or interquartile range (IQR). Categorical variables were described as absolute or relative values (percentage).

Two linear regression models were developed:

- **First model:** height/PCr and mcCrCl for 1.73 m² of body surface area.⁵
- **Second model:** GFR estimated by formula (with the new *k* value obtained) and mcCrCl for 1.73 m². Once correlations were established, Pearson's correlation coefficient (*r*) and the coefficient of determination (*r*²) were estimated.

RESULTS

In the study period, 242 patients were included; of these, 58 (31 %) were excluded: 38 for having pending lab results and 20 due to

an inadequate 24-hour urine sample collection. Out of the 184 studied patients (Table 1), 92 (50 %) were males and 23 were older than 13 years.

The median age was 10.5 years (range: 3.2-18) with an abnormal distribution. The most common diagnoses among studied patients were uropathy and dysplasia (33.5 %) (Table 2).

Regarding studied variables related to kidney function, the median plasma creatinine value was 0.5 mg/dL, and the mcCrCl showed a normal distribution (Figure 1), with a mean value of 123 mL/min/1.73 m² (SD: 46.3 mL/min/1.73 m²). In addition, it was observed that 57 % of patients (105/184) had a mcCrCl higher than 90 mL/min/1.73 m² (Table 2).

First model: Correlation between mcCrCl and the height/plasma creatinine ratio

In order to assess the correlation between mcCrCl and the height/plasma creatinine ratio, a univariate linear regression model (first model) through the origin (without an intercept term) was developed. mcCrCl was considered the dependent variable or response and the height/plasma creatinine ratio, the independent or regressor variable.

An unstandardized β coefficient (constant *k*) of 0.499 was obtained; with a 95 % confidence interval (CI) ranging from 0.482 to 0.515. This regression presents a Pearson's correlation coefficient (*r*) of 0.974 and a *r*² = 0.949, showing the direct relation between studied variables (Figure 2).

Second model: Correlation between mcCrCl and eGFR with the new *k* value

In order to assess the correlation between mcCrCl and eGFR using the new *k* value (0.499 x height/plasma creatinine) proposed, a

TABLE 1. Characteristics of the studied population (*n* = 184)

Variables	Data
Number of patients	184
Age (years): M (IQR)	10.5 (5.8)
Boys: n (%)	92 (50)
Weight (kg): M (IQR)	35.7 (24)
Height (cm): M (IQR)	139 (34)
BSA (m ²): M (IQR)	1.2 (0.6)
PCr (mg/dL): M (IQR)	0.5 (0.2)
mcCrCl (mL/min/1.73 m ²): X (SD)	123 (46.3)

M: median, IQR: interquartile range, n: number, X: mean, SD: standard deviation, BSA: body surface area, PCr: plasma creatinine, mcCrCl: measured corrected creatinine clearance (mL/min/1.73 m²).

TABLE 2. Classification of included patients

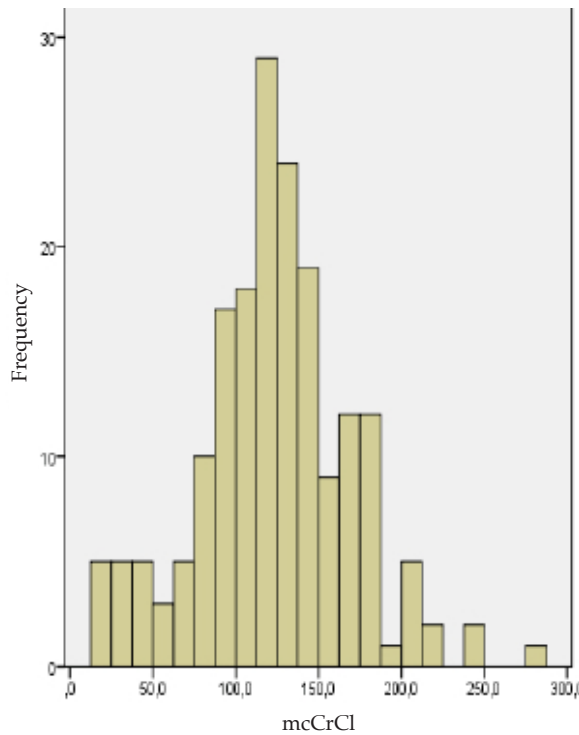
By diagnosis		By chronic kidney disease stage by mcCrCl (mL/min/1.73 m ²)	
Diagnoses	N (%)	Stage*	N (%)
Uropathy and dysplasia	62 (33.5)	S1 (\geq 90)	149 (81)
Glomerulopathies	31 (17)	S2 (60-89)	17 (9.23)
Solitary kidney	23 (12.5)	S3 (30-59)	10 (5.43)
Hematuria	14 (7.5)	S4 (15-29)	8 (4.34)
Hemolytic uremic syndrome	12 (6.5)	S5 (< 15)	0 (0)
Arterial hypertension	7 (4)		
Lithiasis	6 (3)		
Urinary tract infection	4 (2)		
Other	25 (14)		

mcCrCl: measured corrected creatinine clearance.

univariate regression model through the origin was developed. mcCrCl was considered the dependent variable or response and eGFR, the independent regressor variable (Figure 3).

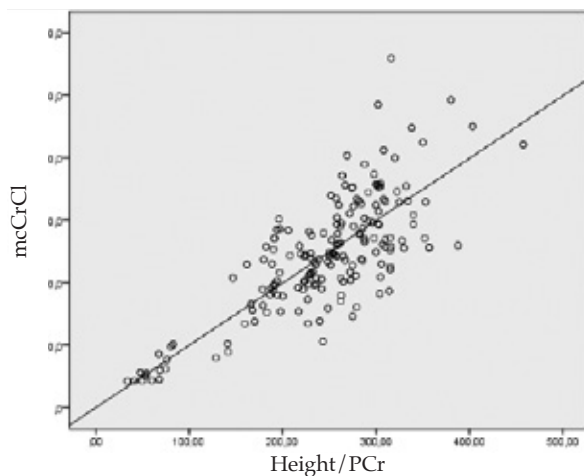
In this case, the β coefficient was 0.999 (95 % CI: 0.965-1.033). A direct relation was again demonstrated between the dependent variable and the independent variable ($r = 0.974$ and $r^2 = 0.949$).

FIGURE 1. Histogram of distribution of measured corrected creatinine clearance (mL/min/1.73 m²)



The mean mcCrCl is 123 mL/min/1.73 m² (n = 184). Standard deviation: 46.3 mL/min/1.73 m². mcCrCl: measured corrected creatinine clearance (mL/min/1.73 m²).

FIGURE 2. Linear correlation between height (cm)/plasma creatinine (mg/dL) and measured corrected creatinine clearance (mL/min/1.73 m²)



β coefficient of 0.499 with $r = 0.974$ and $r^2 = 0.949$ (n = 184). PCr: plasma creatinine, mcCrCl: measured corrected creatinine clearance (mL/min/1.73 m²).

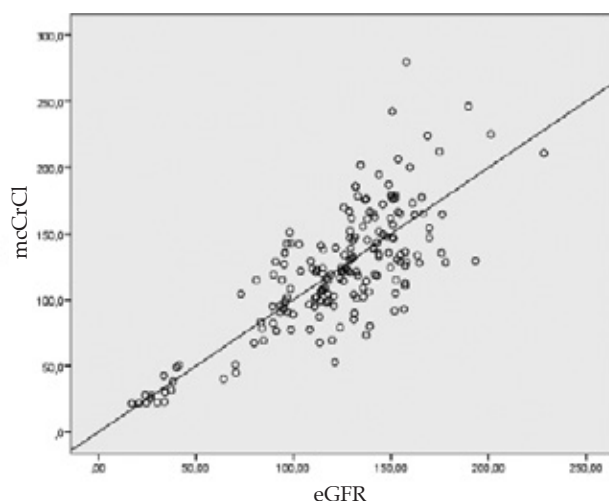
Comparison between the median values of mcCrCl and eGFR using the new k value

If the median eGFR (129 mL/min/1.73 m²) using the constant found for the CKC is compared to the median mcCrCl (123 mL/min/1.73 m²) (Figure 4), an eGFR overestimation of 5.8 mL/min/1.73 m² is observed.

Comparison between median eGFR estimates using the different k values

If the two values of the constant *k* previously suggested by Schwartz^{5,8} were used in the formulas to estimate GFR in our group of patients, the following would be observed: an overestimation of 13.2 mL/min/1.73 m² with the

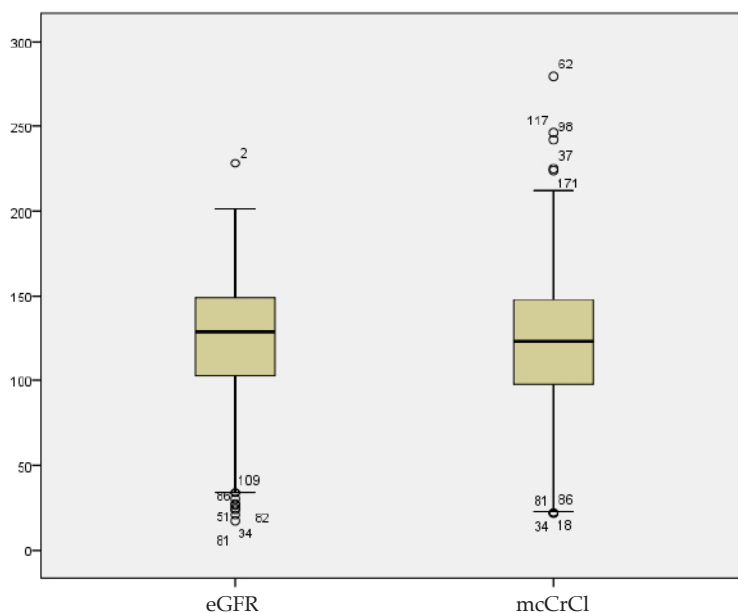
FIGURE 3. Linear correlation between the estimated glomerular filtration rate (with a *k* value of 0.499) and the measured corrected creatinine clearance



β coefficient of 0.999 with $r = 0.974$ and $r^2 = 0.949$ ($n = 184$).

eGFR: estimated glomerular filtration rate, mcCrCl: measured corrected creatinine clearance (mL/min/1.73 m²).

FIGURE 4. Box plot: Comparison between the median values of the estimated glomerular filtration rate (with a *k* value of 0.499) and the measured corrected creatinine clearance



Median values of eGFR and mcCrCl of 128.9 and 123 mL/min/1.73 m², respectively.

eGFR: estimated glomerular filtration rate, mcCrCl: measured corrected creatinine clearance (mL/min/1.73 m²).

k value of 0.55 (JCM) and an underestimation of 22.22 mL/min/1.73 m² with the k value of 0.413.

DISCUSSION

Pediatricians and pediatric nephrologists have always calculated eGFR based on height. However, after modifying the measurement method for plasma creatinine, we observed a wide variability of eGFR levels depending on whether the k value adjusted to the JCM or the EM is used. These differences could affect the correct and rapid decision-making on treatment based on the eGFR level, for instance, to adjust the dose of medication in a patient with acute kidney injury.

The determination of serum creatinine is based on the Jaffe reaction, whose advantages include its simple analysis and low cost, but its main problem is the lack of specificity with interferences, both positive and negative. In order to minimize interferences, the CKC has 3 modifications: a) it performs a kinetic-colorimetric reading, b) it performs a sample blank (to reduce the negative interference of bilirubin), and c) it introduces a negative correction factor of -0.3 mg/dL (to minimize the positive interference of pseudochromogens, such as proteins, glucose, ascorbic acid, ketoacids, uric acid, among others). This compensation assumes that the interference is constant in all samples and that it may be excessive in patients with a low creatinine production rate and the variable presence of pseudochromogens, as is the case in the pediatric population.¹⁷

The CKC method used has been standardized against the IDMS method. Standardization is a method that allows to reduce differences between creatinine values obtained through different methods and their impact on the GFR results obtained through an equation.

In pediatrics, the most commonly used equation since 1976 has been that proposed by Schwartz, which uses plasma creatinine, patient height, and a constant (k); the selection of the latter depends on the method used to measure creatinine and the study population.

For non-IDMS-traceable Jaffe methods, a k value of 0.55 is used, and for IDMS-traceable EM, a k value of 0.413.¹⁷

Schwartz conducted several studies; in 1976 he assessed 186 patients with plasma creatinine measurement through JCM and GFR ranging between 10 and 140 mL/min/1.73 m², and found no differences between sexes nor between prepubertal and postpubertal patients using the

same k value.⁵ In a subsequent study, the same author determined different constants according to age and sex; he defined a k value of 0.7 and 0.55 for adolescent boys and girls, respectively.¹⁸ In 2009,⁸ Schwartz modified the constant ($k = 0.413$) due to the change in the method used to measure creatinine (EM) and included patients with mcCrCl ranging from 15 to 75 mL/min/1.73 m². In 2016, there was a proposal to modify that formula based on normalized serum creatinine using a coefficient (Q) obtained from the median plasma creatinine from a healthy population for age and sex using the enzymatic method, which is why it does not apply to our population nor to our measurement method for plasma creatinine.¹⁹ In 2019, the adequate formula to calculate eGFR in adolescent and young adults⁸ proposed by the KDIGO guidelines was questioned.^{20,21}

Our study was conducted in a population with a wider range of kidney function than that of patients initially studied by Schwartz;⁵ in addition, more than half of our patients (57 %) had a mcCrCl within reference values, with a small proportion of children (18 %) with advanced CKD (< 60 mL/min/1.73 m²).

Afterwards, few studies have analyzed the correlation between eGFR and mcCrCl with CKC.¹⁰⁻¹³

In 2012, Hari also used CKC to measure plasma creatinine. The patients included in that study had a lower median mcCrCl than that of our participants (85.5 versus 123 mL/min/1.73 m²); in addition, those authors found a different k value (0.42 versus 0.499) and a lower r^2 (0.61 versus 0.949) compared to our findings.¹¹

A 2014 consensus proposes that the k value should be adapted locally due to the great variation among laboratories in relation to the method used for creatinine determination.³ In agreement with this, we suggest using a k value of 0.499 when plasma creatinine is measured with CKC.

When estimating the GFR using this new k value, we tried to assess it in different study subgroups, and we noticed an underestimation in boys older than 13 years and an overestimation in patients with advanced CKD in relation to mcCrCl. Therefore, we believe that, given the characteristics of the studied population, in the future we should plan a new study including a higher number of adolescent patients with mcCrCl < 60 mL/min/1.73 m², so as to draw more appropriate conclusions regarding these subgroups.

When comparing eGFR with mcCrCl with a k value of 0.499, we observed a slight eGFR overestimation of 5.8 mL/min/1.73 m².

One of the limitations of this study is that we used mcCrCl as the gold standard of GFR, knowing that it overestimates the real value of kidney function by 10-20 % as a consequence of tubular creatinine secretion, which is even higher in pediatric patients with a drop in GFR.¹

In relation to the statistical method used, despite the excellent correlation observed between the related and studied variables, we face the same difficulties as the original studies by Schwartz and his group: the analyzed variables do not show normality or homoscedasticity in their distribution. For this reason, conclusions drawn from this correlation should be assessed in the clinical setting, given that they lack the specificity typical of a pure linear correlation.

CONCLUSION

According to this study, the constant that allows to estimate GFR when measuring plasma creatinine with the CKC method is 0.499. ■

REFERENCES

- National kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(2 Suppl 1):S1-266.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 3:1-150.
- Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Fraga Rodríguez GM, et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en niños. *An Pediatr (Barc).* 2014; 80(5):326.e1-13.
- Arant BS Jr, Edelmann CM Jr, Spitzer A. The congruence of creatinine and inulin clearances in children: use of the Technicon AutoAnalyzer. *J Pediatr.* 1972; 81(3):559-61.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976; 58(2):259-63.
- Jaffe M. Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure im normalen Harn erzeugt, und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Zeitschrift für Physiologische Chemie.* 1886; 10(5):391-400.
- Moss GA, Bondar RJ, Buzzelli DM. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem.* 1975; 21(10):1422-6.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(3):629-37.
- Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine-current status and future goals. *Clin Biochem Rev.* 2006; 27(4):173-84.
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49(12):1373-9.
- Hari P, Biswas B, Pandey R, Kalaivani M, et al. Updated height- and creatinine-based equation and its validation for estimation of glomerular filtration rate in children from developing countries. *Clin Exp Nephrol.* 2012; 16(5):697-705.
- Hellerstein S, Berenbom M, DiMaggio S, Erwin P, et al. Comparison of two formulae for estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19(7):780-4.
- De Souza VC, Rabilloud M, Cochat P, Selistre L, et al. Schwartz formula: Is one k-coefficient adequate for all children? *PLoS One.* 2012; 7(12):e53439.
- Comité nacional de crecimiento y desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3.ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
- Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C. Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(3):561-9.
- Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry tenth paper a formula to estimate the appropriate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med (Chic).* 1916; 17(6_2):863-71.
- De los Ríos Carrasco MJ, Montañés Bermúdez R, Gràcia García S. Estandarización de los procedimientos de medida de creatinina: estado actual. *Rev Lab Clin.* 2012; 5(2):87-101
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987; 34(3):571-90.
- Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Eber N, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31(5):798-806.
- Pottel H, Björk J, Bökenkamp A, Berg U, et al. Estimating glomerular filtration rate at the transition from pediatric to adult care. *Kidney Int.* 2019; 95(5):1234-43.
- Mian A, Schwartz G. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24(6):348-56.

Reingresos hospitalarios en un hospital pediátrico de tercer nivel: Prevalencia, características asociadas y prevenibilidad

Hospital readmissions at a tertiary care children's hospital: Prevalence, associated characteristics, and preventability

Dra. Daiana Basso^a, Dra. Carolina Bermúdez^a, Dra. Sofía Santoro Gallardo^a,
Dr. Francisco Tonini^a, Dr. Federico Torres^a, Dr. Fernando Ferrero^a y Dr. Mariano Ibarra^a

RESUMEN

Introducción. Los reingresos hospitalarios en pediatría representan un problema grave, potencialmente evitable, en los sistemas de salud. Existe poca información sobre el tema en nuestro medio.

Objetivo. Estimar la tasa de reingreso, la proporción de reingresos potencialmente prevenibles y las características asociadas a estos.

Material y métodos. Estudio transversal que incluyó reingresos hospitalarios de pacientes de 0 a 18 años, internados en un hospital pediátrico de tercer nivel entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2018. Se evaluó si los reingresos fueron potencialmente prevenibles según tuvieran o no relación con el ingreso previo.

Resultados. Sobre 8228 ingresos hospitalarios contabilizados en el período de estudio, se observó una tasa de reingresos por cualquier causa de 10 % a 30 días y del 7,1 % a 15 días. La proporción de reingresos clasificados como potencialmente prevenibles fue de 47,9 % a los 30 días y de 47,5 % a 15 días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los reingresos a 30 y a 15 días respecto de la edad de los pacientes, la cobertura de salud, la presencia de una enfermedad crónica ni la causa del reingreso.

Conclusión. La tasa de reingresos hospitalarios fue de 10 % a 30 días del egreso y de 7,1 % a 15 días; casi la mitad de ellos se consideraron potencialmente prevenibles.

Palabras clave: readmisión del paciente, calidad de la atención de salud, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e435>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e435>

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

Correspondencia:

Dr. Mariano Ibarra:
marianoestebanibarra@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 14-3-2021

Aceptado: 28-4-2021

INTRODUCCIÓN

Los reingresos hospitalarios (RH) constituyen un problema grave en los sistemas de atención médica. Desde que comenzó el programa de reducción de RH de *Medicare* en los Estados Unidos de América, la tasa de reingresos por cualquier causa a los 30 días es una medida de calidad de la atención que permanece en el centro del análisis. Aunque ese programa es una iniciativa de *Medicare* destinada a adultos, el interés por los reingresos pediátricos está en aumento, ya que representan un desafío para los sistemas de salud en todo el mundo.^{1,2} Los RH pediátricos son una carga para los pacientes, las familias y los sistemas de salud.³

A pesar del creciente interés en el tema, la fiabilidad de las métricas de readmisión como medida de calidad de la atención está en duda. Las preocupaciones se basan en: a) amplias variaciones en las tasas de readmisión entre distintos hospitales y el efecto que los factores socioeconómicos tienen sobre estas variaciones,⁴ b) dificultades para evaluar si los reingresos son prevenibles⁵ y c) el hecho de que, a pesar de todos los esfuerzos realizados para disminuir las tasas de reingresos, estas permanecen constantes.⁶

El tema se encuentra claramente instalado en los Estados Unidos, pero existe muy poca información sobre reingresos pediátricos en América del Sur. En Argentina, particularmente, los reingresos no forman parte de los indicadores de calidad en la atención, por lo que no existe una política

Cómo citar: Basso D, Bermúdez C, Santoro Gallardo S, Tonini F, et al. Reingresos hospitalarios en un hospital pediátrico de tercer nivel: Prevalencia, características asociadas y prevenibilidad. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e435-e440.

sanitaria sobre este aspecto.

Debido a que los reingresos pediátricos tienen características particulares en cada sistema de salud, y teniendo en cuenta la falta de información local, en este trabajo se exploran las tasas de reingreso, la proporción de reingresos potencialmente prevenibles y las características asociadas a estos en un hospital pediátrico de tercer nivel en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

POBLACIÓN, MATERIALES Y MÉTODO

Diseño: estudio transversal.

Criterios de inclusión: se incluyeron los ingresos hospitalarios de pacientes de 0 a 18 años, en un hospital pediátrico de tercer nivel entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2018.

Criterios de exclusión: se excluyeron los ingresos cuyas historias clínicas no tuvieran detallados los datos necesarios para el estudio.

Variable de resultado principal: se consideraron los RH según 2 períodos: a 15 y

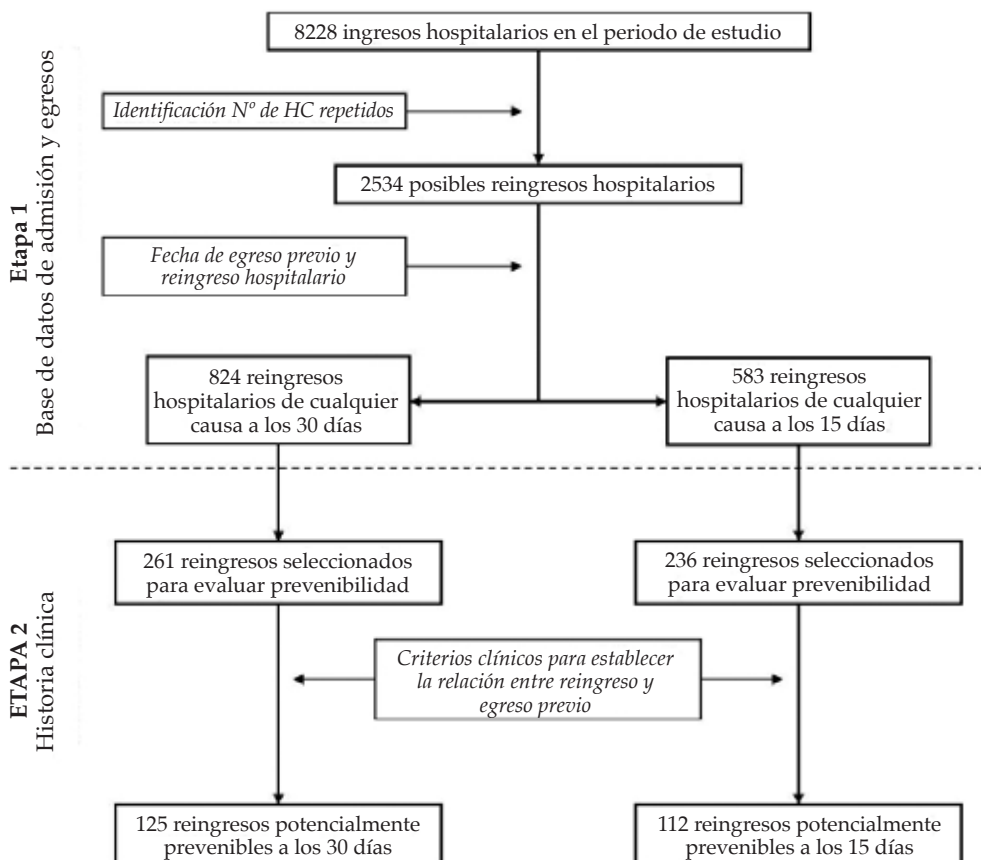
a 30 días del alta. Además, se dividieron en reingresos por cualquier causa y por causa potencialmente prevenible. Se consideraron potencialmente prevenibles aquellos reingresos no programados relacionados al ingreso previo porque: a) fueron recurrencia del mismo motivo de ingreso, b) fueron una descompensación aguda de una patología crónica que pudo o no haber sido el motivo de ingreso previo, o c) fueron una complicación relacionada con la internación previa (criterios modificados de Goldfield et al.⁷).

De este modo, las variables de resultado fueron:

- RH por cualquier causa dentro de los 30 días.
- RH por cualquier causa dentro de los 15 días.
- RH por causa potencialmente prevenible dentro de los 30 días.
- RH por causa potencialmente prevenible dentro de los 15 días.

Otras variables: características de los pacientes y de su hospitalización, como la edad, la cobertura de salud del sistema público exclusiva,

FIGURA 1. Flujoograma del procedimiento de estudio



la presencia de una enfermedad crónica de base, el mes del año y los días de estadía hospitalaria al reingreso.

Procedimiento del estudio: se desarrolló en dos etapas (Figura 1). En una primera etapa, de la Oficina de Admisión y Egreso se obtuvieron los datos de todos los pacientes hospitalizados durante el período de estudio para el cálculo de la prevalencia de RH por cualquier causa a 15 y a 30 días. Se seleccionaron pacientes con múltiples internaciones mediante la identificación de repeticiones en el número de historia clínica. Se evaluó cada repetición para identificar si se trataba o no de un reingreso hospitalario según los criterios mencionados. De esta manera, se calculó la prevalencia de RH por cualquier causa a 15 y a 30 días.

En la segunda etapa, se estimó la prevalencia de RH prevenibles aplicando los criterios de Goldfield et al.,⁷ con base en los datos de las historias clínicas. Para ello, se realizó un nuevo cálculo del tamaño muestral considerando la prevalencia de reingresos prevenibles descrita por Pérez-Moreno et al.,² y la cantidad de reingresos identificados en la primera etapa del estudio. Por último, se compararon las características de los RH potencialmente prevenibles a 15 y a 30 días.

Tamaño muestral: con base en una prevalencia de RH de $4,1\% \pm 0,5\%$,² con un nivel de confianza del 95 %, se estimó el tamaño muestral en 5866 pacientes. Sin embargo, se analizaron los datos completos del año 2018 para evitar posibles sesgos estacionales.

Para estimar las tasas de reingreso prevenible, se consideró una prevalencia de $42\% \pm 5\%$,² un nivel de confianza del 95 % y una población de 583 reingresos a los 15 días y 824 reingresos a 30 días. De esta manera, se calculó una muestra de 236 reingresos para estimar la tasa de reingreso prevenible a 15 días, y de 261 reingresos para estimar la de reingreso prevenible a 30 días. El muestreo fue aleatorio simple.

Consideraciones estadísticas: las variables categóricas se presentan como porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza del 95 % (IC95%). Las variables continuas se expresan como mediana y rango por no presentar distribución normal. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi cuadrado y las continuas, con la prueba U de Mann-Whitney. En todos los casos, se consideró significativo un nivel de $p < 0,05$.

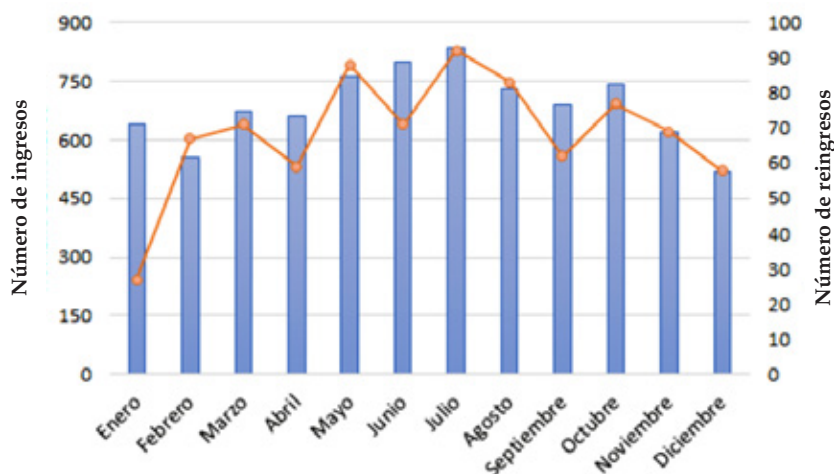
Consideraciones éticas: el proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del hospital e incorporado al Registro público de investigaciones en salud del GCBA (N° 261/19).

RESULTADOS

Prevalencia de reingresos: durante el período analizado se registraron 8228 ingresos hospitalarios. No hubo ingresos que cumplieran el criterio de exclusión.

De los ingresos, 824 fueron reingresos dentro de los 30 días del egreso previo, con una tasa de reingresos por cualquier causa del 10 % (IC95%: 9,4-10,7). Dentro de los 15 días posteriores al

FIGURA 2. Cantidad de ingresos y reingresos de cualquier causa por mes



Las barras corresponden al eje de ordenadas izquierdo. Las líneas corresponden al eje de ordenadas derecho.

egreso previo, hubo 583 reingresos con una tasa de reingreso por cualquier causa del 7,1 % (IC95%: 6,6-7,7). Tanto los ingresos como los reingresos tuvieron una distribución estacional; de mayo a julio se observó una mayor cantidad de ingresos y reingresos (Figura 2).

Proporción de reingresos potencialmente prevenibles: de 261 reingresos a los 30 días, 47,9 % (IC95%: 41,2-53,9) fueron potencialmente prevenibles. De 236 reingresos a 15 días, 47,5 % (IC95%: 41,2-53,8) fueron potencialmente prevenibles. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Características de los reingresos potencialmente prevenibles: en el grupo de reingresos a 15 días, el 58,9 % reingresó por recurrencia de la misma patología que los había llevado a internarse previamente; 50,9 % por una complicación asociada a la internación previa; y 56,3 % reingresó por descompensación aguda de patología crónica (los pacientes podían presentar más de un motivo para el reingreso). En el grupo de reingresos dentro de los 30 días, 48,8 % reingresó por recurrencia del motivo de internación previa, 52 % por una complicación asociada a la internación previa y 54,4 % por

descompensación aguda de su patología crónica. Ninguna de las diferencias descritas resultó estadísticamente significativa (Tabla 1).

La mediana de edad de los pacientes con reingresos potencialmente prevenibles dentro de los 30 días fue de 3,9 años, mientras que en el grupo de 15 días fue de 5,3 años. La cobertura de salud exclusiva del sistema público fue del 71,2 % entre los pacientes que reingresaron a 30 días y del 64,3 % en los que reingresaron a 15 días. Padeían enfermedad crónica 73,2 % de pacientes que reingresaron a 15 días y 71,2 % de los que reingresaron a 30 días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de estas características.

DISCUSIÓN

En este estudio se describe la prevalencia de reingresos por cualquier causa dentro de los 15 y los 30 días, así como la proporción de reingresos potencialmente prevenibles. La tasa de reingreso por cualquier causa a 30 días fue del 10 %, similar a la referida por Auger en Cincinnati (11,3 %),⁸ pero superior a la referida por Pérez-Moreno en Madrid (4,1 %)² y por Toomey en Boston (6,5 %).⁹ Las diferencias observadas pueden ser

Tabla 1. Comparación de tasa y características de los reingresos potencialmente prevenibles

	15 días	30 días	OR (IC95%)	p*
Reingresos potencialmente prevenibles, % (IC95%)	47,5 (41,2-53,8)	47,9 (41,2-53,9)	0,98 (0,70-1,40)	0,99
Características de los ingresos potencialmente prevenibles	n = 112	n = 125		
Edad decimal, mediana (rango)	5,3 (0,1-18,7)	3,9 (0,1-18,5)		0,65
Presencia de enfermedad crónica, n (%)	82 (73,2)	89 (71,2)	1,11 (0,63-1,95)	0,84
Diagnósticos por capítulo (CIE-10)				
Neoplasias	27 (24,1)	28 (22,4)	1,10 (0,60-2,01)	0,88
Sistema respiratorio	17 (15,2)	23 (18,4)	0,73 (0,37-1,44)	0,46
Malformaciones congénitas	14 (12,5)	12 (9,6)	1,35 (0,59-3,05)	0,61
Sistema digestivo	5 (4,5)	2 (1,6)	0,93 (0,28-3,12)	0,90
Trastornos mentales	5 (4,5)	6 (4,8)	0,93 (0,28-3,12)	0,90
Sistema nervioso	4 (3,6)	6 (4,8)	0,73 (0,20-2,67)	0,88
Endócrinas, nutricionales y metabólicas	4 (3,6)	3 (2,4)	1,51 (0,33-6,88)	0,88
Otros	5 (4,5)	9 (7,2)	0,60 (0,20-1,85)	0,54
Cobertura exclusiva de sistema público, n (%)	72 (64,3)	89 (71,2)	0,73 (0,42-1,26)	0,32
Días de hospitalización durante el reingreso, mediana (rango)	6 (1-59)	5 (1-143)		0,44
Motivo de reingreso				
Recurrencia del mismo motivo de internación previa, n (%)	66 (58,9)	61 (48,8)	1,51 (0,90-2,52)	0,15
Descompensación de patología crónica, n (%)	63 (56,3)	68 (54,4)	1,10 (0,65-1,80)	0,88
Complicación relacionada con el ingreso previo, n (%)	57 (50,9)	65 (52,0)	0,96 (0,57-1,59)	0,97

*En todos los casos se consideró significativa una $p < 0,05$. Las variables categóricas se contrastaron mediante la prueba de chi cuadrado. Las variables continuas se contrastaron con la prueba U de Mann-Whitney.

IC95%: intervalo de confianza del 95 %; OR: odds ratio, CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión.

explicadas porque se excluyeron los reingresos por patología oncológica o quirúrgica totalmente en el caso de Pérez-Moreno y parcialmente en el caso de Toomey. Este tipo de patologías representan una importante causa de reingresos,⁴ lo que muestra que excluir ciertas causas de reingreso puede disminuir las tasas. Cabe preguntarse si la exclusión de estas causales no quita representatividad al indicador en cuestión.

En reingresos a 15 días, la experiencia es menor porque la tasa de reingresos más difundida es a 30 días. En este trabajo, la tasa de reingresos por cualquier causa a 15 días (7,1 %) es similar a la descrita por Gay (8,4 %) en un hospital de Vanderbilt.¹⁰ En este caso, los autores incluyeron a todos los reingresos, sin excluir causas.

En el presente análisis se incluyó la tasa de reingresos potencialmente prevenibles, que fue del 47,9 % a 30 días y del 47,5 % a 15 días. Pérez-Moreno describe una tasa similar (46,4 %).² En este trabajo se definieron como prevenibles aquellos reingresos que ocurrieran dentro de los 15 días posteriores al egreso y que tuvieran la misma causa de internación que el ingreso previo. Toomey estimó una tasa de reingresos potencialmente prevenibles menor, del 29,5 %.⁹ Los autores definieron los reingresos potencialmente prevenibles según la revisión de las historias clínicas y entrevistas realizadas a padres y/o cuidadores. La información obtenida en las entrevistas cambió la calificación de prevenible a no prevenible en el 11,8 % de los casos. Las diferencias encontradas en las tasas de reingresos potencialmente prevenibles podrían estar relacionadas con los métodos utilizados para su categorización. El uso de información administrativa, los datos clínicos o la opinión de padres arroja diferentes resultados según cómo se utilicen o se combinen entre sí.^{5,6}

Otra de las características de los pacientes con reingresos potencialmente prevenibles que resulta destacable es la alta prevalencia de enfermedades crónicas. En nuestro estudio fue del 71,2 % y del 73,2 % para los reingresos dentro de los 30 y 15 días, respectivamente. Esta tasa resulta similar a las referidas en otros estudios, del 63 % al 79 %.^{2,9,10} Es lógico pensar que la población de enfermos crónicos es más propensa a internarse, ya sea por una descompensación o por una complicación asociada a su enfermedad de base. En todo caso, estas cifras ponen de manifiesto la importancia que tiene esta población, y que cualquier estrategia que tenga por objetivo disminuir los reingresos deberá hacer especial

énfasis en ella.

La mayoría de la población de reingresos evaluada tenía cobertura de salud del sistema público exclusiva. Esta proporción es mayor a la observada en estudios desarrollados en otros países.³ La cobertura de salud exclusiva del sistema público puede ser considerada un marcador indirecto de vulnerabilidad social en nuestro medio e implica, casi indefectiblemente, que los padres del paciente no tienen empleo formal. La mayor vulnerabilidad social podría explicar en parte que las tasas de reingreso descritas en este trabajo sean mayores a las referidas por otros autores.^{2,9} Los factores socioeconómicos están asociados a la variabilidad de las tasas de reingreso pediátrico entre hospitales.⁴

Además de las características de los pacientes, los reingresos pediátricos podrían ser influenciados por aspectos ambientales. A lo largo del año, los reingresos presentaron distribución estacional, con predominancia en los meses de circulación de virus respiratorios. Pérez-Moreno observó una distribución similar en el hemisferio norte.² Dos fenómenos podrían explicar esta situación. En primer lugar, el efecto directo de las infecciones respiratorias. Los pacientes recientemente egresados por cualquier motivo tienen mayor posibilidad de contraer una infección respiratoria que derive en un reingreso. El segundo factor sería la presión que los elevados niveles de ocupación generan en las instituciones. Esta presión podría causar altas demasado precoces y, por lo tanto, reingresos potencialmente prevenibles.

A pesar de los esfuerzos realizados para disminuir los reingresos, las tasas permanecen constantes.⁶ Uno de los factores que podrían explicar este hecho es que las tasas de reingreso se calculan a 30 días con reingresos por cualquier causa. Las estrategias utilizadas para disminuir los reingresos podrían ser efectivas en subgrupos de pacientes, pero no en la totalidad de estos, y los pequeños logros no se verían reflejados en la tasa general. Es importante destacar que en este trabajo se encontró que las poblaciones de pacientes que reingresan por cualquier causa a 15 y 30 días son similares. Por lo tanto, sería posible utilizar una estrategia única para disminuir los reingresos en estos pacientes.

Dentro de las potenciales limitaciones de este estudio, se observó que el análisis fue realizado exclusivamente sobre los reingresos de un hospital pediátrico de tercer nivel, con

posibles sesgos respecto a lo que puede suceder en servicios pediátricos en hospitales generales. Por otra parte, no se consideró a los posibles reingresos que tuvieran internación previa en otra institución. Sin embargo, los reingresos a una misma institución podrían ser un indicador de mejor calidad de atención¹¹ debido a que los pacientes pediátricos suelen satisfacer sus necesidades de atención hospitalaria dentro de una sola institución.⁴ En cuanto a la transición hacia el cuidado domiciliario, no contamos con información sobre el seguimiento ambulatorio, la adherencia al tratamiento y el acceso a la medicación luego del alta (todas variables que podrían influir en la tasa de reinternaciones). Sin embargo, se incluyó a toda la población que ingresó en el hospital, sin excluir a los pacientes oncológicos o quirúrgicos, por lo que los resultados aquí presentados representan de la totalidad de la población hospitalaria. Asimismo, se decidió considerar un año completo para la evaluación, a fin de evitar los sesgos estacionales característicos de la patología pediátrica.

Se considera que la definición de la variable principal del estudio es una fortaleza de este trabajo. Se utilizó una definición objetiva para clasificar los reingresos como potencialmente prevenibles, y cada historia clínica involucrada fue revisada a fin de caracterizar a esta población. Esta metodología es fácilmente reproducible y le otorga validez externa y metodológica al estudio.

Por último, se destaca que el interés por la tasa de reingresos está creciendo en el mundo. En los Estados Unidos, mucho de este interés se apoya en las penalizaciones económicas que las instituciones pueden recibir por este tema.^{8,12} El sistema de salud argentino no ha jerarquizado aún la tasa de RH como una medida de calidad y, por lo tanto, no hay una iniciativa de incentivos para reducir los RH. Para comenzar a estudiar este fenómeno resulta imprescindible conocer la tasa de reingresos y sus características en diferentes instituciones. Por tratarse de un fenómeno que depende de muchas variables, los resultados podrían ser específicos de cada institución o sólo comparables entre instituciones similares. Este trabajo es un punto de partida para analizar un fenómeno multifactorial que tiene efectos negativos sobre los pacientes, sus familias^{13,14} y el sistema de salud.³

CONCLUSIÓN

La tasa de RH por cualquier causa fue del 10 % dentro de los 30 días del egreso y del 7,1 % dentro de los 15 días del egreso. La proporción de reingresos potencialmente prevenibles fue del 47,9 % a 30 días y del 47,5 % a 15 días. Las características de los reingresos potencialmente prevenibles a 15 días y 30 días no difirieron significativamente entre sí en cuanto a la cobertura de salud y la presencia de enfermedad crónica. ■

REFERENCIAS

1. Zhou H, Della P, Roberts P, Porter P, et al. A 5-year retrospective cohort study of unplanned readmissions in an Australian tertiary paediatric hospital. *Aust Health Rev.* 2019; 43(6):662-71.
2. Pérez-Moreno J, Leal-Barceló AM, Márquez Isidro E, Toledo-Del Castillo B, et al. Detección de factores de riesgo de reingreso prevenible en la hospitalización pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2019; 91(6):365-70.
3. Markham JL, Hall M, Gay JC, Bettenhausen JL, et al. Length of Stay and Cost of Pediatric Readmissions. *Pediatrics.* 2018; 141(4):e20172934.
4. Berry JG, Toomey SL, Zaslavsky AM, Jha AK, et al. Pediatric readmission prevalence and variability across hospitals. *JAMA.* 2013; 309(4):372-80.
5. Auger KA, Ponti-Zins MC, Statile AM, Wesselkamper K, et al. Performance of Pediatric Readmission Measures. *J Hosp Med.* 2020; 15(12):723-6.
6. Auger KA, Harris JM, Gay JC, Teufel R, et al. Progress (?) Toward Reducing Pediatric Readmissions. *J Hosp Med.* 2019; 14(10):618-21.
7. Goldfield NI, McCullough EC, Hughes JS, Tang AM, et al. Identifying potentially preventable readmissions. *Health Care Financ Rev.* 2008; 30(1):75-91.
8. Auger KA, Teufel RJ 2nd, Harris JM 2nd, Gay JC, et al. Children's Hospital Characteristics and Readmission Metrics. *Pediatrics.* 2017; 139(2):e20161720.
9. Toomey SL, Peltz A, Loren S, Tracy M, et al. Potentially Preventable 30-Day Hospital Readmissions at a Children's Hospital. *Pediatrics.* 2016; 138(2):e20154182.
10. Gay JC, Hain PD, Grantham JA, Saville BR. Epidemiology of 15-Day Readmissions to a Children's Hospital. *Pediatrics.* 2011; 127(6):e1505-12.
11. Khan A, Nakamura MM, Zaslavsky AM, Jang J, et al. Same-Hospital Readmission Rates as a Measure of Pediatric Quality of Care. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(10):905-12.
12. Mann DL, Tomaselli GF. The Affordable Care Act's Hospital Readmissions Reduction Program: Has the Biology Had Time to Catch Up With the Regulation? *JACC Basic Transl Sci.* 2016; 1(7):687-9.
13. Allshouse C, Comeau M, Rodgers R, Wells N. Families of Children With Medical Complexity: A View From the Front Lines. *Pediatrics.* 2018; 141(Suppl 3):S195-201.
14. Leary JC, Krcmar R, Yoon GH, Freund KM, et al. Parent Perspectives During Hospital Readmissions for Children With Medical Complexity: A Qualitative Study. *Hosp Pediatr.* 2020; 10(3):222-9.

Hospital readmissions at a tertiary care children's hospital: Prevalence, associated characteristics, and preventability

Daiana Basso, M.D.^a, Carolina Bermúdez, M.D.^a, Sofía Santoro Gallardo, M.D.^a, Francisco Tonini, M.D.^a, Federico Torres, M.D.^a, Fernando Ferrero, M.D.^a and Mariano Ibarra, M.D.^a

ABSTRACT

Introduction. Hospital readmissions in pediatrics are a severe, potentially avoidable problem of health systems. In our setting, there is little information about this topic.

Objective. To estimate the rate of readmissions, the proportion of potentially preventable readmissions, and their associated characteristics.

Material and methods. Cross-sectional study including hospital readmissions of patients aged 0-18 years, admitted to a tertiary care children's hospital between January 1st and December 31st, 2018. Readmissions were assessed as potentially preventable based on whether they were or not related to the previous admission.

Results. Out of 8228 hospital admissions recorded in the study period, the rate of readmissions for any cause was 10% at 30 days and 7.1% at 15 days. The proportion of readmissions classified as potentially preventable was 47.9% at 30 days and 47.5% at 15 days. No statistically significant differences were observed between readmissions at 30 and 15 days in terms of patient age, health insurance, presence of chronic disease or cause of readmission.

Conclusion. The rate of hospital readmissions was 10% at 30 days and 7.1% at 15 days of discharge; almost half of them were considered potentially preventable.

Key words: patient readmission, health care quality, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e435>

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

E-mail address:

Mariano Ibarra, M.D.: marianoestebanibarra@gmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 3-14-2021

Accepted: 4-28-2021

To cite: Basso D, Bermúdez C, Santoro Gallardo S, Tonini F, et al. Hospital readmissions at a tertiary care children's hospital: Prevalence, associated characteristics, and preventability. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e435-e440.

INTRODUCTION

Hospital readmissions (HR) are a severe problem of health systems. Since the implementation of Medicare's Hospital Readmissions Reduction Program in the United States, the rate of readmissions for any cause at 30 days has served as a measure of health care quality still at the heart of the debate. Although that program is a Medicare initiative targeted at adults, the interest in pediatric readmissions is now rising because they are a challenge for health systems worldwide.^{1,2} Pediatric HR are a burden on patients, families, and health systems.³

In spite of the growing interest on this topic, the reliability of readmission metrics as a health care quality measurement is at stake. Concerns are based on the following: a) great variations in the rate of readmission between different hospitals and the effect of socioeconomic factors on such variations,⁴ b) difficulty to assess whether readmissions are preventable,⁵ and c) the fact that, in spite of the efforts made to reduce the rate of readmissions, it remains unchanged.⁶

This subject is clearly installed in the United States, but there is little information about pediatric readmissions in South America. In Argentina, particularly, readmissions are not part of health care quality indicators, so there is no health policy in place in this regard.

Since pediatric readmissions have specific characteristics in each health system, and considering the lack of local information, this study explores the rate of readmissions,

the proportion of potentially preventable readmissions, and their associated characteristics in a tertiary care children’s hospital located in the Autonomous City of Buenos Aires.

POPULATION, MATERIALS AND METHOD

Design: Cross-sectional study.

Inclusion criteria: Hospital admissions of patients aged 0-18 years, admitted to a tertiary care children’s hospital between January 1st and December 31st, 2018.

Exclusion criteria: Admissions for which medical records did not include the data necessary for the study.

Primary outcome variable: HR were considered based on 2 periods: at 15 and 30 days after discharge. In addition, readmissions were categorized into “for any cause” and “for a potentially preventable cause”. Potentially preventable readmissions were those not scheduled and related to the previous admission because they were: a) a recurrence of the same

reason for admission, b) an acute decompensation of a chronic condition that may or may have not been the reason for the previous admission, or c) a complication related to the previous admission (criteria modified from Goldfield et al.⁷).

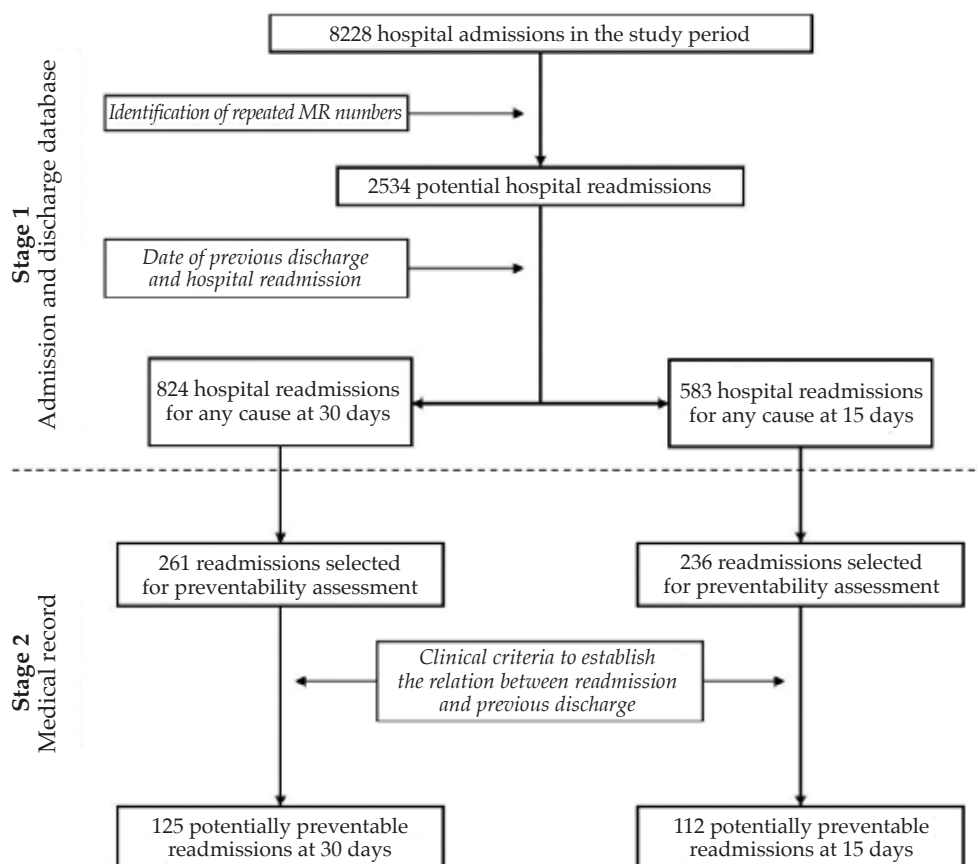
This way, outcome variables were as follows:

- HR for any cause in the 30-day period.
- HR for any cause in the 15-day period.
- HR for a potentially preventable cause in the 30-day period.
- HR for a potentially preventable cause in the 15-day period.

Other variables: Characteristics of patients and their hospitalization, including age, exclusively public health insurance, presence of an underlying chronic condition, month, and length of stay (days) at readmission.

Study procedure: It was carried out in 2 stages (Figure 1). For the first stage, data from all patients admitted during the study period were obtained from the Admission and Discharge Office in order to estimate the prevalence of HR for any

FIGURE 1. Flowchart of the study procedure



cause at 15 and 30 days. Patients with multiple admissions were selected by identifying repeated medical record numbers. Each repetition was assessed to identify whether it was a hospital readmission based on the criteria mentioned above. This way, the prevalence of HR for any cause at 15 and 30 days was estimated.

For the second stage, the prevalence of preventable HR was estimated using the criteria by Goldfield et al.,⁷ based on the data obtained from the medical records. To this end, the sample size was re-estimated considering the prevalence of preventable readmissions described by Pérez-Moreno et al.,² and the number of readmissions identified in the first stage of the study. Lastly, the characteristics of potentially preventable HR at 15 and 30 days were compared.

Sample size: Based on a prevalence of HR of $4.1\% \pm 0.5\%$ ² and a 95% confidence level, the sample size was estimated at 5866 patients. However, all data for 2018 were analyzed to prevent any potential seasonal bias.

To estimate the rate of preventable readmissions, a prevalence of $42\% \pm 5\%$,² a 95% confidence level, and a population of 583 readmissions at 15 days and 824 readmissions at 30 days were considered. This way, a sample of 236 readmissions was calculated to estimate the rate of preventable readmissions at 15 days and of 261 readmissions to estimate the rate of preventable readmissions at 30 days. The sample was selected by simple random sampling.

Statistical considerations: Categorical variables

were described as percentages with their corresponding 95% confidence intervals (CIs). Continuous variables were expressed as median and range because distribution was not normal. To compare categorical variables, the χ^2 test was used, whereas the Mann-Whitney U test was used to compare continuous ones. In all cases, a value of $p < 0.05$ was considered significant.

Ethical considerations: The project was approved by the hospital's Ethics and Research Committee and registered at the Public Registry of Health Research of the Government of the Autonomous City of Buenos Aires (no. 261/19).

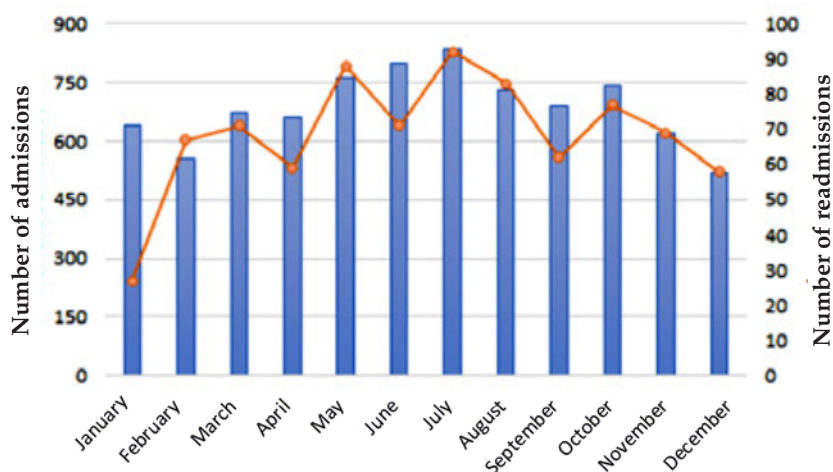
RESULTS

Prevalence of readmissions: During the study period, 8228 hospital admissions were recorded. No admissions met the exclusion criteria.

Among admissions, 824 were readmissions in the 30 days after the previous discharge, with a rate of readmissions for any cause of 10% (95% CI: 9.4-10.7). A total of 583 readmissions occurred in the 15 days after the previous discharge, with a rate of readmissions for any cause of 7.1% (95% CI: 6.6-7.7). Both admissions and readmissions showed a seasonal distribution; from May to July, the number of admissions and readmissions was higher (Figure 2).

Proportion of potentially preventable readmissions: Out of 261 readmissions at 30 days, 47.9% (95% CI: 41.2-53.9) were potentially preventable. Out of 236 readmissions at 15 days, 47.5% (95% CI: 41.2-53.8) were potentially

FIGURE 2. Number of admissions and readmissions for any cause by month



The bars represent the left Y axis. The lines represent the right Y axis.

preventable. No statistically significant differences were observed between both groups.

Characteristics of potentially preventable readmissions: In the group of readmissions at 15 days, 58.9 % were due to recurrence of the same disease that caused the previous admission; 50.9 % due to a complication associated with the previous admission; and 56.3 % due to an acute decompensation of a chronic condition (patients may have more than 1 reason for readmission). In the group of readmissions at 30 days, 48.8 % were due to recurrence of the same reason that led to the previous admission; 52 % due to a complication associated with the previous admission; and 54.4 % due to an acute decompensation of a chronic condition. No difference described here was statistically significant (Table 1).

The median age of patients with a potentially preventable readmission at 30 days was 3.9 years, whereas in the group at 15 days, it was 5.3 years. Also, 71.2 % of patients with readmission at 30 days and 64.3 % of those with readmission at 15 days had public health insurance exclusively. In addition, 73.2 % of those in the group with readmission at 15 days and 71.2 % of those in the group with readmission at 30 days had a chronic

condition. No statistically significant differences were observed between both groups in relation to these characteristics.

DISCUSSION

This study describes the prevalence of readmissions for any cause at 15 and 30 days and the proportion of potentially preventable readmissions. The rate of readmissions for any cause at 30 days was 10 %, similar to that reported by Auger in Cincinnati (11.3 %),⁸ but higher than that informed by Pérez-Moreno in Madrid (4.1 %)² and by Toomey in Boston (6.5 %).⁹ Such differences may be explained because readmissions due to cancer or surgery were excluded completely by Pérez-Moreno and partially by Toomey. This type of conditions are a major cause for readmissions,⁴ which demonstrates that excluding certain causes for readmission may reduce its rate. It is worth wondering whether excluding these causes reduces the representativeness of this indicator. In the case of readmissions at 15 days, the experience is lower because the most common rate of readmissions is at 30 days. In this study, the rate of readmissions for any cause at 15 days

TABLE 1. Comparison of the rate and characteristics of potentially preventable readmissions

	15 days	30 days	OR (95 % CI)	p*
Potentially preventable readmissions, % (95 % CI)	47.5 (41.2-53.8)	47.9 (41.2-53.9)	0.98 (0.70-1.40)	0.99
Characteristics of potentially preventable admissions	n = 112	n = 125		
Decimal age, median (range)	5.3 (0.1-18.7)	3.9 (0.1-18.5)		0.65
Presence of chronic condition, n (%)	82 (73.2)	89 (71.2)	1.11 (0.63-1.95)	0.84
Diagnosis based on ICD-10 chapters				
Neoplasms	27 (24.1)	28 (22.4)	1.10 (0.60-2.01)	0.88
Respiratory system	17 (15.2)	23 (18.4)	0.73 (0.37-1.44)	0.46
Congenital malformations	14 (12.5)	12 (9.6)	1.35 (0.59-3.05)	0.61
Digestive system	5 (4.5)	2 (1.6)	0.93 (0.28-3.12)	0.90
Mental disorders	5 (4.5)	6 (4.8)	0.93 (0.28-3.12)	0.90
Nervous system	4 (3.6)	6 (4.8)	0.73 (0.20-2.67)	0.88
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	4 (3.6)	3 (2.4)	1.51 (0.33-6.88)	0.88
Other	5 (4.5)	9 (7.2)	0.60 (0.20-1.85)	0.54
Public health insurance exclusively, n (%)	72 (64.3)	89 (71.2)	0.73 (0.42-1.26)	0.32
Length of stay in days during readmission, median (range)	6 (1-59)	5 (1-143)		0.44
Reason for readmission				
Recurrence of the same reason as previous admission, n (%)	66 (58.9)	61 (48.8)	1.51 (0.90-2.52)	0.15
Decompensation of chronic condition, n (%)	63 (56.3)	68 (54.4)	1.10 (0.65-1.80)	0.88
Complication related to previous admission, n (%)	57 (50.9)	65 (52.0)	0.96 (0.57-1.59)	0.97

* In all cases, a value of $p < 0.05$ was considered significant. Categorical variables were compared using the χ^2 test. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test.

CI: confidence interval; OR: odds ratio; ICD-10: International Classification of Diseases, 10th revision.

(7.1 %) was similar to that described by Gay (8.4 %) at a hospital of Vanderbilt.¹⁰ In that study, the authors included all readmissions, without excluding any cause.

In this study, the rate of potentially preventable readmissions was also analyzed and was 47.9 % at 30 days and 47.5 % at 15 days. Pérez-Moreno described a similar rate (46.4 %).² This study defined preventable readmissions as those occurring in the 15 days after discharge and for the same cause as the previous admission. Toomey estimated a lower rate of potentially preventable readmissions (29.5 %).⁹ The authors defined potentially preventable readmissions based on the review of medical records and interviews with parents and/or caregivers. The information gathered during the interviews changed the classification of preventable to non-preventable in 11.8 % of cases. The differences observed in the rate of potentially preventable readmissions may be related to the methods used to categorize them. The use of administrative information, clinical data or parents' feedback shows varying results, depending on how they are used or combined.^{5,6} Another characteristic of patients with potentially preventable readmissions that is worth noting is the high prevalence of chronic conditions. In our study, the prevalence of chronic conditions was 71.2 % and 73.2 % for readmissions at 30 and 15 days, respectively. Such rate is similar to those reported in other studies, from 63 % to 79 %.^{2,9,10} It makes sense to believe that the population of patients with chronic diseases is more prone to be hospitalized, either due to a decompensation or a complication associated with their underlying condition. In any case, these values demonstrate the relevance of this population, and any strategy targeted at reducing readmissions should focus especially on it.

Most readmissions assessed here had public health insurance exclusively. Such proportion is higher than that observed in studies conducted in other countries.³ An exclusive public health insurance may be considered an indirect marker of social vulnerability in our setting and implies, almost inevitably, that the parents of patients lack a formal employment. A greater social vulnerability may explain, in part, the higher rate of readmissions described in this study compared to other authors.^{2,9} Socioeconomic factors are associated with the variability in the rates of pediatric readmissions between hospitals.⁴

In addition to patient characteristics, pediatric readmissions may be affected by environmental

aspects. Throughout the year, readmissions showed a seasonal distribution and the months with respiratory virus circulation prevailed. Pérez-Moreno observed a similar distribution in the Northern Hemisphere.² This may be explained by 2 factors. First of all, the direct effect of respiratory tract infections. Patients who were recently discharged for any cause are more likely to develop a respiratory tract infection resulting in a readmission. Secondly, the pressure caused by the high levels of bed occupancy on facilities. Such pressure may result in patients being discharged too early and, therefore, potentially preventable readmissions.

In spite of the efforts made to reduce readmissions, the rates remain unchanged.⁶ One of the factors that may account for this is that the rate of readmissions is estimated at 30 days with readmissions for any cause. The strategies implemented to reduce readmissions may be effective in certain patient subgroups, but not in all of them, and small achievements may not be reflected in the overall rate. It is worth noting that, according to this study, the populations of patients with readmissions for any cause at 15 and 30 days are similar. Therefore, it may be possible to implement a single strategy aimed at reducing readmissions in these patients.

One of the potential limitations of this study is that the analysis was performed exclusively in relation to readmissions at a tertiary care children's hospital, with potential biases in relation to pediatric care in a general hospital. In addition, potential readmissions with a previous admission in a different facility were not taken into account. However, readmissions to the same facility may be an indicator of a better health care quality¹¹ because pediatric patients usually meet their hospital care needs at a single facility.⁴ In relation to the transition to home care, there was no information available about outpatient follow-up, treatment compliance, and access to medication after discharge (variables that may affect the rate of readmissions). Notwithstanding this, all the population admitted to the hospital was included, without excluding cancer or surgery patients, so the results described here account for the entire hospital population. In addition, the assessment covered a complete year to avoid any seasonal bias typical of pediatric diseases.

The primary outcome variable is considered a strength of this study. An objective definition was used to classify readmissions as potentially preventable, and each medical record was

reviewed to establish the characteristics of this population. This is an easily reproducible methodology and provides the study with external and methodological validity.

Lastly, it is worth noting that the interest in the rate of readmissions is rising worldwide. In the United States, much of such interest is supported by the financial penalties that may be imposed on facilities for this reason.^{8,12} The Argentine health system has not prioritized the rate of HR as a measure of quality and, therefore, no incentive initiative to reduce HR has been put into place. To study such phenomenon for the first time, it is critical to know the rate of readmissions and their characteristics at different facilities. Since it depends on many variables, results may be specific to each facility or comparable only between similar facilities. This study is a starting point to analyze a multifactorial phenomenon with negative effects on patients, their families,^{13,14} and the health system.³

CONCLUSION

The rate of HR for any cause was 10 % at 30 days of discharge and 7.1 % at 15 days of discharge. The proportion of potentially preventable readmissions was 47.9 % at 30 days and 47.5 % at 15 days. No significant differences were observed in the characteristics of potentially preventable readmissions at 15 days and 30 days in relation to health insurance and presence of a chronic condition. ■

REFERENCES

- Zhou H, Della P, Roberts P, Porter P, et al. A 5-year retrospective cohort study of unplanned readmissions in an Australian tertiary paediatric hospital. *Aust Health Rev.* 2019; 43(6):662-71.
- Pérez-Moreno J, Leal-Barceló AM, Márquez Isidro E, Toledo-Del Castillo B, et al. Detección de factores de riesgo de reingreso prevenible en la hospitalización pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2019; 91(6):365-70.
- Markham JL, Hall M, Gay JC, Bettenhausen JL, et al. Length of Stay and Cost of Pediatric Readmissions. *Pediatrics.* 2018; 141(4):e20172934.
- Berry JG, Toomey SL, Zaslavsky AM, Jha AK, et al. Pediatric readmission prevalence and variability across hospitals. *JAMA.* 2013; 309(4):372-80.
- Auger KA, Ponti-Zins MC, Statile AM, Wesselkamper K, et al. Performance of Pediatric Readmission Measures. *J Hosp Med.* 2020; 15(12):723-6.
- Auger KA, Harris JM, Gay JC, Teufel R, et al. Progress (?) Toward Reducing Pediatric Readmissions. *J Hosp Med.* 2019; 14(10):618-21.
- Goldfield NI, McCullough EC, Hughes JS, Tang AM, et al. Identifying potentially preventable readmissions. *Health Care Financ Rev.* 2008; 30(1):75-91.
- Auger KA, Teufel RJ 2nd, Harris JM 2nd, Gay JC, et al. Children's Hospital Characteristics and Readmission Metrics. *Pediatrics.* 2017; 139(2):e20161720.
- Toomey SL, Peltz A, Loren S, Tracy M, et al. Potentially Preventable 30-Day Hospital Readmissions at a Children's Hospital. *Pediatrics.* 2016; 138(2):e20154182.
- Gay JC, Hain PD, Grantham JA, Saville BR. Epidemiology of 15-Day Readmissions to a Children's Hospital. *Pediatrics.* 2011; 127(6):e1505-12.
- Khan A, Nakamura MM, Zaslavsky AM, Jang J, et al. Same-Hospital Readmission Rates as a Measure of Pediatric Quality of Care. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(10):905-12.
- Mann DL, Tomaselli GF. The Affordable Care Act's Hospital Readmissions Reduction Program: Has the Biology Had Time to Catch Up With the Regulation? *JACC Basic Transl Sci.* 2016; 1(7):687-9.
- Allshouse C, Comeau M, Rodgers R, Wells N. Families of Children With Medical Complexity: A View From the Front Lines. *Pediatrics.* 2018; 141(Suppl 3):S195-201.
- Leary JC, Krcmar R, Yoon GH, Freund KM, et al. Parent Perspectives During Hospital Readmissions for Children With Medical Complexity: A Qualitative Study. *Hosp Pediatr.* 2020; 10(3):222-9.

Guía clínica para el manejo de la falla intestinal secundaria a síndrome de intestino corto en pediatría. Resumen ejecutivo

Clinical guidelines for the management of intestinal failure secondary to pediatric short bowel syndrome.

Executive summary

- a. Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría (HIAEP) Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- b. Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil (HIEMI), Mar del Plata, Argentina.
- c. Hospital de Niños Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.
- d. Hospital Italiano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- e. Clínica San Lucas, Neuquén, Argentina.
- f. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- g. Hospital de Niños Víctor Vilela, Rosario, Argentina.
- h. Hospital Pediátrico Humberto Notti, Mendoza, Argentina.
- i. Hospital Pediátrico Dr. Avelino Castelán, Resistencia, Argentina.
- j. Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. J. P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- k. Hospital Nacional Alejandro Posadas, Haedo, Buenos Aires, Argentina..
- l. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
- m. Hospital Universitario Fundación Favaloro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Adriana Fernández:
adrianafernandezlp@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 19-9-2020
Aceptado: 21-1-2021

Coordinadoras: *Dra. Adriana Fernández^a y Dra. Virginia Desantadina^b*

Autores:

Dr. Martín Balacco^c, Dra. Verónica Busoni^d, Dra. Ana Cabral^b, Dra. Sandra Cosentino^e, Dra. Marcela Dalieri^a, Dra. Corina Dlugozewski^f, Dra. Marcela Fabeiro^a, Dr. Humberto Fair^g, Dra. Amal S. Hassan^h, Dra. M. Inés Martínez^a, Dra. Sonia Martínezⁱ, Dra. Carola Saure^j, Dra. Patricia Sosa^k, Dra. Irene Strasnoy^l, Dra. Carolina Rumbo^m y Dra. Rosana Vagni^d

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.349>
Resumen ejecutivo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.349>
Texto completo:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e441>

Cómo citar: Fernández A, Desantadina V, Balacco M, Busoni V, et al. Guía clínica para el manejo de la falla intestinal secundaria a síndrome de intestino corto en pediatría. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):349-351.

La falla intestinal (FI) secundaria a síndrome de intestino corto (SIC) en pediatría es una entidad poco frecuente, pero de alta morbimortalidad. Requiere de un equipo interdisciplinario compuesto de especialistas en nutrición, cirujanos, enfermeras, trabajadores sociales, entre otros, para su adecuado abordaje. El desarrollo de estos equipos hoy denominados equipos de rehabilitación intestinal resulta en la disminución de la morbimortalidad y la posibilidad de que la mayoría de los pacientes logren la autonomía intestinal.

Debido a que se trata de una enfermedad poco frecuente, existe una falta de evidencia científica en diferentes abordajes de la patología. Consideramos, por lo tanto, necesario el desarrollo de esta *Guía para el manejo clínico* que se construyó sobre la base de la metodología Delphi modificada. En el ámbito de la

Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP), se reunieron 16 expertos para discutir y consensuar los principales aspectos de tratamiento clínico y para unificar criterios que sirvan para poder comunicar adecuadamente resultados de diferentes grupos.

Sin duda, este documento servirá para los pacientes, las instituciones y los financiadores.

Se detallan a continuación los principales puntos en los que se logró un consenso fuerte de expertos (nivel de acuerdo > 80 % + tasa de abstención < 5 %)

Se analizaron cuatro aspectos diferentes.

1. Introducción, definiciones y epidemiología

- La FI se define como la reducción de la masa intestinal funcional por debajo de la cantidad mínima necesaria para mantener la digestión y absorción de los alimentos, el balance hidroelectrolítico, el estado nutricional y el crecimiento. La FI requiere nutrición parenteral (NP) para su abordaje.
- La causa más frecuente de la FI es el SIC. Este se produce principalmente como consecuencia de una resección masiva del

intestino delgado que deja menos del 25 % de la longitud esperada para la edad gestacional y/o cronológica. Además del largo intestinal, se debe considerar la funcionalidad del segmento remanente.

- Entre las etiologías que llevan a la resección quirúrgica, se encuentran las anomalías anatómicas congénitas; la atresia intestinal y/o la gastrosquisis; la isquemia o necrosis posnatal (secundaria a enterocolitis), o secundaria a vólvulo o trombosis vascular. Pueden presentarse dos o más etiologías que llevan al SIC en el mismo paciente.
- Las principales etiologías reportadas pueden ser diferentes entre los distintos centros de referencia. La mayor parte de los casos de SIC en la población pediátrica se describen en el período neonatal. La mayor supervivencia de los niños prematuros explica la mayor prevalencia de la enteritis necrosante (ECN) en algunos centros. En opinión de los expertos, la ECN no es la principal causa de SIC en Argentina.
- Varios factores determinan la evolución del paciente con SIC:
 - a. Dentro de las variables positivas se encuentran: la mayor longitud del intestino remanente; la preservación del íleon, la válvula ileocecal y el colon; la menor edad del niño al momento de la resección.
 - b. Dentro de las variables que ejercen un efecto desfavorable se mencionan: la presencia de un enterostoma a largo plazo; el mayor número de procedimientos quirúrgicos; la disfunción del intestino remanente; la colestasis; los episodios sépticos y la presencia de otras enfermedades subyacentes.
 - c. Entre los diagnósticos etiológicos, la gastrosquisis complicada y la atresia intestinal suelen tener una evolución menos favorable que el resto.
- La atención de los pacientes pediátricos con FI/SIC requiere de un grupo interdisciplinario, idealmente conformado por profesionales con experiencia y/o conocimiento en estas afecciones, con posibilidad de interconsulta o red de trabajo con centros especializados. El equipo asignado al seguimiento del niño debe integrarse a los cuidadores a cargo del niño.

2. Nutrición enteral

- La nutrición enteral (NE) se define como el suministro de nutrientes al estómago o el

intestino delgado, en forma independiente de la vía (oral, sonda nasogástrica, ostomía) o el tipo de alimentación.

- La NE debe iniciarse tan pronto como sea posible en aquellos pacientes que reciben NP, ya que promueve respuestas fisiológicas que pueden mejorar el proceso de adaptación del intestino.
- La leche humana (LH) es la mejor elección para la NE de los lactantes con FI/SIC.
- Cuando no es posible la alimentación con LH en los pacientes con FI/SIC, no existe consenso respecto al tipo de fórmula a utilizar. Las fórmulas poliméricas (constituidas por proteínas enteras y lípidos de cadena larga) favorecerían la adaptación intestinal. Aquellas con hidrolizados proteicos y ácidos grasos de cadena media (TCM) favorecerían la absorción en etapas tempranas.
- En los pacientes con FI/SIC, se prescribirá la alimentación por vía oral siempre que sea posible y no esté formalmente contraindicada.
- Se debe progresar con la NE hasta el máximo volumen tolerable por el paciente. La tolerancia se valorará por el volumen y las características de las pérdidas digestivas (deposiciones o débitos), la distensión abdominal, el dolor o malestar, y la presencia de vómitos.

3. Nutrición parenteral

- El aporte hidroelectrolítico y energético debe adaptarse en forma individualizada de acuerdo con el estado clínico en los pacientes que reciben NP, sobre la base de las recomendaciones generales para pacientes pediátricos establecidas en las Guías ESPGHAN/ESPEN 2018.
- Las recomendaciones del aporte de proteínas en los pacientes con FI/SIC son similares a las de los otros pacientes pediátricos que reciben NP. El aporte debería ser el adecuado para obtener crecimiento y balance nitrogenado positivo.
- Para estimar el gasto energético en reposo (GER) en los pacientes pediátricos con FI/SIC, se recomienda utilizar la ecuación predictiva de Schofield que considera la edad, el sexo, el peso y la talla.
- Para el cálculo del aporte de energía, se consideran las calorías no proteicas, aportadas como glucosa y lípidos. Se recomienda mantener una proporción de hidratos de carbono (glucosa) de 60-70 % y de lípidos de

- 30-40 % de las kilocalorías no proteicas.
- Se recomienda utilizar emulsiones lipídicas compuestas, con menor contenido de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie omega-6, con menor relación omega-6/omega-3, menor contenido de fitoesteroles y mayor contenido de alfa tocoferol y TCM.
 - Se recomienda la infusión cíclica de la NP en los pacientes estables con FI/SIC, bajo internación prolongada con NP o que estén recibiendo NP domiciliaria.
 - La NP en pacientes hospitalizados debe ser administrada por personal de enfermería capacitado en esta terapéutica, según estándares o guías de manejo, validados y avalados por las sociedades científicas y consensuados por la institución. En el domicilio, la administración deben realizarla enfermeros capacitados o padres/cuidadores entrenados en la técnica y bajo normas estrictas.
 - La enfermedad hepática asociada a la falla intestinal (EHFI) se define como la disfunción hepática y/o biliar que resulta de factores propios de la FI y de factores inherentes al manejo médico o quirúrgico de esta, que puede progresar a la falla hepática terminal o bien estabilizarse o revertirse al estimular la adaptación intestinal.
 - Para la NP domiciliaria, se recomiendan catéteres insertados en venas centrales semiimplantables, tunelizados (tipo Hickman o Broviac), de 1 lumen y del menor calibre posible.
 - Para recién nacidos, se recomiendan catéteres no tunelizados (tipo PICC) o vías centrales percutáneas. En todos los casos, se promueve el uso de catéteres venosos centrales (CVC) de silicona o poliuretano del menor calibre que permita infundir el volumen necesario para el paciente.

4. Tratamientos farmacológicos y quirúrgicos: criterios de derivación

- La diarrea significativa en los niños que reciben NE puede tratarse con opioides cuando se sospecha tránsito intestinal acelerado, o bien con resinas de intercambio cuando se postula que la causa se debe a malabsorción de sales biliares.
- No se dispone de evidencia suficiente para recomendar el uso de probióticos para la prevención o el tratamiento del sobredesarrollo intestinal en los pacientes con SIC.
- No existe consenso acerca de las indicaciones absolutas y relativas para el tratamiento farmacológico con teduglutide en los pacientes pediátricos con FI/SIC.
- Los pacientes pediátricos con FI/SIC que requieran tratamiento quirúrgico simple (cierre de ostomía, reanastomosis) pueden ser reconstruidos localmente. La cirugía de reconstrucción autóloga compleja del tracto gastrointestinal (que incluye cierre de ostomía con resección de estenosis, modelaje de clavos, elongación intestinal, tratamiento de fístulas) es una indicación de derivación a un centro de rehabilitación intestinal. Considerar la indicación de cirugía de elongación intestinal en los pacientes con dilatación intestinal suficiente (3-4 cm), con longitud remanente > 40 cm, que genera una imposibilidad de avance en la NE y/o infecciones por traslocación y/o se considere una limitante para el destete de la NP.

Comentario final

En la versión en línea está a disposición el documento completo con 42 ítems consensuados con un alto porcentaje de acuerdo entre expertos. Pensamos que este documento servirá de base para una mejor atención de estos pacientes; hacia ellos va dirigido este trabajo.

(Versión completa en:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e441>)

Clinical guidelines for the management of intestinal failure secondary to pediatric short bowel syndrome. Executive summary

- a. Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría (HIAEP) Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- b. Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil (HIEMI), Mar del Plata, Argentina.
- c. Hospital de Niños Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.
- d. Hospital Italiano, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- e. Clínica San Lucas, Neuquén, Argentina.
- f. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- g. Hospital de Niños Víctor Vilela, Rosario, Argentina.
- h. Hospital Pediátrico Humberto Notti, Mendoza, Argentina.
- i. Hospital Pediátrico Dr. Avelino Castellán, Resistencia, Argentina.
- j. Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. J. P. Garrahan, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- k. Hospital Nacional Alejandro Posadas, Haedo, province of Buenos Aires, Argentina.
- l. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- m. Hospital Universitario Fundación Favaloro, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Adriana Fernández, M.D.:
adrianafernandezlp@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 9-19-2020
Accepted: 1-21-2021

Coordinators: *Adriana Fernández, M.D.,^a and Virginia Desantadina, M.D.^b*

Authors:

Martín Balacco, M.D.,^c Verónica Busoni, M.D.,^d Ana Cabral, M.D.,^b Sandra Cosentino, M.D.,^e Marcela Dalieri, M.D.,^a Corina Dlugozewski, M.D.,^f Marcela Fabeiro, M.D.,^a Humberto Fain, M.D.,^g Amal S. Hassan, M.D.,^h M. Inés Martínez, M.D.,^a Sonia Martínez, M.D.,ⁱ Carola Saure, M.D.,^j Patricia Sosa, M.D.,^k Irene Strasnoy, M.D.,^l Carolina Rumbo, M.D.,^m and Rosana Vagni, M.D.ⁱ

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.349>

Spanish full version:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e441>

To cite: Fernández A, Desantadina V, Balacco M, Busoni V, et al. Clinical guidelines for the management of intestinal failure secondary to pediatric short bowel syndrome. Executive summary. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(5):349-351.

Intestinal failure (IF) secondary to pediatric short bowel syndrome (SBS) is an uncommon disease with a high morbidity and mortality. An adequate management requires an interdisciplinary team formed by specialist in pediatric nutrition, surgeons, nurses, and social workers, among others. The development of such teams, now known as intestinal rehabilitation teams, helps to reduce morbidity and mortality and allows most patients to achieve intestinal autonomy.

This is an uncommon disease, so there is not enough scientific evidence regarding different approaches to it. Therefore, we believed it was necessary to develop these *Clinical management guidelines* based on the modified Delphi method. In the setting of the Argentine Association for Enteral and Parenteral Nutrition (*Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral, AANEP*), 16 experts gathered to discuss and agree on the main aspects of clinical management and establish common criteria so that the results of different groups may be adequately disseminated.

Undoubtedly, this document will

be of help to patients, institutions, and funders.

Below we describe the main aspects with a strong agreement among experts (level of agreement > 80 % + rate of abstention < 5 %).

Four different aspects were discussed.

1. Introduction, definitions, and epidemiology

- IF is defined as a reduction of functional intestinal mass below the minimum necessary to maintain nutrient digestion and absorption, electrolyte balance, nutritional status, and growth. The management of IF requires parenteral nutrition (PN).
- The most common cause of IF is SBS, which mainly results from a massive small intestine resection, leaving a residual bowel length of less than 25 % of that expected for gestational and/or chronological age. In addition to bowel length, the functionality of the residual segment should be taken into consideration.
- The conditions leading to surgical resection include congenital anatomical abnormalities, intestinal atresia and/or gastroschisis, neonatal ischemia or necrosis (secondary to enterocolitis) or secondary to volvulus or vascular thrombosis. Two or more conditions in a patient may lead to SBS.
- The main causes may vary among

the different reporting referral facilities. Most SBS cases in the pediatric population are observed in the neonatal period. The greater survival of preterm infants accounts for the higher prevalence of necrotizing enterocolitis (NEC) in some facilities. According to experts, NEC is not the main cause of SBS in Argentina.

- Several factors influence the clinical course of SBS patients:
 - a. Positive variables include a longer residual bowel segment; preservation of the ileum, ileocecal valve, and colon; a younger age at the time of resection.
 - b. Unfavorable variables include a long-term enterostomy; more surgical procedures; residual bowel dysfunction; cholestasis; sepsis episodes; and the presence of underlying diseases.
 - c. In relation to causative diagnoses, complicated gastroschisis and intestinal atresia usually have a less favorable course than other diagnoses.
- The management of pediatric patients with IF/SBS requires an interdisciplinary team, formed by health care providers with experience and/or knowledge about these conditions, who may be consulted or work as part of a network of specialty facilities. The team assigned to patient follow-up should also include their caregivers.

2. Enteral nutrition

- Enteral nutrition (EN) is defined as nutrient supply directly to the stomach or small intestine, regardless of the route (oral, nasogastric tube, stoma) or the type of feeding.
- EN should be started as soon as possible for patients receiving PN because it promotes physiological responses that may improve the bowel adaptation process.
- Breast milk (BM) is the best feeding option for infants with IF/SBS receiving EN.
- For patients with IF/SBS who cannot receive BM, there is no consensus about which infant formula to use. Polymeric formulas (containing whole proteins and long-chain triglycerides) may favor bowel adaptation. Formulas containing protein hydrolysates and medium-chain triglycerides (MCTs) may favor absorption in the early stages.
- For patients with IF/SBS, oral feeding should be indicated whenever possible, as long as it is not formally contraindicated.
- Then feeding should change to EN up to the

maximum volume tolerated by the patient. Tolerance will be based on volume and digestive loss characteristics (fecal output), abdominal distension, pain or discomfort, and vomiting.

3. Parenteral nutrition

- Electrolyte and energy intake in patients receiving PN should be individually adapted based on their clinical condition and in accordance with the general recommendations for pediatric patients established in the ESPGHAN/ESPEN 2018 guidelines.
- The recommendations about protein intake for patients with IF/SBS are similar to those for other pediatric patients receiving PN. Protein intake should be adequate to ensure growth and a positive nitrogen balance.
- To estimate the resting energy expenditure (REE) in pediatric patients with IF/SBS, the recommendation is to use the Schofield predictive equation, which takes age, sex, weight, and height into consideration.
- To estimate energy intake, non-protein calories provided as glucose and lipids are used. The recommendation is a 60-70 % carbohydrate (glucose) proportion and a 30-40 % lipid proportion of non-protein kilocalories.
- Also, it is recommended to use mixed lipid emulsions with a lower omega-6 long-chain polyunsaturated fatty acid content, a lower omega-6/omega-3 ratio, a lower phytosterol content, and a higher alpha-tocopherol and MCT content.
- A cyclic infusion of PN is recommended for stable patients with IF/SBS, prolonged hospitalization with PN or receiving PN at home.
- PN in hospitalized patients should be administered by trained nursing staff following management guidelines or standards that have been validated and endorsed by scientific societies and agreed upon by the health care facility. At home, PN should be administered by trained nurses or parents/caregivers who have been trained in the technique and following strict rules.
- Intestinal failure-associated liver disease (IFALD) is defined as liver and/or biliary dysfunction resulting from intrinsic factors of IF and others inherent to its medical or surgical management. It may progress to end-stage liver disease or stabilize or resolve through bowel adaptation stimulation.

- For PN at home, semi-implantable, tunneled, single-lumen, central venous catheters (Hickman or Broviac type) with the smallest caliber possible should be used.
- Non-tunneled (PICC type) catheters or percutaneous central lines should be used in newborn infants. In all cases, the use of silicone or polyurethane central venous lines (CVLs) with the smallest caliber possible to infuse the necessary volume to the patient is encouraged.

4. Pharmacological and surgical treatments:

Referral criteria

- Severe diarrhea in children receiving EN may be managed with opioids if accelerated bowel transit is suspected or with exchange resins if the cause is suspected to be bile acid malabsorption.
- There is not enough evidence to recommend the use of probiotics for the prevention or treatment of bowel overgrowth in patients with SBS.
- There is no consensus about absolute and relative indications for the drug treatment with teduglutide in pediatric patients with IF/SBS.

- Those requiring a simple surgical procedure (stoma closure, reanastomosis) may undergo reconstruction at a local level. A complex autologous gastrointestinal reconstruction (including stoma closure with stenosis resection, reduction-tapering of the proximal dilated segments, intestinal lengthening, fistula treatment) is an indication for referral to an intestinal rehabilitation facility. An intestinal lengthening surgery should be considered for patients with an adequate bowel dilatation (3-4 cm) and a residual segment > 40 cm, which prevents the advance of EN and/or leads to translocation infections and/or is considered a limitation for weaning from PN.

Final comment

The full version of this document can be accessed online and includes 42 items accepted by experts with a high level of agreement. We believe that this document will help to provide a better care to these patients, to whom we dedicate this article.

(Spanish full version:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e441>)

Guía clínica para el manejo de la falla intestinal secundaria a síndrome de intestino corto en pediatría

Clinical guidelines for the management of intestinal failure secondary to pediatric short bowel syndrome

- a. Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría (HIAEP) Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- b. Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil (HIEMI), Mar del Plata, Argentina.
- c. Hospital de Niños Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.
- d. Hospital Italiano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- e. Clínica San Lucas, Neuquén, Argentina.
- f. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- g. Hospital de Niños Víctor Vilela, Rosario, Argentina.
- h. Hospital Pediátrico Humberto Notti, Mendoza, Argentina.
- i. Hospital Pediátrico Dr. Avelino Castellán, Resistencia, Argentina.
- j. Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. J. P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- k. Hospital Nacional Alejandro Posadas, Haedo, Buenos Aires, Argentina.
- l. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
- m. Hospital Universitario Fundación Favaloro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Adriana Fernández:
adrianafernandezlp@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 19-9-2020
Aceptado: 21-1-2021

Coordinadoras: *Dra. Adriana Fernández^a y Dra. Virginia Desantadina^b*

Autores:

Dr. Martín Balacco^c, Dra. Verónica Busoni^d, Dra. Ana Cabral^b, Dra. Sandra Cosentino^e, Dra. Marcela Dalieri^a, Dra. Corina Dlugozewski^f, Dra. Marcela Fabeiro^g, Dr. Humberto Fain^g, Dra. Amal S. Hassan^h, Dra. M. Inés Martínez^a, Dra. Sonia Martínezⁱ, Dra. Carola Saure^j, Dra. Patricia Sosa^k, Dra. Irene Strasnoy^l, Dra. Carolina Rumbo^m y Dra. Rosana Vagni^d

RESUMEN

La falla intestinal secundaria a síndrome de intestino corto en pediatría es una entidad poco frecuente, de alta morbilidad. Requiere de un equipo interdisciplinario para su abordaje, lo cual ha demostrado que disminuye la morbilidad y aumenta la posibilidad de que los pacientes logren la autonomía intestinal. Existe una falta de evidencia científica en diferentes abordajes de la patología. Consideramos necesario el desarrollo de esta Guía para el Manejo Clínico construida sobre la base de la metodología Delphi modificada, en la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral, por 16 expertos que se reunieron para discutir y consensuar los principales aspectos de tratamiento clínico.

Se analizaron 4 aspectos: definiciones y epidemiología; nutrición enteral, nutrición parenteral; tratamientos farmacológicos y quirúrgicos, y criterios de derivación a centros de alta complejidad.

Sin duda este documento será de utilidad para los pacientes, los profesionales y las instituciones, así como para los diferentes financiadores del sistema de salud.

Palabras clave: *fallo intestinal, síndrome del intestino corto, pediatría, apoyo nutricional.*

ABSTRACT

Intestinal failure secondary to short bowel syndrome in pediatrics, is a rare condition with high morbidity. A follow up multidisciplinary team is necessary to minimize complications and optimize the intestinal rehabilitation. There are no gold standard guidelines for the management of this group of complex patients. The development of clinical guidelines may contribute for an adequate management of patients with intestinal failure and short bowel syndrome. This Clinical Guideline for the Management was developed by 16 experts based on modified Delphi methodology. The meetings were held at the Argentinian Association of Enteral and Parenteral Nutrition (Asociación Argentina

de Nutrición Enteral y Parenteral); the topics analyzed were definitions, epidemiology, enteral and parenteral nutrition, pharmacological and surgical treatments, and criteria for referring patients to intestinal rehabilitation centers. The document is aimed to provide basic scientific knowledge for medical institutions, health providers, healthcare providers, patients and families.

Keywords: *intestinal failure, short bowel syndrome, pediatrics, nutritional support.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e441>

Cómo citar: Fernández A, Desantadina V, Balacco M, Busoni V, et al. Guía clínica para el manejo de la falla intestinal secundaria a síndrome de intestino corto en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e441-e472.

Siglas y abreviaturas

AVC: acceso venoso central

CV: catéter venoso

CVC: catéter venoso central

DXA: densitometría de rayos X de energía dual

ECN: enterocolitis necrosante

EHFI: enfermedad hepática asociada a la falla intestinal

EL: emulsión lipídica

FDA: Food and Drug Administration

FGF-19: factor de crecimiento de fibroblastos 19

FI: falla intestinal

FIC: falla intestinal crónica

FXR: receptor farsenoide X

GGT: gammaglutamiltranspeptidasa

IAC: infección asociada a catéter

IRC: infección relacionada con el catéter

LH: leche humana

LPL: lipoproteinlipasa
MBE: medicina basada en la evidencia
NE: nutrición enteral
NP: nutrición parenteral
PUFA: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga
RIN: rango internacional normalizado
SIBO: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado
SIC: síndrome de intestino corto
TCL: triglicéridos de cadena larga
TCM: triglicéridos de cadena media

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino corto (SIC) en pediatría es una entidad de baja incidencia, alrededor de 24 casos/100 000 recién nacidos vivos, pero de muy alta morbimortalidad.^{1,2} Existen pocas referencias sobre su incidencia en el mundo y no contamos aún con datos de nuestro país.

La etiología en pediatría es neonatal, en la mayoría de los casos, debida a resecciones intestinales secundarias a malformaciones digestivas congénitas o a enteritis necrosante.^{3,4}

Los casos más graves de SIC cursarán con falla intestinal (FI), condición clínica caracterizada por grave malabsorción de fluidos, electrolitos, macro y micronutrientes, y, por lo tanto, estos pacientes serán dependientes de nutrición parenteral (NP).⁵ Dicha falla puede ser reversible o irreversible, dependiendo de diferentes factores, tales como la causa del SIC; la anatomía del intestino remanente, su longitud, su función, y el tratamiento médico y quirúrgico instituido.^{6,7}

Los objetivos de tratamiento de la FI en pediatría son sustentar el crecimiento y el desarrollo normal del niño, minimizar el riesgo de complicaciones asociadas a su patología de base y a la NP, y alcanzar el mejor nivel de calidad de vida. En este proceso, el foco está puesto en lograr la adaptación intestinal para alcanzar la autonomía enteral, en el menor plazo posible y en la mayoría de los pacientes.^{8,9}

En los últimos años, se han publicado un número creciente de artículos que demuestran que el abordaje de este grupo de pacientes por un equipo interdisciplinario de expertos enfocados en la rehabilitación intestinal mejora los resultados a corto y a largo plazo.^{10,11}

Recientemente han sido publicadas las Guías ESPGHAN/ESPEN, desarrolladas para el uso de la NP en pediatría,¹² una herramienta fundamental para el tratamiento de estos niños.

Si bien no existe evidencia suficiente sobre diferentes aspectos del abordaje médico o de las indicaciones quirúrgicas en el SIC pediátrico, creemos que es de gran utilidad contar con un documento desarrollado por expertos en el tema, que sirva para unificar definiciones y criterios de abordaje, que sea de utilidad para los profesionales que asisten a estos niños, para los pacientes y sus familias, para las instituciones y para los financiadores involucrados en los tratamientos.

Así, surge este documento desarrollado por profesionales de nuestro país vinculados al tratamiento del SIC en pediatría, agrupados en la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP, fundada en 1983), a la que le agradecemos el espacio y su apoyo para llevar adelante el proyecto.

METODOLOGÍA

El modelo de la medicina basada en la evidencia (MBE) propone la integración de la experiencia clínica con la mejor evidencia derivada de la investigación sistemática.¹³

Indudablemente, la MBE ha conducido a la optimización de la generación de conocimiento mediante el desarrollo de revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica.¹⁴ De todos modos, existen importantes barreras para modificar la práctica profesional a partir de la MBE, en especial en términos del acceso y la interpretación de la información.¹⁷ En el caso de los países en vías de desarrollo, se agregan además las dificultades propias de la aplicabilidad de la evidencia en grupos poblacionales diferentes a aquellos en los cuales dicha evidencia fue generada, en el marco de los procesos de adaptación social y cultural.¹⁷

En este sentido, los consensos de expertos representan un enfoque de gran utilidad, sobre todo cuando se dispone de gran experiencia local surgida de la práctica médica.¹⁷ Entre estas estrategias, se destaca el método Delphi modificado, caracterizado por su adecuada validez y confiabilidad.¹⁷ La técnica Delphi consiste en un proceso estructurado en el que se recurre a una serie de cuestionarios en distintas etapas o "ruedas" hasta lograr un consenso grupal mediante una retroalimentación (*feedback*) controlada.^{15,16} El método ha sido aplicado exitosamente en la elaboración de otros documentos en relación con la práctica pediátrica en Argentina.^{17,18}

Siguiendo la metodología Delphi modificada, se conformaron cuatro grupos, con un total de

16 especialistas seleccionados en función de su experiencia profesional y/o conducción de investigaciones vinculadas con el manejo de pacientes pediátricos con SIC en Argentina, que aceptaron participar de este proceso. Los fundamentos científicos se basaron en búsquedas bibliográficas de contenidos en castellano, inglés y portugués disponibles en las bases de datos PubMed y Scielo, así como en resúmenes de congresos y ponencias científicas hasta noviembre de 2019.

Se procedió al armado del primer cuestionario y se completaron en total cuatro ruedas. En cada una de estas etapas, se reformularon aquellos aspectos en los cuales no se habían alcanzado los niveles recomendados de consenso considerando los argumentos de los expertos. En estos casos, se adicionaron nuevos aspectos para alcanzar el consenso.

Los niveles de consenso propuestos fueron los siguientes:¹⁹

- Consenso fuerte de expertos: nivel de acuerdo > 80 % + tasa de abstención < 5 %.
- Consenso de expertos: nivel de acuerdo > 70 % + tasa de abstención < 20 %.
- Ausencia de consenso: nivel de acuerdo < 70 % + tasa de abstención > 20 %.

Se definió como medida de estabilidad para concluir los procesos de consulta que una proporción mayor al 70 % de los expertos no modificaran la respuesta respecto a las rondas precedentes.²¹

Los resultados del proceso completo se describen en este documento, dirigido a los profesionales de la salud vinculados con el enfoque de los pacientes pediátricos con SIC, así como a las autoridades sanitarias.

RESULTADOS

Se abordaron 42 enunciados sobre los cuales se obtuvo el 69 % con consenso fuerte, el 9,5 % con consenso de expertos, y el resto son recomendaciones por opinión de expertos.

Se analizan los resultados en cuatro partes.

PRIMERA PARTE: INTRODUCCIÓN, DEFINICIONES Y EPIDEMIOLOGÍA

- #1. **La FI se define como la reducción de la masa intestinal funcionante por debajo de la cantidad mínima necesaria para mantener la digestión y absorción de los alimentos, el balance hidroelectrolítico, el estado nutricional y el crecimiento. La FI requiere NP para su abordaje.**^{6,20}

Recomendación/definición con consenso de expertos

- #2. **La FI puede deberse a la disminución de la superficie de absorción, a alteraciones estructurales y/o funcionales del enterocito o a trastornos de la motilidad intestinal.**²¹

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

- #3. **La causa más frecuente de la FI es el SIC. Este se produce principalmente como consecuencia de una resección masiva del intestino delgado que deja menos del 25 % de la longitud esperada para la edad gestacional y/o cronológica. Además del largo intestinal, se debe considerar la funcionalidad del segmento remanente.**^{2,22,23}

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

- #4. **Los niños con un remanente intestinal menor o igual a 10 a 20 cm o menos del 10 % del largo esperado para su edad se consideran como síndrome de intestino ultracorto, y conforman un grupo de peor pronóstico evolutivo.**^{2,24}

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

- #5. **No se dispone de datos para confirmar la incidencia anual de FI/SIC en Argentina.**

Recomendación/definición por opinión de expertos

- #6. **Entre las etiologías que llevan a la resección quirúrgica, se encuentran las anomalías anatómicas congénitas; la atresia intestinal y/o la gastrosquisis; la isquemia o necrosis posnatal (secundaria**

TABLA 1. Principales causas de síndrome de intestino corto^{28,29}

Gastrosquisis
Atresias intestinales
Enterocolitis necrosante
Vólvulo
Invaginación
Enfermedad de Hirschsprung de segmento extendido
Trauma
Complicaciones posquirúrgicas
Malrotación intestinal
Fístulas
Trombosis

a enterocolitis), o secundaria a vólvulo o trombosis vascular. Pueden presentarse dos o más etiologías que llevan al SIC en el mismo paciente (Tabla 1).^{1,25}

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

#7. Las principales etiologías reportadas pueden ser diferentes entre los distintos centros de referencia. La mayor parte de los casos de SIC en la población pediátrica se describen en el período neonatal. La mayor supervivencia de los niños prematuros explica la mayor prevalencia de la ECN en algunos centros.^{2,26} En opinión de los expertos, la ECN no es la principal causa de SIC en Argentina.

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

#8. Varios factores determinan la evolución del paciente con SIC (Tabla 2):^{25-27,29}

- [A] Dentro de las variables positivas, se encuentran la mayor longitud del

Tabla 2. Variables asociadas a pronóstico favorable en la evolución del síndrome de intestino corto^{25,26,30,31}

Mayor longitud del intestino remanente
Menor edad al momento de la resección
Preservación del íleon
Preservación de la válvula ileocecal
Conservación del colon
Continuidad del tubo digestivo
Motilidad intestinal conservada
Presencia de equipo interdisciplinario tratante

intestino remanente; la preservación del íleon, la válvula ileocecal y el colon; la menor edad del niño al momento de la resección.

- [B] Dentro de las variables que ejercen un efecto desfavorable, se mencionan la presencia de un enterostoma a largo plazo; el mayor número de procedimientos quirúrgicos; la disfunción del intestino remanente; la colestasis; los episodios sépticos y la presencia de otras enfermedades subyacentes.
- [C] Entre los diagnósticos etiológicos, la gastrosquisis complicada y la atresia intestinal tienen generalmente una evolución menos favorable que el resto.

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

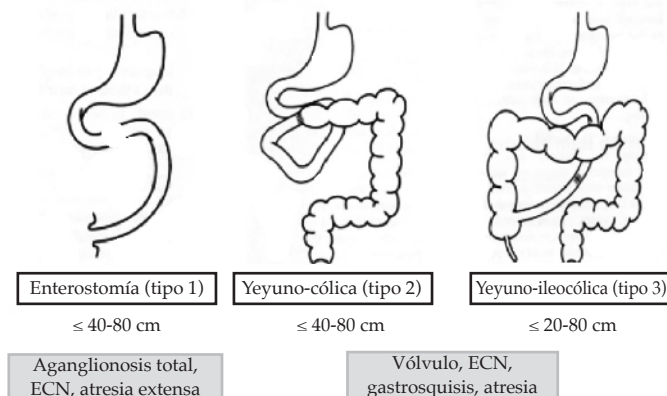
#9. En función del tipo de anastomosis, de la longitud intestinal remanente y de la presencia o no de segmentos de colon, el SIC se clasifica en:²⁹

- Tipo I: enterostomía terminal (longitud ≤ 40-80 cm).
- Tipo II (anastomosis yeyuno-cólica: ≤ 40-80 cm).
- Tipo III (anastomosis yeyuno-íleo-cólica: ≤ 20-80 cm).

Recomendación/definición con consenso de expertos

#10. La atención de los pacientes pediátricos con FI/SIC requiere de un grupo interdisciplinario, idealmente conformado por profesionales con experiencia y/o conocimiento en estas afecciones, con

Figura 1. Clasificación del síndrome de intestino corto



Adaptada de Goulet O et al., (2019).²⁹

posibilidad de interconsulta o red de trabajo con centros especializados. El equipo asignado al seguimiento del niño debe integrarse a los cuidadores a cargo del niño.^{4,28,29} El equipo debería estar conformado de acuerdo a lo descrito en la *Tabla 3.*⁴

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

11. Debe existir un financiador (sea estatal o privado) como condición para la implementación y funcionamiento de los programas de rehabilitación.^{12,30}

Recomendación/definición por opinión de expertos

SEGUNDA PARTE: NUTRICIÓN ENTERAL EN EL PACIENTE CON FI/SIC

12. La nutrición enteral (NE) se define como el suministro de nutrientes al estómago o el intestino delgado, en forma independiente de la vía (oral, sonda nasogástrica, ostomía) o el tipo de alimentación.^{29,31,32}

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

La NE consiste en el aporte en la vía digestiva de fórmulas de composición definida, adaptadas a las condiciones concretas de cada paciente, tanto digestivas como metabólicas, según la edad del paciente, el

estado nutricional, la función digestiva y el estadio/etapa del SIC.

13. La NE debe iniciarse tan pronto como sea posible en aquellos pacientes que reciben NP, ya que promueve respuestas fisiológicas que pueden mejorar el proceso de adaptación del intestino.^{29,34}

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

Luego de una resección quirúrgica, el intestino comienza con un proceso fisiológico denominado **adaptación intestinal**. Durante este proceso, se desarrollan respuestas tanto estructurales como funcionales que le permitirán una mayor absorción de fluidos, electrolitos, macronutrientes y micronutrientes.

Se produce hiperplasia de las células epiteliales intestinales, que incluye el aumento de la altura de las vellosidades y de la profundidad de las criptas. Los cambios macroscópicos incluyen el alargamiento y la dilatación intestinal. Estos procesos son promovidos por una combinación de factores mecánicos, humorales y lumbales, y probablemente son impulsados por vías de señalización molecular, siendo fundamental la existencia de nutrientes intraluminales.²³ La alimentación enteral temprana reduce la duración de la NP y el riesgo de colestasis asociada a la falla intestinal (EHFI).³⁴

14. La leche humana (LH) es la mejor elección para la NE de los lactantes con FI/SIC.

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

La LH debe considerarse la primera opción para la alimentación de estos pacientes.^{24,29} La LH contiene factores funcionales que estimulan el desarrollo del sistema inmune del recién nacido, tales como los nucleótidos, la inmunoglobulina A y los leucocitos. También contiene factores que estimulan el desarrollo intestinal, como la glutamina y el factor de crecimiento epidérmico (EGF), y nutrientes moduladores de la microbiota intestinal como son los oligosacáridos (HMOs). Todos ellos son de gran importancia en relación con el proceso de adaptación intestinal.^{6,24}

TABLA 3. Conformación de los equipos interdisciplinarios de atención de los pacientes pediátricos con fallo intestinal/síndrome de intestino corto⁴

Especialistas principales

Pediatra clínico
Cirujano pediátrico
Licenciado en Nutrición
Enfermero
Trabajador social
Psicólogo
Farmacéutico
Gastroenterólogo pediátrico
Pediatra especialista en nutrición
Neonatólogo

Especialidades asociadas^()*

Fonoaudiólogo
Radiólogo intervencionista/Hemodinamista
Terapeuta ocupacional
Infectólogo
Cirujano especialista en trasplante
Hepatólogo
Hematólogo pediátrico

(*) Especialidades asociadas son todas aquellas que ayudan al manejo integral de los pacientes en rehabilitación intestinal.

- # 15. Cuando no es posible la alimentación con LH en los pacientes con FI/SIC, no existe consenso respecto al tipo de fórmula a utilizar. Las fórmulas poliméricas (constituidas por proteínas enteras y lípidos de cadena larga) favorecerían la adaptación intestinal. Aquellas con hidrolizados proteicos y ácidos grasos de cadena media (TCM) favorecerían la absorción en etapas tempranas.**^{7,24,29}

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

La práctica clínica en la alimentación de los pacientes con FI/SIC se basa más en la "experiencia" que en la "evidencia". Esta escasez de evidencia clínica se debe, en parte, a la reducida frecuencia de esta afección.

Si bien las proteínas enteras y los triglicéridos de cadena larga (TCL) favorecen el proceso de adaptación intestinal, no son comúnmente utilizados en las etapas tempranas de tratamiento. Si existe disponibilidad de LH, esta será la primera elección. Las fórmulas a base de aminoácidos, o bien las que poseen proteínas extensamente hidrolizadas, son mencionadas en diferentes trabajos, sin que su uso sea concluyente, salvo en la sospecha de alergia a la proteína de leche de vaca o cuando no se toleran otras fórmulas. En nuestro medio está difundido el uso de hidrolizados de proteína parcialmente hidrolizada con contenido de TCM en etapas tempranas cuando no se dispone de LH.

- # 16. En los pacientes con FI/SIC, se prescribirá la alimentación por vía oral siempre que sea posible y no esté formalmente contraindicada.**⁹

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

La colocación de un volumen pequeño de calostro directamente sobre el interior de las mejillas de los lactantes prematuros puede proporcionar factores inmunológicos y tróficos intestinales.³³

La alimentación oral promueve la liberación del EGF de las glándulas salivales, aumenta la secreción gastrointestinal de factores tróficos y ayuda a prevenir los trastornos de la oralidad.

Los pacientes deben recibir estimulación motora oral. Debe considerarse la

derivación temprana a los terapeutas ocupacionales y fonoaudiólogos.³⁴

- # 17. Se debe progresar con la NE hasta el máximo volumen tolerable por el paciente. La tolerancia se evaluará por el volumen y las características de las pérdidas digestivas (deposiciones o débitos), la distensión abdominal, el dolor o malestar, y la presencia de vómitos.**^{9,23,34}

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

El aporte enteral puede administrarse de forma continua o en bolos, inicialmente con el objetivo de suministrar una alimentación enteral mínima (20-25 kcal/kg/día), para luego aumentar gradualmente según lo tolerado. La alimentación continua optimiza la digestoabsorción de los nutrientes.^{6,24,34,37}

La alimentación enteral en bolo produce cambios cíclicos en las hormonas gastrointestinales, siendo más fisiológica.²⁹

- # 18. Los signos o síntomas que pueden presentarse en pacientes con FI/SIC con NE son principalmente los vómitos y la distensión abdominal.**³⁵

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

Se deben controlar las manifestaciones clínicas de intolerancia alimentaria, como distensión abdominal y náuseas, que pueden producirse, entre otras causas, por alteraciones de la motilidad intestinal, cuadros de suboclusión o presencia de clava preanastomótica. Una consideración especial merece el sobrecrecimiento bacteriano (SIBO), complicación frecuente en los pacientes con alteraciones de la motilidad.

Otra causa de distensión abdominal es la distensión colónica. El hipermetabolismo de las bacterias en el colon puede producir importante distensión y, como complicación, acidosis D-láctica (se desarrolla en otro apartado).

- # 19. Se aconseja realizar una gastrostomía en los niños con FI que requieran usar una sonda nasogástrica (SNG) por tiempo prolongado para alimentación o para descompresión digestiva.**^{6,24,25}

Recomendación/definición por opinión de expertos

El uso de SNG por tiempo prolongado

puede ser necesaria en los pacientes con FI/SIC, ya sea por prematuridad, alteración de la oralidad o bien en el momento de comenzar el destete de la NP para asegurar que reciban un volumen adecuado de nutrientes e hidratación. Sin embargo, se describieron alteraciones de la oralidad ligadas a su uso prolongado, por lo que la realización de una gastrostomía sería una indicación en este grupo.^{36,37}

Un grupo de pacientes, cuyas causas de FI/SIC son la gastrosquisis complicada o las clavias (dilataciones intestinales) muy importantes preatresia intestinal, manifiestan trastornos de la motilidad intestinal. Es por ello que la gastrosquisis complicada está considerada dentro de los trastornos graves de la motilidad.³⁸

Dentro de este grupo, en los que presentan mayores alteraciones funcionales se debe considerar el uso de gastrostomía de descarga.

- # 20. **En los pacientes ostomizados, se requiere una vigilancia rigurosa del equilibrio hidroelectrolítico, con un nivel deseado de pérdida fecal menor de 50 ml/kg/día y monitoreo mediante el ionograma sérico y urinario.²**

Recomendación/definición con consenso de expertos

El reemplazo cuidadoso de líquidos y electrolitos es esencial, especialmente en los casos con alto débito (>50 ml/kg, >6 heces acuosas al día).² Las pérdidas de líquidos en estos pacientes suelen ir acompañadas de pérdida de sodio; por lo tanto, los aportes de sodio deben proporcionarse con el objetivo de mantener el sodio urinario entre 20 y 60 mmol/L, con una relación urinaria de sodio/potasio de al menos 2:1.^{6,24}

- # 21. **La alimentación complementaria se iniciará con los mismos criterios del neurodesarrollo requeridos para esta, al igual que en los niños sanos.**

Recomendación/definición por opinión de expertos

- # 22. **La dieta indicada, en su inicio, será hipofermentativa y cocida.^{25,26,29,34}**

Recomendación/definición por opinión de expertos

La dieta tendrá en cuenta la anatomía del intestino remanente. Los pacientes con el colon en continuidad requerirán 50 % al 60 % del aporte de energía como hidratos

de carbono complejos y limitarán la ingesta de grasa al 20-30 % del total de calorías ingeridas. Las ingestas deberán ser más pequeñas y frecuentes. Se benefician de limitar la ingesta de lactosa, de alimentos que contengan oxalatos y se deberá considerar la ingesta de sodio basándose en las pérdidas por ostomía. Los pacientes sin colon en continuidad requieren 40 % al 50 % de la energía como hidratos de carbono complejos, toleran mejor mayores porcentajes de grasas (no más del 40 %) y la ingesta de lactosa, así como no requieren restricción de los oxalatos.^{25,34,39,40}

La adición de fibra soluble a la dieta puede disminuir el tiempo total de tránsito intestinal. En los pacientes con un colon en continuidad, el metabolismo de la fibra puede servir como fuente de energía, así como conducir a la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Estos ácidos grasos, como el butirato, se consideran una fuente de combustible para los colonocitos y también mejoran la absorción de sodio y agua, reduciendo así la producción de heces y las pérdidas de sodio.^{25,34}

Deben considerarse los beneficios de la **restauración de la continuidad intestinal** por medio de la anastomosis del intestino delgado al colon. Este mecanismo proporciona una clara ventaja al aumentar la tolerancia enteral, incrementar la superficie de absorción y prolongar el tiempo de tránsito.

TERCERA PARTE: NUTRICIÓN

PARENTERAL EN EL PACIENTE CON FI/SIC

- # 23. **El aporte hidroelectrolítico y energético debe adaptarse en forma individualizada de acuerdo con el estado clínico en los pacientes que reciben NP, sobre la base de las recomendaciones generales para pacientes pediátricos establecidas en las Guías ESPGHAN/ESPEN.^{2,29}**

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

Los requerimientos de fluidos y electrolitos para lactantes y niños se basan en recomendaciones empíricas, utilizando la fórmula de Holliday y Segar para calcular los requerimientos de mantenimiento, de acuerdo al peso del paciente.⁴¹ Existen condiciones que pueden modificar los

requerimientos de líquidos y energía. Las necesidades de agua se incrementan por fiebre, hiperventilación, hipermetabolismo y pérdidas gastrointestinales (vómitos, diarrea, pérdidas por fístulas intestinales, ostomías), muy frecuentes en pacientes con FI/SIC. Ante estas posibles variaciones, el aporte hidroelectrolítico debe ser individualizado y ajustado, considerando: 1) el estado clínico y nutricional evaluado por el estado de hidratación y hemodinámico, el peso, la talla y la composición corporal; 2) la concentración plasmática de electrolitos y el estado ácidobase; 3) el balance hidroelectrolítico evaluado mediante el ritmo diurético, la concentración de electrolitos en orina, las pérdidas concurrentes (vómitos, diarrea, pérdidas por drenajes), el hematocrito y la urea plasmática; y 4) la función de los órganos.

Las variables a tener en cuenta en el cálculo del aporte de energía incluyen la edad, el estado nutricional, el tiempo desde el inicio de la FI, la meta de la NP y el aporte por otras vías.⁴²

Los rangos de dosis de electrolitos para cada grupo etario y situación clínica están sugeridos en las guías europeas.⁴³ En los pacientes con FI/SIC, se debe prestar especial atención a la reposición de sodio, cloro y bicarbonato/acetato, ya que por las pérdidas digestivas sus requerimientos son significativamente mayores. El aporte se realiza habitualmente como reposición paralela en los pacientes internados después de una resección que tiene pérdidas altas y en los pacientes inestables, y se incorpora en la bolsa de NP en los pacientes estables en domicilio (*opinión de expertos*).

- # 24. **Las recomendaciones del aporte de proteínas en los pacientes con FI/SIC son similares a las de los otros pacientes pediátricos que reciben NP. El aporte debería ser el adecuado para obtener crecimiento y balance nitrogenado positivo.**^{1,30}

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

Las variables a tener en cuenta para el cálculo de la dosis de aminoácidos son la edad, el estado nutricional, el aporte calórico no proteico en la NP, el estado de

catabolismo/anabolismo y la función renal y hepática (*opinión de expertos*).

La utilización de los aminoácidos aportados como sustrato para la síntesis de proteínas estructurales y funcionales depende de un adecuado aporte de energía. Se recomiendan 30-40 kcal por cada gramo de aminoácidos, ya que el adecuado aporte de lípidos y glucosa maximizará la acreción proteica y el crecimiento.^{44,46}

Los rangos y dosis de aminoácidos para cada grupo etario y situación clínica están sugeridos en las guías europeas.⁴⁶ Se recomienda el uso de aminoácidos pediátricos con mayor contenido de aminoácidos esenciales y menor de metionina en menores de 1 año, y algunos autores lo proponen para pacientes con enfermedad hepática asociada al fallo intestinal (EHFI).

- # 25. **[A] Para estimar el gasto energético en reposo (GER) en los pacientes pediátricos con FI/SIC, se recomienda utilizar la ecuación predictiva de Schofield, que considera la edad, el sexo, el peso y la talla.**^{1,40}

[B] Para el cálculo del aporte de energía, se consideran las calorías no proteicas, aportadas como glucosa y lípidos. Se recomienda mantener una proporción de hidratos de carbono (glucosa) de 60-70 % y de lípidos de 30-40 % de las kilocalorías no proteicas.

[C] Se recomienda utilizar emulsiones lipídicas compuestas, con menor contenido de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie omega-6, con menor relación omega-6/omega-3, menor contenido de fitoesteroles y mayor contenido de alfa tocoferol y TCM.

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

El aporte energético debe cubrir los requerimientos nutricionales del paciente, que incluyen la tasa metabólica basal, el componente de actividad física, la termogénesis inducida por la dieta, el crecimiento y la corrección de la malnutrición preexistente. Se reconocen las consecuencias del exceso de energía (hiperglucemia, EHFI), tanto como el aporte insuficiente que afecta el crecimiento y

determina la pérdida de tejido corporal. Se recomienda un adecuado aporte proteico para formación de tejido magro, que cubra los requerimientos energéticos, para que el organismo no emplee las proteínas musculares ni las proteínas de los aportes nutricionales como fuente de energía.

Con el fin de prevenir o tratar la EHFI en los pacientes con FI/SIC, se recomienda evitar el uso de emulsiones lipídicas (EL) con fuente exclusiva de soja y utilizar EL compuestas por distintas fuentes de ácidos grasos, con menor contenido de fitosteroles y mayor de alfa tocoferol (antioxidante).^{9,45,46}

Los rangos de dosis de macronutrientes, glucosa y lípidos para cada grupo etario y situación clínica están sugeridos en las guías europeas.

Las EL son metabolizadas en forma similar a los quilomicrones. En la circulación, las partículas de las EL adquieren apoproteínas y colesterol de las lipoproteínas endógenas. Los triglicéridos son hidrolizados por la lipoproteinlipasa (LPL) localizada en la superficie endotelial de los tejidos extrahepáticos, quedando partículas remanentes que son hidrolizadas por la lipasa hepática. Los ácidos grasos liberados son captados por los tejidos o circulan unidos a la albúmina. La tasa de hidrólisis varía de acuerdo al tipo de triglicérido (longitud del ácido graso, grado de saturación, posición del ácido graso en la molécula de glicerol). La actividad de la LPL es influenciada por la edad gestacional, la malnutrición, la hipoalbuminemia, la acidosis metabólica y las altas concentraciones de lípidos plasmáticos. Además, puede estar

reducida en los estados catabólicos. Si la tasa de infusión excede la de hidrólisis, la concentración de triglicéridos séricos aumenta y esto determina los efectos adversos, incluida la sobrecarga del sistema retículo-endotelial. La tasa máxima de oxidación de lípidos en los niños pequeños es de 3 g/kg/día y disminuye con la edad a 1,7-2,5 g/kg/día en los adultos. Para que la administración de las EL sea segura para el paciente, además de no excederse en las dosis máximas recomendadas, es necesario respetar la velocidad máxima de infusión. Debe considerarse la reducción de la dosis de lípidos si la trigliceridemia (durante la infusión) excede 3 mmol/L (265 mg/dl) en lactantes y 4,5 mmol/L (400 mg/dl) en niños mayores. La hipertrigliceridemia puede relacionarse también con un aumento de la lipogénesis por exceso de aporte de glucosa (Tabla 4).

Las EL parecen no afectar el número o la función de las plaquetas, aunque podrían tener un efecto sobre la agregación plaquetaria. La administración a largo plazo de EL con 100 % de soja puede inducir la activación del sistema monocítico-macrofágico con anomalías hematológicas que incluyen trombocitopenia debida a la reducción de la vida plaquetaria y hemofagocitosis en la médula ósea. El síndrome de sobrecarga lipídica es una complicación del uso de EL en dosis o tasas de infusión excesivas; se caracteriza por cefalea, fiebre, ictericia, hepatoesplenomegalia, distrés respiratorio y hemorragias. En el laboratorio se describen anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipofibrinogenemia y coagulopatía.

En los niños prematuros, el desplazamiento de la unión de la bilirrubina a la albúmina por los ácidos grasos libres, se menciona como posible riesgo de kernícterus. El desplazamiento de la albúmina no ocurre hasta que la relación molar ácidos grasos/albúmina sea mayor a 5.

Durante la sepsis, la reducción de la actividad de la LPL y la menor oxidación de los ácidos grasos podrían determinar hipertrigliceridemia. Podría ser beneficioso utilizar EL compuestas con un menor contenido de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 (precursores de citoquinas proinflamatorias) y con mayor contenido

Tabla 4. Circunstancias en las que se propone una disminución en el aporte de lípidos por vía intravenosa*

Hipertrigliceridemia: triglicéridos plasmáticos durante la infusión (> 3 mmol/L [265 mg/dl] en lactantes y > 4,5 mmol/L [400 mg/dl] en niños mayores)
Síndrome de sobrecarga lipídica
Sangrado activo secundario a coagulopatía o plaquetopenia
Trombocitopenia grave
Considerar en: hiperbilirrubinemia, enfermedad hepática colestática evolutiva (disminución /suspensión transitoria), inestabilidad hemodinámica asociada a sepsis

*Elaborada por el consenso de expertos

de antioxidantes, pero no hay evidencia suficiente de que afecte la morbimortalidad en adultos y niños.

26. La NP se administra protegida de la luz en los pacientes neonatos prematuros para evitar la generación de derivados oxidativos.

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

En los pacientes pediátricos, se recomienda el contenedor multicapa con sobrebolsa fotoprotectora. Las guías radiopacas están recomendadas en los prematuros.⁴⁷ Estos pacientes presentan inmadurez en las defensas antioxidativas, por lo que se recomienda la fotoprotección de la bolsa y la guía para evitar la producción de oxidantes que son deletéreos para las células.⁴⁷ Además, el bajo flujo de goteo en los niños prematuros favorece el mayor contacto con la luz.

No está definida la protección de la luz en los niños mayores con internación prolongada que reciben NP. La protección debe ser considerada en los pacientes con NP domiciliaria con exposición directa a la luz. Debe considerarse que, en general, los pacientes que reciben NP domiciliaria lo hacen en forma cíclica nocturna (por lo cual la exposición a la luz es mínima).

27. En los pacientes en etapas agudas posteriores a una resección intestinal inmediata y en los neonatos con FI/SIC, se indica la infusión continua de la NP durante 24 horas.

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

La NP debe ser administrada con preciso control de la velocidad de infusión mediante bombas volumétricas. En la etapa posterior a una resección intestinal, la NP se administra en forma continua en 24 horas, debido a la inestabilidad en las pérdidas y el estado clínico.⁴⁸

28. Se recomienda la infusión cíclica de la NP en los pacientes estables con FI/SIC, bajo internación prolongada con NP o que estén recibiendo NP domiciliaria.

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

La infusión de NP se inicia siempre en

forma continua en 24 horas y, una vez alcanzado el aporte total en pacientes clínicamente estables, el tiempo de infusión puede reducirse gradualmente.^{47,52}

La NP cíclica implica discontinuar la infusión por un período en forma diaria.⁵²

Los objetivos de la administración cíclica de la nutrición parenteral son los siguientes: 1) prevenir o mejorar la evolución de la EHFI; 2) optimizar la composición corporal; 3) permitir el desarrollo de actividades extradomiciliarias (sociales, escolares, lúdicas) propias de la edad; y 4) mejorar la calidad de vida.

La ciclización de NP puede comenzarse cuando el paciente logra tolerar un aporte enteral (que permite el mantenimiento de la glucemia posdesconexión) y, alcanzado un peso de 3-4 kg, muestra adecuada función cardíaca, renal y endocrina, y es capaz de tolerar el aumento del ritmo de infusión de líquidos y glucosa.

El tiempo de desconexión puede no ser tolerado en los niños pequeños, debido a la glucogénesis inmadura, los depósitos de glucógeno limitados y las altas demandas de glucosa, con riesgo de hipoglucemia y de hiperglucemia durante la meseta.⁴⁹

El proceso de ciclización deberá ser ajustado a cada paciente. El inicio y el cese de la infusión se realizan con escalones de 30 a 60 minutos de duración y el 25 % al 50 % de la velocidad de infusión de la meseta, para evitar la hipoglucemia asociada a hiperinsulinismo. Las horas de suspensión se incrementan progresivamente hasta alcanzar las 12 a 16 horas de infusión, que incluyen las horas nocturnas.⁵²

Durante el inicio del proceso de ciclización, deben controlarse 1) la glucemia durante la infusión y la suspensión, para detectar hiperglucemia o hipoglucemia; 2) el estado de hidratación; 3) el balance hidroelectrolítico; y 4) la función respiratoria, para detectar posible distrés respiratorio asociado a las modificaciones en la infusión de dextrosa y líquidos.^{50,51}

El proceso de ciclización debe comenzarse siempre durante la internación, antes de externar al paciente, habiendo probado su tolerancia y conveniencia. Este paso suele ser una condición previa al inicio de la NP domiciliaria.⁵² La colestasis o la función hepática alterada pueden modificar la

tolerancia a la ciclización, presentando riesgo de hipoglucemia.

- # 29. **La NP en pacientes hospitalizados debe ser administrada por personal de enfermería capacitado en esta terapéutica, según estándares o guías de manejo, validados y avalados por las sociedades científicas, y consensuados por la institución. En el domicilio, la administración deben realizarla enfermeros capacitados o padres/cuidadores entrenados en la técnica y bajo normas estrictas.**^{41,43}

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

El personal de enfermería encargado de la administración de la NP en los pacientes hospitalizados debe estar adecuadamente capacitado en los procedimientos establecidos por cada institución y avalados por las sociedades científicas. Los conocimientos y habilidades deben ser evaluados y reentrenados periódicamente. En los pacientes con indicación de NP domiciliaria, el entrenamiento de padres/cuidadores debe incluir 1) la técnica de manipulación de catéter y de administración de la NP; 2) el apropiado manejo de las bolsas de NP, la bomba de infusión y los insumos; y 3) la detección y el manejo inicial de las complicaciones.

La capacitación de los padres y/o cuidadores debe realizarse durante el período de hospitalización previo al alta. El entrenamiento debería ser estructurado, escalonado y progresivo, teórico-práctico y en múltiples modalidades (escrita, audiovisual, práctica). Se recomienda registrar la comprensión y el logro de las habilidades requeridas durante el proceso de adquisición de autonomía para realizar los procedimientos en el domicilio. Debe asegurarse que la familia y los cuidadores comprendan el manejo, reconozcan las complicaciones y sepan a quién consultar y a qué institución concurrir.^{53,54}

- # 30. **La enfermedad hepática asociada a la falla intestinal (EHFI) se define como la disfunción hepática y/o biliar que resulta de factores propios de la FI y de factores inherentes al manejo médico o quirúrgico de esta, que puede progresar a la falla hepática terminal o bien estabilizarse**

o revertirse al estimular la adaptación intestinal.

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

La EHFI es una complicación frecuente de la FI crónica (FIC), aunque su diagnóstico no está definido claramente. Hay consenso en que su etiología es multifactorial. Como lo estableció el Documento de Posición de ESPGHAN de 2015, actualmente se considera central la presencia de la FIC, cuyas alteraciones anatómicas y fisiológicas afectan *per se* al hígado por distintos mecanismos.⁵³ El grado y la progresión del compromiso hepático varían según factores propios del paciente (edad, edad gestacional, anatomía remanente), del abordaje médico (prescripción cualitativa y cuantitativa de la NP, aporte de nutrientes por vía digestiva, prevención y tratamiento de las infecciones asociadas al catéter y del SIBO, etc.) y del abordaje quirúrgico (reconstrucción del tránsito, tratamiento de asas dilatadas).^{9,53,55}

En 2008, un grupo de expertos publicó un documento para disminuir la morbimortalidad de la FIC, en el cual describen tres estadios de la EHFI: precoz o leve, moderada o intermedia, y tardía o avanzada, según una combinación de hallazgos bioquímicos (bilirrubina, gammaglutamiltranspeptidasa [GGT], plaquetas, parámetros de la coagulación), ecográficos y anatomopatológicos⁵⁶ (Tabla 5). La EHFI puede progresar a la hipertensión portal progresiva o la insuficiencia hepática terminal con alta mortalidad. Con un manejo médico, nutricional y/o quirúrgico adecuados, puede revertirse o estabilizarse al progresar la adaptación intestinal o aun continuando con NP.^{9,53,57,59}

La EHFI varía en sus manifestaciones, dependiendo de su grado de progresión.⁵³ Como en otras etiologías de enfermedad hepática en la infancia, la EHFI frecuentemente es asintomática y se requiere la sospecha clínica en relación con los antecedentes, la persistencia de factores de riesgo o la presencia de manifestaciones bioquímicas transitorias y reversibles.⁹ A pesar de su alta prevalencia en los pacientes con FIC, ante la presencia de signos o síntomas de compromiso hepático persistente, se recomienda descartar otras

causas de enfermedad hepática: infecciosas, medicamentosas y metabólicas.

Aún no se ha establecido el método ideal de evaluación de la presencia y gravedad de la EHFI.^{9,37} Conocer el grado de compromiso tendría implicancias en el pronóstico y en el tratamiento, incluida la indicación oportuna de trasplante. Además, se reconoce que la EHFI establecida interfiere en el proceso de adaptación intestinal.³⁷

En los recién nacidos y los lactantes, la colestasis es la forma más frecuente de presentación. El aumento de las enzimas hepáticas 1,5 veces por sobre su límite superior normal que persiste más de 6 semanas en ausencia de otras causas de enfermedad hepática se ha propuesto como diagnóstico bioquímico.⁵⁸ El estudio colaborativo de 2008 estableció como puntos de cortes los niveles de bilirrubina > 2 mg/dl para las formas leves, de 3 a 6 mg/dl para las formas moderadas y > 6 mg/dl para las formas graves.³⁷

La hiperbilirrubinemia conjugada

progresiva y persistente es el principal signo de alarma de la enfermedad establecida, aunque su evolución ha variado en los últimos años con las nuevas estrategias de manejo que incluyen el uso de EL compuestas que contienen ácidos grasos omega-3.⁵³ Se ha reportado la reducción y normalización de la hiperbilirrubinemia con el empleo de distintas estrategias de manejo de la EHFI, incluidas las que implican modificaciones del aporte lipídico, pero con persistencia de la fibrosis en la biopsia.^{53,61} En algunos pacientes con EHFI establecida, se encuentran aumentos transitorios de la bilirrubina, las transaminasas y la GGT solo durante episodios infecciosos o en el período perioperatorio.⁵⁹

En los niños que inician su FI a mayor edad, se encuentra esteatosis que suele responder a cambios en la composición de la NP.⁶³ La esteatosis se sospecha ante un aumento difuso de la ecogenicidad hepática con o sin elevación leve a moderada de las transaminasas.

TABLA 5. Manifestaciones de sospecha/diagnóstico de enfermedad hepática asociada al fallo intestinal*

Clínicas	<i>En enfermedad establecida</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia persistente • Hepatomegalia, borde hepático irregular • Esplenomegalia
	<i>En estadios avanzados</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Circulación colateral en abdomen • Hemorragia por várices periestómicas y perianastomóticas (menos frecuentemente gástricas o esofágicas) • Ascitis
Bioquímicas	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperbilirrubinemia directa • Aumento persistente (más de 6 semanas) de transaminasas o GGT > 1,5 del valor superior normal • Alteraciones transitorias y recurrentes del hepatograma durante infecciones intercurrentes o cirugías
	<i>En estadios avanzados</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetopenia • Alteración de la coagulación: prolongación del rango internacional normalizado (RIN), descenso de la concentración de protrombina • Hipoglucemia
Estudios por imágenes	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía / tomografía: hepatomegalia, aumento difuso de la ecogenicidad (esteatosis), ecogenicidad heterogénea, esplenomegalia, ascitis • Eco Doppler hepático: disminución del flujo portal por aumento de la presión, inversión del flujo • Videoendoscopia digestiva: várices • Elastografía
Anatomía patológica	<ul style="list-style-type: none"> • Colestasis, esteatosis, inflamación portal y fibrosis

*Elaborada por el consenso de expertos.

A diferencia de otras causas de cirrosis, el prurito y la encefalopatía son menos frecuentes; la ascitis es menos pronunciada con relación al menor lecho esplácnico y las várices no se encuentran en el esófago, sino en sitios perianastomosis o periostomías.^{53,60,61}

La ecografía puede mostrar alteraciones de la ecoestructura y del tamaño del hígado o el bazo, presencia de cálculos o alteraciones en la vesícula biliar y ascitis. En la ecografía Doppler portal, puede verse un aumento de la presión o reversión del flujo.

La elastografía es un estudio no invasivo que se está evaluando como herramienta para estimar la presencia de fibrosis y esteatosis en los pacientes con EHFI.⁶⁰

La videoendoscopia digestiva se realiza ante la existencia de hemorragia digestiva para evaluar la presencia, grados y localización de las várices secundarias a hipertensión portal.

No hay acuerdo en la indicación oportuna de la biopsia hepática; algunos autores proponen realizarla para definir la indicación de trasplante combinado hepatointestinal. El compromiso puede ser en parches y su resultado debe interpretarse en el contexto de los hallazgos clínicos, bioquímicos y de las imágenes. Los hallazgos en la histopatología incluyen colestasis, signos de obstrucción biliar (inflamación portal, edema, proliferación ductular), esteatosis micro y macrovesicular en zona 1. En la EHFI avanzada se encuentra fibrosis de patrón biliar, comenzando con expansión portal, progresando a fibrosis periportal y a puentes portoportales.

En un metanálisis recientemente publicado por Pierret y cols., se encontró una prevalencia de EHFI del 43 % y, como factores de riesgo, se citaron la menor edad gestacional, la sepsis asociada al catéter y el diagnóstico de ECN⁶² (Tabla 6).

La prematuridad es un factor de riesgo establecido de EHFI, relacionada a la inmadurez de los sistemas enzimáticos, la captación y excreción inadecuada de sales biliares, la inadecuada producción de glutatión y la deficiencia de cistationasa involucrada en la síntesis de taurina. Además, son más susceptibles al daño producido por peroxidación lipídica y la

sepsis. Si se suma la presencia de ECN, se agregan otros factores de riesgo como la sepsis, la obstrucción intestinal y la disrupción del circuito enterohepático. La presencia de bajo flujo portal podría agregar también un mecanismo isquémico de daño.⁶⁰

Las infecciones asociadas al catéter, precoces y recurrentes, se correlacionan con la presencia de enfermedad hepática. La sepsis tiene un rol fundamental en la génesis de la lesión hepática a través de una acción directa o indirecta, mediada por endotoxinas que generan citoquinas inflamatorias, las cuales alteran las proteínas de transporte biliar y producen colestasis.^{9,53,63}

El SIBO relacionado con dismotilidad intestinal en los pacientes con SIC se asocia a inflamación en el intestino delgado, con alteración de la función de barrera y aumento de la permeabilidad a las bacterias o a los componentes de su pared celular que activan el sistema inmune. En los pacientes con SIC, se ha descrito una disbiosis que implica una disminución de los gérmenes del género

TABLA 6. Factores de riesgo de enfermedad hepática asociada al fallo intestinal*

Relacionados con el paciente

- Prematuridad
- Episodios de sepsis, infecciones precoces y recurrentes asociadas al catéter
- Dismotilidad intestinal
- Sobrecrecimiento bacteriano
- Anatomía remanente: intestino ultracorto, resección ileal extensa con alteración del circuito enterohepático, enterostomía terminal
- Ayuno enteral prolongado
- Antecedente de enteritis necrotizante
- Infecciones virales coexistentes

Relacionados con la nutrición parenteral

- Infusión continua de la nutrición parenteral
- Duración de la nutrición parenteral
- Aporte inadecuado en cantidad o calidad de hidratos de carbono o lípidos
- Utilización de lípidos con alto contenido de ácidos grasos omega-6 y fitosteroles, y bajos de antioxidantes
- Déficit/exceso de aminoácidos específicos
- Déficit/exceso de aportes de micronutrientes

*Elaborada por el consenso de expertos.

Firmicutes y una predominancia de proteobacterias gramnegativas productoras de los lipopolisacáridos implicados en la génesis de inflamación intestinal y portal, y de la fibrosis hepática.^{53,60} La inflamación intestinal, por un lado, activa linfocitos que migran al hígado y, por otro, produce citoquinas, con activación de las células estrelladas y generación de fibrosis.

Se ha demostrado que la resección ileal reduce la concentración del factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF-19), que provee un *feedback* de control negativo de la síntesis de sales biliares. La expresión del FGF-19 es controlada por el receptor farnesiloide X (FXR), que regula la síntesis, transporte y metabolismo de los ácidos biliares. El trastorno del eje FGF-19-FXR luego de la resección ileal tendría un rol importante en la patogenia de la EHFI.⁵⁹

La falta de aporte oral/enteral altera la circulación enterohepática reduciendo el *pool* de sales biliares y aumentando la litogenicidad de la bilis. Durante el ayuno, se reduce la secreción de hormonas gastrointestinales, lo que lleva a una reducción de la contractilidad vesicular con riesgo de barro/litiasis biliar y estasis intestinal que se asocia a SIBO, traslocación y sepsis.^{9,53,63}

La ECN constituye un cuadro que combina varios mecanismos que concurren en la patogenia de la EHFI: inmadurez metabólica por prematuridad, inflamación y ayuno.⁶²

Las infecciones virales coexistentes pueden generar un mecanismo de daño hepático extra que empeore la inflamación y la progresión a la fibrosis.

La duración de la NP y su administración en 24 horas son reconocidos factores de riesgo de EHFI. La administración cíclica de la NP determina un metabolismo de los nutrientes con menor hiperinsulinismo sostenido y se asocia a una mejoría de los valores de transaminasas y de bilirrubina.^{9,53,59}

El exceso de aporte de carbohidratos determina un hiperinsulinismo que inhibe su oxidación mitocondrial, lo que promueve la lipogénesis hepática. Además, se ha relacionado la mayor dosis de glucosa con la presencia de colestasis en los prematuros.⁶³

El exceso de aportes de ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-6 (contenidos en las EL de soja) determina, por un lado, un aumento de la disponibilidad de precursores de mediadores proinflamatorios y, por otro, sustratos que intervendrían en la génesis de la EHFI. Además, ocurre un desequilibrio del aporte de ácidos grasos de la serie omega-3 precursores de eicosanoides antiinflamatorios.⁵⁰

Los fitosteroles pueden interrumpir el mecanismo celular de síntesis y transporte de ácidos biliares, antagonizando el FXR. Asimismo, los nutrientes administrados por vía intravenosa tienen diferente metabolismo que los ingeridos por vía enteral; por ejemplo, en los aminoácidos se modifica la vía de transulfuración. Además, ciertos nutrientes son sintetizados a partir de precursores en el hígado. El exceso de metionina contenido en las soluciones de aminoácidos estándar se metaboliza a mercaptanos, en lugar de a los aminoácidos condicionalmente esenciales colina, cisteína y taurina. El déficit de taurina determina una alteración en la solubilidad de los ácidos biliares.⁴⁶ La toxicidad por aluminio disminuye las proteínas transportadoras de ácidos biliares, lo que reduce el flujo biliar.⁵⁹

La relación entre las EL intravenosas y la patogenia de la EHFI se ha descrito tanto en los adultos como en los niños. Esto incluye tanto la dosis como la composición de las EL, por lo que las modificaciones en la tasa de infusión y el cambio del tipo de EL utilizadas son algunas de las estrategias empleadas en la prevención y el tratamiento de la EHFI.⁶⁴

Las EL, cuya fuente es 100 % aceite de soja se asocian a mayor estrés oxidativo, aportes de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA, por sus siglas en inglés) de la serie omega-6 y de fitosteroles, involucrados en la patogenia de la EHFI. Estas EL contienen un isómero del tocoferol que no logra reducir la peroxidación de los PUFA. Además, los PUFA de la serie omega-6 son precursores de eicosanoides proinflamatorios que generan daño hepático. Los fitosteroles (principalmente el stigmasterol) actúan como antagonistas del FXR que interviene en el metabolismo de los ácidos biliares.^{29,50}

Las guías europeas sobre NP pediátrica publicadas en 2018 proponen evitar las EL 100 % soja y utilizar EL compuestas por combinaciones de distintas fuentes: soja (fuente de ácidos grasos esenciales y PUFA), coco (TCM), oliva (ácidos grasos omega-9), pescado (ácidos grasos omega-3).⁴⁸ La experiencia creciente con el uso de las EL compuestas sugiere que podrían ser beneficiosas en la prevención de la EHFI, especialmente en los pacientes con mayor riesgo.⁶⁵ Los beneficios de las EL compuestas incluyen el mayor contenido de alfa tocoferol (biológicamente más activo), un menor contenido de ácidos grasos omega-6 y un mayor contenido de omega-3, con reducción de la relación omega-6/omega-3 a 2,5:1, que es similar a la relación de ácidos grasos de la leche humana, y el menor contenido de fitosteroles.⁵⁰

Colomb y cols., reportaron en el año 2000 la reducción de la hiperbilirrubinemia con el descenso de la dosis de lípidos en los pacientes en NP prolongada. Los distintos centros utilizan diferentes estrategias de minimización lipídica, incluida la suspensión por 2-4 semanas del aporte de lípidos, la disminución de la dosis a 0,5-1 g/kg/día o la reducción de la frecuencia de infusión de lípidos a 3 veces por semana.⁶⁹ Los riesgos de la disminución de la dosis de lípidos son el déficit de crecimiento por aporte insuficiente de calorías, la deficiencia de ácidos grasos esenciales y las alteraciones del neurodesarrollo por insuficiente aporte de ácido docosahexaenoico. Los informes en relación con estas complicaciones

muestran resultados contradictorios.⁶⁶

Otra estrategia, utilizada inicialmente en Boston y luego en otros centros de Estados Unidos, es utilizar EL con el 100 % de aceite de pescado con menor contenido de ácidos grasos poliinsaturados omega-6, alto en omega-3 y sin fitosteroles. La dosis utilizada es de 1 g/kg/día de EL de pescado, por lo que se suma además la reducción del aporte de lípidos. El grupo de Boston las ha utilizado en la última década en protocolos de uso compasivo, ya que no se ha aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). Ellos han reportado que su uso prolongado no se asocia a déficit de ácidos grasos esenciales, crecimiento y neurodesarrollo.^{67,68} Esto es discutido por los centros europeos, que utilizan las EL compuestas y solo proponen el uso de EL con 100 % de aceites de pescado cuando la EHFI progresa y por períodos limitados de 2 a 4 semanas^{53,63} (Tabla 7).

31. Selección del acceso venoso

[A] Para la NP domiciliaria, se recomiendan catéteres insertados en venas centrales semiimplantables, tunelizados (tipo Hickman o Broviac), de un lumen y del menor calibre posible.

[B] Para recién nacidos, se recomiendan catéteres no tunelizados (tipo PICC) o vías centrales percutáneas. En todos los casos se promueve el uso de catéteres venosos centrales (CVC) de silicona o poliuretano del menor calibre que permita infundir el volumen necesario para el paciente.

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

Tabla 7. Modificaciones sugeridas en el aporte de lípidos para mejorar la incidencia y gravedad de la enfermedad hepática asociada al fallo intestinal*

Prevención de la enfermedad hepática asociada al fallo intestinal

Ajustar / reducir la dosis y / o el ritmo de perfusión de las emulsiones lipídicas respetando la tasa de oxidación de los ácidos grasos.

Evitar el uso de emulsiones lipídicas con 100 % de soja.

Utilizar emulsiones lipídicas compuestas, con menor contenido de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie omega-6, con menor relación omega-6/omega-3, menor contenido de fitosteroles y mayor contenido de alfa tocoferol y ácidos grasos de cadena media.

Tratamiento de la enfermedad hepática asociada al fallo intestinal establecida

Reducir transitoriamente la dosis de emulsiones lipídicas, asegurando el aporte de ácidos grasos esenciales.

Utilizar emulsiones lipídicas con 100 % de fuente de aceite de pescado en dosis de 1 g/kg/día por períodos limitados.

*Elaborada por el consenso de expertos.

Es muy importante contar con un acceso venoso confiable cuando se considera la NP como tratamiento nutricional. La presencia de un catéter venoso (CV) es el principal factor de riesgo para las complicaciones mayores potencialmente letales, como la infección asociada a catéter (IAC) y la trombosis venosa,⁷⁰ con una mortalidad estimada del 12,5 % al 25 % ocasionada solo por la primera.⁶⁸

Una importante proporción de las complicaciones pueden prevenirse mediante la selección de un catéter apropiado con relación al sitio, método de inserción, tipo, calibre, cuidados de enfermería, manejo e higiene de este.⁷⁰

Las vías de acceso venoso para la NP pueden ser periféricas o centrales, según la ubicación de la punta en el árbol venoso vascular. La selección se realizará según el tiempo previsto de tratamiento, la enfermedad de base, el estado nutricional y los accesos vasculares disponibles.

Los accesos venosos periféricos se sitúan en venas subcutáneas, a través de las cuales pueden infundirse soluciones con una osmolaridad máxima de 850 mOsm/L y, por tanto, con un aporte de nutrientes limitado, por el riesgo de flebitis y extravasación. La NP por vía periférica se utiliza solo como medida transitoria, cuando los requerimientos del paciente son bajos por ser un complemento de la NE o hasta lograr accesos venosos centrales.

Los CVC generalmente se seleccionan: [A] para uso de 3 semanas a 3 meses, se utilizan catéteres no tunelizados; [B] para uso prolongado, CVC tunelizados con manguito subcutáneo o dispositivos implantables según la duración prevista de uso. Se dispone de varios tipos de CVC para corto plazo y mediano plazo en pacientes hospitalizados: los CVC utilizados a corto plazo no están tunelizados, son de poliuretano y se insertan de manera percutánea en forma directa en una vía central (vena subclavia, yugular interna, vena innominada o vena femoral). Pueden ser de una o varias luces y están pensados para una perfusión continua en pacientes hospitalizados por cortos períodos (días a semanas). Los catéteres de una sola luz son preferibles a los de varias luces para la administración de NP. En caso de utilizar un

catéter de varias luces, se debe reservar el uso de una de ellas, habitualmente la distal, para la administración exclusiva de la NP.⁴⁷ Para el mediano plazo, se dispone de PICC; entre sus ventajas, se pueden insertar sin anestesia general, no requieren excesiva manipulación de la vena y han demostrado ser seguros y eficaces para la NP en los recién nacidos y los niños, siendo las complicaciones más frecuentes en los más pequeños. Existe evidencia limitada y débil que muestra que su uso después de 14 a 21 días aumenta el riesgo de infección asociada a catéter.⁷⁰

También se dispone de catéteres epicutáneos de una luz, que se colocan en venas superficiales en las extremidades o en venas del cuero cabelludo y se hacen progresar proximalmente hasta una vena central. Pueden ser de calibre extremadamente pequeño, como 1 y 2,7 French y, por lo tanto, tienen un papel importante en el recién nacido prematuro o de bajo peso. La pequeña luz de los catéteres epicutáneos los hace inadecuados para la toma de muestras de sangre.

Los CV umbilicales se utilizan más comúnmente en prematuros, dado el pequeño calibre de sus venas periféricas. Es imperativo que la ubicación adecuada se confirme antes de su uso. La malposición dentro de la circulación portal puede provocar lesiones hepáticas graves con secuelas a corto y largo plazo. Estas vías a menudo se retiran o se intercambian por otro acceso central si son necesarias por más de 5-7 días.⁶⁹

Para la NP a largo plazo y la NP domiciliaria, se recomiendan los CVC tunelizados con manguito subcutáneo. Estos dispositivos tienen varias ventajas: el manguito subcutáneo unido al catéter proporciona una mejor fijación y la mayor distancia entre el sitio de la inserción y la entrada en la vena disminuye la migración de microorganismos desde la piel al torrente sanguíneo.

Los catéteres implantables son útiles para uso intermitente a largo plazo, pero el acceso requiere la utilización de una aguja transdérmica especialmente diseñada, por lo cual su valor para la NP a largo plazo en niños es limitado.

En cuanto a la ubicación central de la punta,

debe estar fuera del saco pericárdico para evitar el riesgo de derrame/taponamiento pericárdico. En los bebés pequeños (longitud corporal entre 47 a 57 cm), la punta de un CVC yugular o subclavio debe estar al menos 0,5 cm por encima de la carina en la radiografía de tórax, mientras que en los bebés más grandes y los niños (longitud/talla corporal entre 58 y 108 cm), esa distancia debe ser al menos 1 cm. En los niños mayores, como en los adultos, se recomienda posicionar la punta sobre la carina, lo que significa que es probable que esté en la vena cava superior y, por lo tanto, fuera del saco pericárdico. La punta de un catéter femoral debe estar por encima de las venas renales (primera vértebra lumbar).⁷⁰ En los pacientes en crecimiento, la localización de la punta debería chequearse al menos 1 vez al año.⁷²

32. Se verifica una importante falta de datos para Argentina que impide definir con certeza la incidencia de las IAC en los pacientes pediátricos que reciben NP. Recomendamos reportar la tasa de complicaciones infecciosas relacionadas al catéter para tener datos y metas locales.

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

La IAC es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes pediátricos con FI que dependen de la NP.⁶⁸ Los reportes de series publicados muestran que la tasa de mortalidad por sepsis es mayor en los niños que en los adultos.²³ La sepsis recurrente lleva a la pérdida progresiva de accesos venosos y, por lo tanto, a la indicación de trasplante intestinal. También contribuye al desarrollo de la EHFI.

A menos que se identifique un foco alternativo, todas las infecciones del torrente sanguíneo en pacientes con un CVC son clasificadas como IAC. Si se confirma que el dispositivo colonizado es la verdadera fuente de infección, la denominación más específica es "infección relacionada a catéter" (IRC).

Cualquier niño con un CVC está en riesgo significativo de IRC y, en consecuencia, la fiebre (temperatura > 38,5 °C) o el cambio en los parámetros clínicos o de laboratorio debe hacer sospechar una IRC hasta que

se demuestre lo contrario. Así, deben ser extraídos hemocultivos cuantitativos pareados (idealmente tomados en forma simultánea) desde el CVC y de una vena periférica antes del inicio del tratamiento antibiótico. La técnica más fácilmente disponible para confirmar una IRC es el cálculo del tiempo diferencial para diagnóstico entre hemocultivos extraídos del catéter y de una vena periférica.

La incidencia informada de IRC en la literatura pediátrica es entre 3,8 y 11,3 infecciones por cada 1000 días de catéter, dependiendo del tipo de paciente y del tipo de catéter. En los niños con FI, el rango es muy similar: 1,2 a 10,2 ± 6,2 por cada 1000 catéteres/día. La frecuencia reportada de IRC en los pacientes con NP domiciliaria varía entre 0,34 y 3,94 episodios por año de catéter.⁶⁸ Sin embargo, es esencial que la tasa de IRC se exprese en eventos por 1000 días de catéter. La IRC aumenta significativamente el riesgo de mortalidad, especialmente en los pacientes trasplantados y en los inmunocomprometidos, siendo importante que la tasa de eventos infecciosos y la mortalidad se incluyan siempre que sea posible como indicadores de resultado claves en la evolución.⁷² Actualmente, la prevención está enfocada en reducir esta tasa a menos de 1 por 1000 días de catéter.⁶⁸

33. El lock de etanol es una estrategia segura y eficaz para la prevención de las IAC. Se recomienda unificar los protocolos de indicación y realización del procedimiento en cuanto a los días semanales de sellado y el tiempo mínimo de permanencia.

Recomendación/definición por opinión de expertos

El etanol, fácilmente disponible y accesible, es un agente bactericida (para bacterias grampositivas y gramnegativas) y fungicida que actúa a través de la desnaturalización de la membrana celular. Tiene la capacidad de penetrar el *biofilm* e inhibir el crecimiento bacteriano. No se ha demostrado que sea un riesgo para el desarrollo de resistencia bacteriana. Tiene además un efecto trombolítico, previniendo la formación de fibrina.^{70,71}

El sellado o *lock* de etanol consiste en la instilación y retención de etanol en altas concentraciones dentro del lumen

o los lúmenes de un catéter de larga permanencia. En 2004, Metcalf y cols., fueron los primeros en informar el efecto preventivo del *lock* de etanol en un paciente con IRC recurrente.⁷² Las medidas preventivas críticas para reducir la tasa de IRC incluyen una estricta adherencia a la técnica aséptica, el uso de protocolos estandarizados para el manejo del CVC y la educación de los profesionales y cuidadores. La infusión de etanol al 70 % para bloquear el catéter durante los intervalos entre perfusión en los pacientes que reciben NP cíclica también se postula como beneficiosa para la prevención.⁷³

Zhang y cols., en un metanálisis sobre el tema, concluyeron que la profilaxis con el *lock* de etanol es una estrategia prometedora para la prevención de la IRC en los pacientes con un CVC de larga permanencia. Estos autores recomiendan prestar más atención a la protocolización del procedimiento y a los potenciales efectos tóxicos después de una exposición prolongada del uso. En el metaanálisis, se observó una menor incidencia de IRC con el uso de etanol en comparación con el cierre con heparina o cloruro de sodio al 0,9 %, pero la diferencia no fue significativa. El resultado podría explicarse porque algunas publicaciones incluyen pacientes con baja tasa de IRC y hay diferencias en los protocolos utilizados (permanencia del *lock*, número de días semanales).⁷⁴

Si bien se necesitan ensayos prospectivos, con protocolos semejantes, con un número significativo de pacientes, aleatorizados y controlados para evaluar más la eficacia y seguridad del uso, el *lock* ha ido ganando aceptación en la práctica asistencial.⁷⁴

Los efectos adversos son infrecuentes, pero se han reportado complicaciones como coagulación intravascular diseminada y trombosis venosa profunda⁷⁵ (Tabla 8).

Con relación a la trombosis/obstrucción, según Zhang y cols., en algunos contextos, el etanol se ha utilizado como agente anticoagulante y se ha descrito como una alternativa para sustituir a la heparina en el mantenimiento de la permeabilidad del catéter. En su metaanálisis, no hubo diferencias en la aparición de trombosis/obstrucción con la utilización de etanol.⁷⁴

La integridad del catéter después de la

exposición al *lock* de etanol es otro tema de interés. En los estudios *in vitro*, se ha demostrado que el etanol tiene un impacto insignificante en las propiedades mecánicas de los catéteres estudiados.⁷⁴

En algunas publicaciones se seleccionaron solo catéteres de silicona, ya que en la literatura se sugiere que el poliuretano es más susceptible de descomposición cuando se expone al etanol.⁷⁵

Se han notificado casos de disfunción del catéter con el uso de etanol.⁶⁹ En nuestra práctica, hemos constatado dificultad para extraer el *lock* al final del tiempo de sellado. Un posible factor que puede influenciar es el menor calibre del catéter en los pacientes pequeños. En cuanto a otros efectos adversos sistémicos, es importante diferenciar entre los protocolos que implican la infusión del etanol a la circulación general o su extracción cuando finaliza el período de bloqueo con el lavado posterior con cloruro de sodio al 0,9 % para evitar la obstrucción del catéter (*opinión de expertos*).

Trombosis de los accesos vasculares en los pacientes con FIC/SIC que reciben NP

La trombosis asociada a catéteres es una complicación frecuente en los pacientes con dependencia prolongada de NP, aunque su prevalencia es discutida según la forma de diagnosticarla.⁷⁶ En una significativa proporción de los casos, es asintomática. Cuando la trombosis

Tabla 8. Complicaciones más frecuentes del *lock* de etanol*

Principales

- Trombosis/obstrucción del catéter
- Deterioro o rigidez del material del catéter
- Dificultad para extraer el *lock*

Otras complicaciones

- Toxicidad con el uso prolongado
- Náuseas, vómitos, mareos, cefalea
- Dolor (abdominal, torácico, cefalea)
- Otros (disnea inmediatamente posterior al primer tratamiento, enrojecimiento facial, disgeusia, coagulación intravascular diseminada, somnolencia, trombosis venosa profunda, precipitación de proteínas por alta concentración del *lock*)

*Elaborada por el consenso de expertos.

es extensa y compromete más de la mitad de los accesos venosos centrales (AVC) convencionales (subclavios, yugulares y femorales), es indicación de evaluación para trasplante de intestino si el paciente presenta FIC irreversible.⁶⁰

En la patogenia de la trombosis asociada a catéteres, se describe la tríada de Virchow que incluye la disrupción del flujo venoso, el daño del endotelio vascular provocado por el catéter y la interacción del material del catéter y la infusión con los componentes sanguíneos.⁷⁷ Los dispositivos médicos intravasculares promueven la trombosis a través de una serie de procesos interconectados que incluyen la adsorción de proteínas plasmáticas; la adhesión de plaquetas, leucocitos y eritrocitos; la generación de trombina y la activación del complemento, por lo que se busca actuar sobre estos mecanismos o sobre el material de los dispositivos para prevenir la trombosis.⁷⁸ La prevención de la trombosis se inicia desde la elección del AVC. Con respecto al material, se recomiendan los catéteres de silicona o poliuretano debido a que, por su flexibilidad, son menos traumáticos y trombogénicos⁷⁰ (Tabla 9).

La elección del sitio de AVC se realiza según la permeabilidad de los accesos disponibles, las dificultades técnicas en su inserción y el riesgo de complicaciones mecánicas. La preferencia por

el AVC subclavio o yugular varía en las distintas publicaciones.^{70,72} Los estudios en adultos no demuestran un mayor riesgo de infección y de trombosis con el AVC femoral, y no hay estudios concluyentes en niños; sin embargo, en la práctica, la vía femoral se utiliza solo cuando no pueden utilizarse los otros AVC, ya que, por su localización en la región inguinal, los predispone a un mayor riesgo de infecciones y de trombosis⁷⁰ (*opinión de expertos*).

La relación entre el calibre del catéter y el diámetro de la vena es uno de los factores para tener en cuenta; se propone que sea del 33 % al 45 %.⁸¹ Es importante considerar esto en todas las edades pediátricas, especialmente en neonatos de muy bajo peso.

Como método de inserción se recomienda el acceso percutáneo guiado por ecografía y con control radioscópico de la adecuada posición de la punta, según protocolos consensuados de actuación, realizado por personal adecuadamente entrenado y en un ambiente quirúrgico. Esto disminuye el daño del endotelio vascular y las complicaciones.⁷⁰ Al respecto, también se recomienda minimizar el número de recambios de catéteres, utilizando tratamientos conservadores de las IAC y de las roturas externas no complicadas del catéter⁷⁹ (*opinión de expertos*).

Ante sospecha de desplazamiento de

Tabla 9. Estrategias recomendadas para reducir el riesgo de trombosis de los accesos vasculares en los pacientes con fallo intestinal/síndrome de intestino corto que reciben nutrición parenteral*

Estrategias fuertemente recomendadas

- Seleccionar catéteres del menor calibre que permita la infusión del volumen requerido.
- Seleccionar catéteres de material menos trombogénico (poliuretano o silicona).
- Adecuada experiencia del equipo encargado de la colocación de catéteres.
- Colocación del catéter bajo control ecográfico/radioscópico, verificación de la adecuada posición de la punta durante la colocación.
- Disminuir el número de recambio de los catéteres.
- Evitar la ligadura o la lesión de los vasos durante la inserción.
- Respetar estrictamente los protocolos validados de prevención y tratamiento de las infecciones asociadas al catéter.
- Profilaxis secundaria con anticoagulantes luego del tratamiento de la trombosis asociada a catéteres.

Otras estrategias

- Elegir el acceso yugular o subclavio sobre el femoral.
- Verificar periódicamente la posición de la punta del catéter.
- Evitar los episodios de deshidratación/hiperviscosidad.
- Uso de fibrinolíticos para la oclusión intraluminal del catéter por trombos.
- Profilaxis primaria de la trombosis con anticoagulantes.
- Evitar la extracción de sangre desde el catéter (excepto en forma protocolizada en los pacientes con nutrición parenteral domiciliaria).
- Evitar la utilización del lumen de infusión de nutrición parenteral para infundir fármacos y hemoderivados.

*Elaborada por el consenso de expertos.

la punta del catéter (falta de retorno, signos de desplazamiento en el sitio de entrada, visualización del *cuff*), es necesario verificar la posición y programar el recambio si no es central o tiene una orientación inadecuada.⁷⁰

La relación entre las IAC y la trombosis es ampliamente reconocida, por lo que se recomienda aunar esfuerzos para prevenir y tratar estas infecciones. El uso de heparina en bajas concentraciones (50-100 UI/ml) para mantener la permeabilidad de los catéteres tunelizados está ampliamente difundido en nuestro medio, aunque la evidencia en la literatura lo cuestiona y no encuentra beneficios en relación con la solución fisiológica.^{70,80}

El uso de conectores con válvulas de presión positiva parece ser una alternativa segura y eficaz para impedir la permanencia de sangre intraluminal y reducir los episodios de oclusión. Para la oclusión intraluminal del catéter por trombos, se propone el uso de fibrinolíticos locales, de preferencia el alteplase (activador tisular del plasminógeno) o la uroquinasa como segunda elección.⁸⁰

Con relación a la anticoagulación, existe consenso en su uso en el tratamiento de las trombosis asociadas al catéter, pero hay controversia sobre si debe utilizarse como profilaxis primaria en los pacientes con requerimiento prolongado de NP. Un estudio holandés sobre un análisis retrospectivo de un número limitado de pacientes con NP domiciliaria concluyó que la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular o antagonistas de la vitamina K redujo la trombosis asociada a catéter y la oclusión sin complicaciones.⁸⁰ Las *Guías de Tratamiento y Prevención de la Trombosis en Niños del American College of Chest Physicians* recomiendan considerar la anticoagulación profiláctica (sin trombosis previa) con antagonistas de la vitamina K en los pacientes con necesidad crónica de AVC, aunque establecen que el nivel de evidencia que avala esta conducta es débil.⁸¹ Las *Guías del VANGUARD (Venous Access: National Guideline and Registry Development)* también sugieren la anticoagulación profiláctica en los pacientes con necesidad crónica de AVC, con bajo nivel de evidencia.⁷² Las guías europeas de 2018 concluyen con alto consenso que hay insuficiente evidencia para recomendar el uso profiláctico de anticoagulantes en los niños que reciben NP domiciliaria para reducir la trombosis relacionada al catéter, la oclusión y las infecciones.⁷⁰

En los pacientes con trombosis venosa aguda o sintomática asociada al catéter con permanencia del dispositivo intravascular, las guías europeas recomiendan el tratamiento inicial con heparina de bajo peso molecular subcutánea o heparina no fraccionada intravenosa con el fin de prevenir la extensión del trombo y el riesgo de tromboembolismo pulmonar. Luego de tres meses de tratamiento, cambian a dosis profilácticas durante el tiempo de permanencia del catéter. El manejo de las trombosis asintomáticas diagnosticadas por imágenes es más controvertido; las guías europeas recomiendan la profilaxis con antagonistas de la vitamina K en ausencia de contraindicaciones.⁷⁰

En nuestra experiencia, el uso de antagonistas de la vitamina K por vía oral, aunque es más económico y accesible, implica una importante dificultad para alcanzar y sostener los niveles de INR (*International Normalized Ratio*) deseados, probablemente en relación con su absorción errática. Esto se asocia a riesgo de sangrados o de niveles subterapéuticos y a la necesidad de monitoreo del INR muy frecuente, lo que dificulta su aplicación (*opinión de expertos*). El uso de heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea implica la aplicación de una inyección diaria que reduce la adherencia a la indicación, su uso prolongado no está exento de complicaciones y tiene alto costo. En la práctica no se ha asociado a episodios de sangrado significativo, pero requiere monitoreo de los niveles de antiXa, no disponible en todos los centros (*opinión de expertos*).

34. La prevención de la osteopatía metabólica en los pacientes con NP prolongada debería focalizarse tanto en las estrategias que aumentan la síntesis de nuevo hueso como en aquellas dirigidas a la prevención de la pérdida de masa ósea (incluida la hipercalcemia y la acidosis).

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

La enfermedad metabólica ósea asociada a la FI se presenta en el 30 % al 83 % de los niños que reciben NP a largo plazo y se caracteriza por la baja densidad mineral, dolor óseo y fracturas. La etiología es multifactorial: aporte inadecuado de calcio, fosfato y vitamina D; uso de esteroides y diuréticos; enfermedad subyacente; inflamación; acidosis crónica; toxicidad por aluminio (contenido en las sales de calcio y de fosfato, las soluciones multivitamínicas

y de oligoelementos utilizadas como ingredientes de la NP), hipercalcemia y falta de actividad física.

La densitometría de rayos X de energía dual (DXA, por sus siglas en inglés) se considera el *gold standard* para el diagnóstico y monitoreo desde los 5 años de edad y se repite cada 1-3 años, teniendo en cuenta los resultados previos de la puntuación Z, la presentación clínica y la ocurrencia de fracturas. El control de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo incluye el dosaje de 25-OH-vitamina D, fosfatasa alcalina, fosfato y calcio plasmático trimestralmente y calcio urinario con hormona paratiroidea una vez al año.^{43,82}

Se recomienda una revisión anual por un endocrinólogo pediátrico para evaluar la salud ósea en estos pacientes para abordar los casos complejos.

El impacto de la enfermedad ósea en la calidad de vida y en la actividad física puede ser importante en algunos pacientes. Por ello es fundamental tomar medidas preventivas para promover el logro de una masa ósea normal, que incluyen la optimización del estado de calcio y vitamina D y los ejercicios con pesas,⁸³ factores que promueven la síntesis ósea.⁴

La contaminación con aluminio de las soluciones de NP ha sido una preocupación, ya que la toxicidad de este metal puede causar no solo enfermedad ósea, sino también deterioro neurológico, enfermedad hepática y anemia incluso años después del inicio de la exposición. Aunque el contenido de aluminio disminuyó significativamente en los últimos años, la FDA recomendó que las soluciones de NP deben contener < 25 µg/l de aluminio con un aporte diario < 5 µg/kg/día. Los ingredientes para NP deberían etiquetarse con el contenido de aluminio presente. De ser posible, se sugiere medir anualmente los niveles en sangre y en orina, evitando la contaminación externa al tomar la muestra.^{68,86}

- # 35. **No se recomienda la adición de hierro en la NP. Se propone la administración por vía oral en caso de una adecuada tolerancia, o bien las infusiones periódicas por vía intravenosa.**

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

El hierro es un nutriente esencial, cuya deficiencia resulta en anemia y pobre o menor desarrollo neurológico. En Argentina no se encuentran disponibles las formulaciones de hierro intravenoso que son compatibles con la NP. En los pacientes con FI/SIC que reciben NP, el hierro debe administrarse por vía enteral, siempre que sea tolerado.⁸⁴

Los pacientes con NP prolongada que no logran mantener un adecuado nivel de hierro usando la vía enteral o no lo toleran pueden recibirlo por vía intravenosa en infusiones periódicas, según los niveles de hierro del paciente. La principal preocupación o cuidado de la administración intravenosa intermitente es el riesgo de una reacción anafiláctica⁸⁵ o de sobrecarga de hierro,⁸⁶ por lo que requiere ser realizado en internación.

El estado nutricional de hierro debe ser monitoreado regularmente para prevenir tanto el déficit como la sobrecarga. Se recomienda medir periódicamente la ferritina, especialmente antes de la indicación de hierro intravenoso.

CUARTA PARTE: TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y QUIRÚRGICOS. CRITERIOS DE DERIVACIÓN

- # 36. **La diarrea significativa en los niños que reciben NE puede tratarse con opioides cuando se sospecha tránsito intestinal acelerado, o bien con resinas de intercambio cuando se postula que la causa se debe a malabsorción de sales biliares.**^{2,34,77}

Recomendación/definición por opinión de expertos

Los opioides están indicados cuando se sospecha tránsito intestinal acelerado, especialmente en los pacientes con ostomía. Se recomienda usar con precaución cuando se sospecha SIBO.⁸⁷

Los pacientes con SIC pueden tener alterada la absorción de ácidos biliares, disminuyendo así su *pool* y limitando la absorción grasa. Puede tratarse esta situación con la administración de ácidos biliares conjugados sintéticos.

Una de las consecuencias de la disbiosis en el SIC es el SIBO, cuyo diagnóstico puede realizarse mediante el cultivo yeyunal por endoscopia y el test de aire espirado. Desafortunadamente, este último es difícil

de interpretar en el paciente con SIC, ya que los tiempos de tránsito intestinal son menos predecibles. En la práctica, el diagnóstico de SIBO se basa en los síntomas clínicos (diarrea, meteorismo, distensión abdominal, deposiciones malolientes) y en la respuesta a los antibióticos. El SIBO puede provocar malabsorción, traslocación bacteriana y acidosis D-láctica. El objetivo del tratamiento del SIBO no es lograr la esterilización del intestino, sino la reducción de las bacterias patogénicas y la restauración de las bacterias comensales. El efecto del uso de antibióticos es desconocido y puede tener efectos impredecibles a largo plazo, por lo cual no existe un consenso sobre su uso. En la práctica clínica, sin embargo, la administración de antibióticos para el tratamiento del SIBO se realiza en forma cíclica, administrado diariamente durante 7 a 10 días, dejando períodos libres de antibioticoterapia de al menos un mes. El tratamiento debe sostenerse en el tiempo solamente si se comprueba una respuesta clínica favorable. Los antibióticos más utilizados son metronidazol y rifaximina.

37. No se dispone de evidencia suficiente para recomendar el uso de probióticos para la prevención o el tratamiento del SIBO en los pacientes con SIC.

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

El colon remanente y su microbiota juegan un rol fundamental en la evolución de los pacientes con SIC, no solo por la capacidad adaptativa y absorptiva del colon *per se*, sino por la capacidad metabólica de su microbiota.⁸⁸

Existe evidencia de que ocurren alteraciones permanentes de la microbiota en el contexto de la resección intestinal en los pacientes con SIC. Se suma la alteración anatómica asociada a la resección, la dependencia prolongada de NP, con aportes enterales variables según cada caso y el uso de antibióticos, los que aumentan el riesgo de disbiosis en el paciente con SIC.⁸⁹ El efecto de la utilización de antibióticos es desconocido y puede tener efectos impredecibles a largo plazo.

Algunos investigadores han examinado el perfil genético de la microbiota en los

pacientes pediátricos con SIC, a través de métodos de secuenciación del ADN del microbioma. Estos estudios han demostrado en los niños con FI un incremento de proteobacterias proinflamatorias⁹⁰ y otro estudio en adultos con SIC describió una predominancia de lactobacilos y, en menor medida, de bifidobacterias.^{91,92} Piper y cols., en un estudio prospectivo de cohortes, demostraron una mayor proporción de *Enterobacteriaceae* proinflamatorias en los pacientes con SIC en comparación con sujetos sanos, con menor proporción de bacterias beneficiosas (*Firmicutes* y *Bacteroidetes*, que predominan en > 90 % de la flora intestinal de los individuos sanos), aun luego de cumplir tratamiento antibiótico. También describieron que los pacientes pediátricos con déficit de crecimiento tenían aún menor proporción de *Firmicutes* que aquellos con SIC y crecimiento adecuado.⁹³

Los efectos de *Saccharomyces boulardii* en comparación con el placebo fueron estudiados de modo experimental en ratas que sufrieron resección del 50 % de su masa intestinal, observando una mejoría en la adaptación funcional del intestino residual, pero no pudo ser demostrado un efecto sobre la microbiota y la permeabilidad intestinal.⁹⁴ Se realizaron dos ensayos clínicos abiertos en pacientes pediátricos con SIC, que evaluaron la administración de altas dosis de *S. boulardii* (250 mg x 3). Ambos estudios demostraron una disminución en la frecuencia e intensidad de los síntomas y, luego de un mes de tratamiento, se evidenció la desaparición de cepas patógenas como *Klebsiella pneumoniae* y *Serratia marcescens*, por lo que concluyeron que el tratamiento con *S. boulardii* podría producir un impacto positivo en el manejo del SIBO en los pacientes con SIC.⁹²

Idealmente, los probióticos deberían promover la presencia de cepas beneficiosas deficientes e intentar restaurar el perfil clásico de la microbiota intestinal. El uso de probióticos podría ser beneficioso en el SIC, aunque se han reportado bacteriemias por *Lactobacillus*^{95,96} y fungemia por *S. boulardii*^{97,100} en los pacientes con SIC, por lo que no se recomienda el uso de *S. boulardii* en pacientes con un CVC.

Si bien aún no existe evidencia científica

suficiente para recomendar el uso de probióticos en el SIC, se dispone de algunos estudios y reportes de casos que describen que los probióticos podrían ser extremadamente beneficiosos en el manejo del SIBO en estos pacientes. Sin embargo, en los pacientes prematuros, los inmunocomprometidos, los pacientes críticos y aquellos con un AVC o una prótesis valvular cardíaca, debe prestarse especial cautela en el uso de probióticos, ya que se han reportado complicaciones infecciosas asociadas a la cepa administrada.⁹⁸

Futuros avances en el campo de los probióticos y la realización de estudios clínicos controlados y aleatorizados en esta población podrían sugerir abordajes seguros y específicos para modular la microbiota del paciente con SIC.

#38. No existe consenso acerca de las indicaciones absolutas y relativas para el tratamiento farmacológico con teduglutide en los pacientes pediátricos con FI/SIC.

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

El teduglutide es un análogo sintético del péptido similar al glucagón de tipo 2 (GLP-2) con vida media más prolongada y se ha desarrollado recientemente como un tratamiento específico para promover la adaptación intestinal en los pacientes con

SIC. Los informes del uso de teduglutide en adultos han demostrado seguridad y efectividad con la utilización prolongada. El fármaco fue aprobado para el uso en la población adulta con SIC en Estados Unidos por la FDA y en la Unión Europea en 2012. En Europa se autorizó en niños de 1 a 18 años en 2016, en Estados Unidos en 2019 y en Argentina en 2020.

La experiencia clínica de uso de teduglutide en edad pediátrica es limitada. El tratamiento con este fármaco debe ser considerado solamente en los niños con FI secundaria a SIC, en contexto de FIC, una vez que el paciente ha alcanzado la meseta en el proceso de adaptación, y cuando se han agotado todas las estrategias de rehabilitación médica y quirúrgica. Se recomienda que haya transcurrido un tiempo de al menos 6 meses desde la última cirugía indicada en el proceso de rehabilitación. Este tratamiento debería ser indicado y monitoreado bajo un protocolo unificado, en el contexto de un programa de rehabilitación intestinal.^{79,99,100}

**#39. La frecuencia de solicitud de los controles clínicos y bioquímicos en los pacientes pediátricos con FI/SIC no alcanzó niveles de consenso, a excepción de:
[A] La sugerencia de determinar mensualmente la talla, el perímetro**

TABLA 10. Indicaciones para derivación para un programa de rehabilitación intestinal*

Fuertemente recomendadas

- Progresión o falta de mejoría de la enfermedad hepática asociada al fallo intestinal
- Eventos recurrentes de sepsis asociada a catéter (≥ 2 al año)
- Pérdida recurrente de los accesos vasculares (oclusión, rotura, deslizamiento): aumenta el riesgo de trombosis por daño del endotelio en la recolocación, requiere colocación por experto
- Trombosis de al menos uno de los accesos venosos centrales
- Enteropatías epiteliales
- Pacientes con intestino ultracorto
- Falta de equipo capacitado y/o infraestructura para el seguimiento
- Falta de certeza diagnóstica

Otras indicaciones

- Continuidad de nutrición parenteral > 3 meses aun en ausencia de complicaciones
- Continuidad de nutrición parenteral sin mejoría en la curva de peso y talla
- Trastornos hidroelectrolíticos graves

*Elaborada por el consenso de expertos.

cefálico y el índice de masa corporal.

[B] La desestimación de determinar los niveles de lactato o ácido mevalónico en forma regular.

[C] La necesidad de adecuar la frecuencia de estos controles en función de la edad, la evolución y/o la aparición de complicaciones.

40. Las indicaciones para la derivación a un programa de rehabilitación intestinal se sintetizan en la Tabla 10.

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

41. Las recomendaciones para la indicación del trasplante intestinal se sintetizan en la Tabla 11.

Recomendación/definición con consenso de expertos

Actualmente, la supervivencia a largo plazo de los pacientes con NP domiciliaria es más prolongada. Por ello únicamente las complicaciones graves de la FI que ponen en peligro la vida del paciente en NP se consideran una indicación de trasplante intestinal (Tabla 11, indicaciones fuertemente recomendadas). La indicación de *derivación anticipada* a un centro de trasplante (antes de que ocurran complicaciones irreversibles) puede ser considerada en los casos en que la anatomía intestinal remanente, la patología de base o la presencia de infecciones recurrentes (Tabla 11, otras indicaciones) hacen necesaria una evaluación por un

equipo de expertos, debido a la baja o nula tasa de rehabilitación de este grupo particular de pacientes. La calidad de vida, la negativa a continuar con NP prolongada y la imposibilidad de implementación de la NP domiciliaria no son indicaciones uniformemente aceptadas para la derivación a un centro de trasplante intestinal.^{101,102}

42. Los pacientes pediátricos con FI/SIC que requieran tratamiento quirúrgico simple (cierre de ostomía, reanastomosis) pueden ser reconstruidos localmente. La cirugía de reconstrucción autóloga compleja del tracto gastrointestinal (que incluye cierre de ostomía con resección de estenosis, modelaje de clavav, elongación intestinal, tratamiento de fístulas) es una indicación de derivación a un centro de rehabilitación intestinal. Considerar la indicación de cirugía de elongación intestinal en los pacientes con dilatación intestinal suficiente (3-4 cm), con longitud remanente > 40 cm, que genera una imposibilidad de avance en la NE y/o infecciones por traslocación y/o se considere una limitante para el destete de la NP.^{6,34,69}

Recomendación/definición con consenso fuerte de expertos

COMENTARIO FINAL

La FI secundaria a SIC en pediatría es una entidad poco frecuente, por lo que no existe

Tabla 11. Indicaciones para derivación para considerar el trasplante intestinal*

Indicaciones fuertemente recomendadas

Trombosis venosas de 2 o más de los accesos venosos centrales

Enfermedad hepática asociada al fallo intestinal grave y progresivo (*)

Alteraciones hidroelectrolíticas crónicas graves, a pesar de máximo volumen y/o velocidad de infusión de la nutrición parenteral

Otras indicaciones

Reiteradas infecciones asociadas al catéter (≥ 2 episodios anuales, una única sepsis por hongos, *shock* séptico con distrés respiratorio)

Enteropatías epiteliales

Intestino ultracorto

(*) Alteración sostenida de enzimas hepáticas con o sin colestasis y/o signos clínicos o ecográficos de hipertensión portal (esplenomegalia, hepatomegalia, hiperesplenismo).

*Elaborada por el consenso de expertos.

suficiente evidencia científica sobre los diferentes aspectos de su abordaje, como tampoco guías sobre su manejo publicadas en nuestro medio.

Por lo tanto, resulta de gran valor el presente documento, realizado sobre la base de la opinión de 16 expertos argentinos en el tema. Este contiene 42 ítems y 4 anexos que fueron analizados con metodología Delphi modificada para su desarrollo.

Estas definiciones resultan necesarias al momento de unificar la información de los pacientes, poder transmitir resultados del tratamiento y servir de referencia para un abordaje equitativo tanto por los profesionales a cargo como por las instituciones públicas o privadas responsables de garantizar la adecuada asistencia de esta patología. ■

REFERENCIAS

1. Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, et al. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(5):690-5.
2. Martínez M, Fabeiro M, Dalieri M, Barcellandi P, et al. Evolución y sobrevida de pacientes pediátricos con Síndrome de Intestino Corto (SIC). *Nutr Hosp.* 2011; 26(1):239-42.
3. Mutanen A, Wales PW. Etiology and prognosis of pediatric short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2018; 27(4):209-17.
4. Mezzoff EA, Cole CR, Cohran VC. Etiology and Medical Management of Pediatric Intestinal Failure. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019; 48(4):483-98.
5. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56(2):118-26.
6. Capriati T, Giorgio D, Fusaro F, Candusso M, et al. Pediatric Short Bowel Syndrome: Predicting Four-Year Outcome after Massive Neonatal Resection. *Eur J Pediatr Surg.* 2018; 28(5):455-63.
7. Norsa L, Artru S, Lambe C, Talbotec C, et al. Long term outcomes of intestinal rehabilitation in children with neonatal very short bowel syndrome: Parenteral nutrition or intestinal transplantation. *Clin Nutr.* 2019; 38(2):926-33.
8. Venick RS. Predictors of Intestinal Adaptation in Children. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019; 48(4):499-511.
9. Demehri FR, Stephens L, Herrman E, West B, et al. Enteral autonomy in pediatric short bowel syndrome: predictive factors one year after diagnosis. *J Pediatr Surg.* 2015; 50(1):131-5.
10. Merritt RJ, Cohran V, Raphael BP, Sentongo T, et al. Intestinal Rehabilitation Programs in the Management of Pediatric Intestinal Failure and Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65(5):588-96.
11. Oliveira C, de Silva NT, Stanojevic S, Avitzur Y, et al. Change of Outcomes in Pediatric Intestinal Failure: Use of Time-Series Analysis to Assess the Evolution of an Intestinal Rehabilitation Program. *J Am Coll Surg.* 2016; 222(6):1180-8.e3.
12. Mihatsch W, Shamir R, van Goudoever JB, Fewtrell A, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: guideline development process for the updated guidelines. *Clin Nutr.* 2018; 37(6 Pt B):2306-8.
13. Straus SE, Sackett DL. Using research findings in clinical practice. *BMJ.* 1998; 317(7154):339-42.
14. Minas H, Jorm AF. Where There Is No Evidence: Use of Expert Consensus Methods to Fill the Evidence Gap in Low-Income Countries and Cultural Minorities. *Int J Ment Health Syst.* 2010; 4:33.
15. Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, et al. Using and Reporting the Delphi Method for Selecting Healthcare Quality Indicators: A Systematic Review. *PLoS One.* 2011; 6(6):e20476.
16. Powell C. The Delphi Technique: Myths and Realities. *J Adv Nurs.* 2003; 41(4):376-82.
17. Caino S, Ramos-Mejía R, Goyeneche R, Filippo D, et al. Recomendaciones para el seguimiento de niños con asimetría en la longitud de los miembros inferiores: consenso de expertos. *Arch Argent Pediatr.* 2019; 117(2):94-104.
18. Caino S, Domínguez P, Aguerre V, Castellano V. Instrumento para evaluar proyectos de investigación que concursan a beca en la Sociedad Argentina de Pediatría: Validación mediante el método Delphi. *Arch Argent Pediatr.* 2019; 117(4):333-9.
19. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K, Heidenreich A, et al. Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: Highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer.* 2014; 50(9):1617-27.
20. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, et al. ESPEN Endorsed Recommendations. Definition and Classification of Intestinal Failure in Adults. *Clin Nutr.* 2015; 34(2):171-80.
21. Goulet O, Olieman J, Ksiazzyk J, Spolidoro J, et al. Neonatal Short Bowel Syndrome as a Model of Intestinal Failure: Physiological Background for Enteral Feeding. *Clin Nutr.* 2013; 32(2):162-71.
22. Goday PS. Short Bowel Syndrome: How Short Is Too Short? *Clin Perinatol.* 2009; 36(1):101-10.
23. Batra A, Beattie RM. Management of short bowel syndrome in infancy. *Early Hum Dev.* 2013; 89(11):899-904.
24. Spencer AU, Neaga A, West B, Safran J, et al. Pediatric Short Bowel Syndrome: Redefining Predictors of Success. *Ann Surg.* 2005; 242(3):403-9; discussion 409-12.
25. Guarino A, De Marco G, Italian National Network for Pediatric Intestinal Failure. Natural History of Intestinal Failure, Investigated Through a National Network-Based Approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37(2):136-41.
26. Goulet O, Nader E, Pigneur B, Lambe C. Short Bowel Syndrome as the Leading Cause of Intestinal Failure in Early Life: Some Insights into the Management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019; 22(4):303-29.
27. O'Keefe SJD, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy K, et al. Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure: Consensus Definitions and Overview. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4(1):6-10.
28. Javid PJ, Wendel D, Horslen SP. Organization and Outcomes of Multidisciplinary Intestinal Failure Teams. *Semin Pediatr Surg.* 2018; 27(4):218-22.
29. Giraldo-Villa A, Martínez-Volkmar MI, Valencia-Quintero AF, Montoya Delgado DC, et al. Falla intestinal en el paciente pediátrico: experiencia y manejo por un grupo multidisciplinario. *Nutr Hosp.* 2015; 32(6):2650-7.
30. Groen H, Neelis EG, Poley MJ, Olieman JF, et al. Intestinal rehabilitation for children with intestinal failure is cost-effective: a simulation study. *Am J Clin Nutr.* 2017; 105(2):417-25.
31. Ching YA, Gura K, Modi B, Jaksic T. Pediatric intestinal failure: nutrition, pharmacologic, and surgical approaches. *Nutr Clin Pract.* 2007; 22(6):653-63.
32. Martínez C, Pedrón Giner C. Capítulo 42: Generalidades sobre la nutrición enteral y parenteral. En: Setton D,

- Fernández A (editores). Nutrición en Pediatría. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Panamericana; 2014. Págs. 311-5.
33. Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 9(9):CD011921.
 34. Gosselin KB, Duggan C. Enteral nutrition in the management of pediatric intestinal failure. *J Pediatr.* 2014; 165(6):1085-90.
 35. Chiato F, Forsythe L, Coletta R, Solari V, et al. D-lactic Acidosis in Children with Short Bowel Syndrome, a Relevant Clinical Condition. *Transplantation.* 2017; 101(6S2):S133.
 36. Krom H, de Winter JP, Kindermann A. Development, prevention, and treatment of feeding tube dependency. *Eur J Pediatr.* 2017; 176(6):683-8.
 37. Edwards S, Davis AM, Bruce A, Mousa H, et al. Caring for Tube-Fed Children: A Review of Management, Tube Weaning, and Emotional Considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40(5):616-22.
 38. Dicken BJ, Sergi C, Rescorla FJ, Breckler F, et al. Medical management of motility disorders in patients with intestinal failure: a focus on necrotizing enterocolitis, gastroschisis, and intestinal atresia. *J Pediatr Surg.* 2011; 46(8):1618-30.
 39. Matarese LE, Steiger E. Dietary and medical management of short bowel syndrome in adult patients. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40(Suppl 2):S85-93.
 40. Oliveira SB, Cole CR. Insights Into Medical Management of Pediatric Intestinal Failure. *Semin Pediatr Surg.* 2018; 27(4):256-60.
 41. Jochum S, Moltu J, Senterre T, Nomayo A, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clin Nutr.* 2018; 37(6 Pt B): 2344-53.
 42. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Energy. *Clin Nutr.* 2018; 37(6 Pt B): 2309-14.
 43. Van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Amino Acids. *Clin Nutr.* 2018; 37(6 Pt B):2315-23.
 44. Pedrón-Giner C, Cuervas-Mons Vendrell M, Galera-Martínez R, Gómez López L, et al. Guía de Práctica Clínica SENPE/SEGHPN/SEFH sobre Nutrición Parenteral Pediátrica. *Nutr Hosp.* 2017; 34(3):745-58.
 45. Lapillonne A, Fidler-Mis N, Goulet O, van den Akker C, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Lipids. *Clin Nutr.* 2018; 37(6 Pt B):2324-36.
 46. Goulet O, Lambe C. Intravenous lipid emulsions in pediatric patients with intestinal failure. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017; 22(2):142-8.
 47. Chessex P, Laborie S, Nasef N, Masse B, et al. Shielding Parenteral Nutrition From Light Improves Survival Rate in Premature Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017; 41(3):378-83.
 48. Puntis J, Hojsak I, Ksiazek J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Organisational Aspects. *Clin Nutr.* 2018; 37(6 Pt B):2392-2400.
 49. Lacaille F, Gupte G, Colomb V, D'Antiga L, et al. Intestinal Failure-Associated Liver Disease: A Position Paper of the ESPGHAN Working Group of Intestinal Failure and Intestinal Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60(2):272-83.
 50. Hill S. Practical management of home parenteral nutrition in infancy. *Early Hum Dev.* 2019; 138:104876.
 51. Norsa L, Nicastro E, Di Giorgio A, Lacaille F, et al. Prevention and Treatment of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Children. *Nutrients.* 2018; 10(6): 664.
 52. Hill S, Ksiazek J, Prell C, Tabbers M, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition. *Clin Nutr.* 2018; 37(6 Pt B):2401-8.
 53. Grupo de Trabajo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA). Guía de práctica clínica de nutrición parenteral domiciliaria. *Nutr Hosp.* 2009; 2(1):1-36.
 54. Ministerio de Salud de la Nación. Guía De Práctica Clínica de Soporte Nutricional Enteral y Parenteral en Pacientes Adultos Hospitalizados y Domiciliarios. [Acceso: 19 de junio de 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/3hO8Iyv>
 55. Courtney C, Warner B. Pediatric intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Pediatr.* 2017; 29(3):363-70.
 56. Beath S, Pironi L, Gabe S, Horslen S, et al. Collaborative strategies to reduce mortality and morbidity in patients with chronic intestinal failure including those who are referred for small bowel transplantation. *Transplantation.* 2008; 85(10):1379-84.
 57. Fullerton BS, Sparks EA, Hall AM, Duggan C, et al. Enteral autonomy, cirrhosis, and long term transplant-free survival in pediatric intestinal failure patients. *J Pediatr Surg.* 2016; 51(1):96-100.
 58. Beath SV, Kelly DA. Total Parenteral Nutrition-Induced Cholestasis: Prevention and Management. *Clin Liver Dis.* 2016; 20(1):159-76.
 59. Goulet OJ. Intestinal failure-associated liver disease and the use of fish oil-based lipid emulsions. *World Rev Nutr Diet.* 2015; 112: 90-114.
 60. Kaufman SS. Prevention of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease in Children. *Pediatr Transplant.* 2002; 6(1):37-42.
 61. Iyer VB, McKiernan PJ, Foster K, Gupte G. Stomal varices manifestation of portal hypertension in advanced intestinal failure-associated liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(5):630-1.
 62. Pierret ACS, Wilkinson JT, Zilbauer M, Mann JP. Clinical outcomes in pediatric intestinal failure: a meta-analysis and meta-regression. *Am J Clin Nutr.* 2019; 110(2):430-6.
 63. Gupta K, Wang H, Amin SB. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature infants: role of macronutrients. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2016; 40(3):335-41.
 64. Hartman C, Shamir R. Intravenous lipid emulsions in term infants: impact on laboratory and clinical outcomes and long-term consequences. *World Rev Nutr Diet.* 2015; 112:81-9.
 65. Cohran VC, Prozialeck JD, Cole CR. Redefining short bowel syndrome in the 21st century. *Pediatr Res.* 2017; 81(4):540-9.
 66. Kolaček S, Puntis JWL, Hojsak I, ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Venous Access. *Clin Nutr.* 2018; 37(6 Pt B):2379-91.
 67. Nandivada P, Fell G, Gura K, Puder M. Lipid emulsions in the treatment and prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in infants and children. *Am J Clin Nutr.* 2016; 103(2):S629-34.
 68. Baskin KM, Mermel LA, Saad TF, Journeycake JM, et al. Evidence-Based Strategies and Recommendations for Preservation of Central Venous Access in Children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019; 43(5):591-614.
 69. Ares G, Hunter CJ. Central venous access in children: indications, devices, and risks. *Curr Opin Pediatr.* 2017; 29(3):340-6.
 70. Zhang J, Wang B, Wang J, Yang Q. Ethanol locks for the prevention of catheter related infection in patients with central venous catheter: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2019;

- 14(9):e0222408.
71. Oliveira C, Nasr A, Brindle M, Wales PW. Ethanol locks to prevent catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2012; 129(2):318-29.
 72. Metcalf SC, Chambers ST, Pithie AD. Use of ethanol locks to prevent recurrent central line sepsis. *J Infect*. 2004; 49(1):20-2.
 73. Duggan C, Jaksic T. Pediatric Intestinal Failure. *N Engl J Med*. 2017; 377(7):666-75.
 74. Robbins Tighe SL. Clinical Application of Prophylactic Ethanol Lock Therapy in Pediatric Patients With Intestinal Failure. *Gastroenterol Nurs*. 2016; 39(5):376-84.
 75. Youssef N, Mezoff A, Carter B, Cole CR. Medical update and potential advances in the treatment of pediatric intestinal failure. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012; 14(3):243-52.
 76. Hartman C, Shamir R, Simchowitz V, Lohner S. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Complications. *Clin Nutr*. 2018; 37(6 Pt B):2418-29.
 77. Spencer TR, Mahoney KJ. Reducing catheter-related thrombosis using a risk reduction tool centered on catheter to vessel ratio. *J Thromb Thrombolysis*. 2017; 44(4):427-34.
 78. Jaffer IH, Fredenburg JC, Hirsh J, Weitz JI. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can prevent it? *J Thromb Haemost*. 2015; 13(Suppl 1):S72-81.
 79. Chan AP, Baldivia PS, Reyne LE, Lund AN, et al. Central venous catheter repair is highly successful in children with intestinal failure. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(3):517-20.
 80. Vegting IL, Tabbers MM, Benninga MA, Wilde JC, et al. Prophylactic anticoagulation decreases catheter-related thrombosis and occlusion in children with home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012; 36(4):456-62.
 81. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl):e737S-801.
 82. Zemrani B, Bines J. Monitoring of long-term parenteral nutrition in children with intestinal failure. *JGH Open*. 2019; 3(2):163-72.
 83. Fullerton BS, Hong CR, Jaksic T. Long-term outcomes of pediatric intestinal failure. *Semin Pediatr Surg*. 2017; 26(5):328-35.
 84. Domellöf M, Sztanyai P, Simchowitz V, Franz A, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Iron and Trace Minerals. *Clin Nutr*. 2018; 37(6 Pt B):2354-9.
 85. Hwa YL, Rashtak S, Kelly DG, Murray JA. Iron Deficiency in Long-Term Parenteral Nutrition Therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40(6):869-76.
 86. Vanek VW, Borum P, Buchman A, Fessler TA, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract*. 2012; 27(4):440-91.
 87. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003; 124(4):1105-10.
 88. Goulet O, Joly F. Microbiote intestinale dans le syndrome du grêle court. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010; 34 (Suppl 1):S37-43.
 89. Piper HG. Intestinal microbiota in short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg*. 2018; 27(4):223-8.
 90. Engstrand Lilja H, Wefer H, Nyström N, Finkel Y, et al. Intestinal dysbiosis in children with short bowel syndrome is associated with impaired outcome. *Microbiome*. 2015; 3:18.
 91. Kaneko T, Bando Y, Kurihara H, Satomi K, et al. Fecal microflora in a patient with short-bowel syndrome and identification of dominant lactobacilli. *J Clin Microbiol*. 1997; 35(12):3181-5.
 92. Joly F, Mayeur C, Bruneau A, Noordine ML, et al. Drastic changes in fecal and mucosa-associated microbiota in adult patients with short bowel syndrome. *Biochimie*. 2010; 92(7):753-61.
 93. Piper HG, Fan D, Coughlin LA, Ho EX, et al. Severe Gut Microbiota Dysbiosis Is Associated With Poor Growth in Patients With Short Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017; 41(7):1202-12.
 94. Zaouche A, Loukil C, De Lagausie P, Peuchmaur M, et al. Effects of oral *Saccharomyces boulardii* on bacterial overgrowth, translocation, and intestinal adaptation after small-bowel resection in rats. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35(2):160-5.
 95. Young RJ, Vanderhoof JA. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39(4):436-7.
 96. De Groote MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG bacteremia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(3):278-80.
 97. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, Viard JP, et al. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19(1):16-20.
 98. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr*. 2018; 107(6):927-37.
 99. Seidner DL, Fujioka K, Boullata JI, Iyer K, et al. Reduction of Parenteral Nutrition and Hydration Support and Safety With Long-Term Teduglutide Treatment in Patients With Short Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure: STEPS-3 Study. *Nutr Clin Pract*. 2018; 3(4):520-7.
 100. Schwarts L, O'Keefe S, Fujioka K, Gabe S, et al. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients with Intestinal Failure Associated with Short Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016; 7(2):e142.
 101. Kesseli S, Sudan D. Small Bowel Transplantation. *Surg Clin North Am*. 2019; 99(1):103-16.
 102. Kauffman SS, Avistur Y, Beath SV, Ceulemans LJ, et al. New Insights into the Indications for Intestinal Transplantation - Consensus in the Year 2019. *Transplantation*. 2020; 104(5):937-46.
 103. Ylinen E, Merras-Salmio L, Gunnar R, Jahnukainen T, et al. Intestinal failure as a significant risk factor for renal impairment in children. *Nutrition*. 2018; 45:90-3.
 104. Monteverde M, Martín S. Injuria Renal Aguda. En Sociedad Argentina de Pediatría. Nefrología Pediátrica. 3ra ed. Buenos Aires: SAP; 2017. Págs.429-50.
 105. Chandra R, Kesavan A. Current treatment paradigms in pediatric short bowel syndrome. *Clin J Gastroenterol*. 2018; 11(2):103-12.

ANEXO I

Recomendaciones para la implementación de la NP domiciliaria

El objetivo de la NP domiciliaria es brindar la mejor calidad de vida posible al niño, que pueda concurrir a la escuela y participar en actividades extraescolares (deporte sin contacto, actividades recreativas).⁵⁴

Las características de la familia y de su entorno son críticas para iniciar un programa de NP domiciliaria. Se requiere comprobar que la familia puede y quiere hacerse cargo de los cuidados del niño y que tiene los recursos necesarios para llevarlos a cabo.^{47,54,57}

Se recomienda comenzar con NP domiciliaria si se requerirá la NP al menos por 3 meses.⁵⁴ Su duración dependerá de la situación fisiopatológica del paciente, pudiendo indicarse de forma transitoria o indefinida.⁵⁷ No se recomienda iniciar una NP domiciliaria si se prevé una duración menor a 30 días.⁴⁷

El paciente debe encontrarse estable en cuanto a su enfermedad de base, así como hemodinámica y metabólicamente compensado, y con posibilidad de compensar pérdidas en domicilio. Es fundamental haber probado la tolerancia a la formulación de NP que tendrá en el domicilio, la modalidad de administración y contar con un laboratorio actualizado.⁵⁶ Preferentemente, se recomienda que la NP sea administrada en forma cíclica nocturna durante 10 a 14 horas.⁵⁷ Se recomiendan CVC tunelizados con manguito subcutáneo para la administración de NP en domicilio; este debe estar adecuadamente posicionado y fijado, verificando que la punta se encuentre en posición central, libre de infección e íntegro (sin roturas).

El domicilio del paciente debe contar con las condiciones mínimas necesarias para el tratamiento; en algunas ocasiones, a través del financiador o la propia familia, se gestionan las condiciones para que se pueda alcanzar las características requeridas en el hogar. El domicilio debe contar con una habitación para realizar el tratamiento con piso alisado y lavable; paredes revocadas y pintadas; disponibilidad de heladera para almacenar las bolsas; electricidad; telefonía; agua potable; accesibilidad para la llegada de insumos y traslado del paciente. En Argentina se recomienda realizar el trámite de electrodependencia en la compañía de electricidad que corresponda para asegurar el suministro durante los cortes de luz (*opinión de expertos*).

El manejo de la NP domiciliaria por un equipo especializado y con experiencia en FIC/SIC mejora los resultados, disminuye las complicaciones y permite rehabilitar al paciente al máximo y en el menor tiempo posible.⁵⁴ Es muy importante que se trabaje en equipo, con comunicación directa entre el hospital de referencia, el equipo proveedor de la NP domiciliaria y el equipo local.

TABLA 12. *Condiciones recomendadas para la indicación de nutrición parenteral domiciliaria en los pacientes pediátricos con fallo intestinal/síndrome de intestino corto**

Recomendaciones fuertemente sugeridas

- Familiares/cuidadores mayores de edad que acepten y sean responsables del tratamiento, y estén entrenados (en el recambio de nutrición parenteral, la ciclización, las situaciones de emergencia)
- Domicilio con características socioambientales adecuadas para recibir nutrición parenteral
- Estabilidad clínica del paciente (de la enfermedad de base, control de pérdidas, metabólica y hemodinámica)
- Equipo multidisciplinario con experiencia
- Catéter venoso semiimplantable (libre de infección, en buenas condiciones)
- Contacto y accesibilidad con un centro de salud cercano
- Financiador (Estado, obra social, prepaga) que asegure la cobertura
- Disponibilidad de insumos para el domicilio
- Marco legal adecuado

Otras recomendaciones

- Indicación de nutrición parenteral prologada (ejemplo: más de 3 meses)
- Peso adecuado
- Otras: paciente en nutrición parenteral cíclica, edad preferentemente > 4 meses o fuera del período neonatal

*Elaborada por el consenso de expertos.

Antes de que el paciente sea referido al domicilio, debe asegurarse toda la cobertura brindada por el financiador (insumos, bolsas de NP, equipamiento médico y de profesionales que lo asistirán) (*Tabla 12*).

No hay una edad mínima para recibir NP domiciliaria; depende de cada caso en particular. La mayoría de los niños no están suficientemente estables antes de los 4 meses; antes de esta edad, el riesgo de mortalidad aumenta.⁵⁴ En cuanto al peso, en general, se recomienda que sea mayor a 5 kg.

ANEXO II

Complicaciones en el largo plazo: acidosis D-láctica

La **acidosis D-láctica** puede ocurrir en algunos niños durante el proceso de adaptación intestinal e incluso después del destete de la NP. Los lactobacilos y otras bacterias, incluida *Clostridium perfringens* y *Streptococcus bovis*, cuando están presentes, pueden fermentar carbohidratos no absorbidos en ácido D-láctico, el cual no puede ser metabolizado por la L-lactato deshidrogenasa. Estos microorganismos pueden proliferar en el ambiente ácido del colon, que es el resultado del metabolismo de los carbohidratos no absorbidos convertidos en ácidos grasos de cadena corta (AGCC). La acidosis D-láctica se presenta con encefalopatía (ataxia, alteraciones del habla, disminución de la conciencia) y debe considerarse cuando hay una acidosis metabólica con *anion gap* aumentado en el contexto de niveles normales de lactato sérico. Las medidas preventivas para la acidosis D-láctica incluyen la reducción de la ingesta de carbohidratos y/o antibióticos (metronidazol, neomicina o vancomicina).^{6,30}

ANEXO III Complicaciones en el largo plazo: compromiso renal

Se considera que las manifestaciones de compromiso renal en los pacientes con FIC por SIC abarcan un espectro de alteración del filtrado renal, desde el compromiso leve y transitorio y la insuficiencia renal aguda prerrenal hasta un fallo instalado, con necrosis tubular aguda y desarrollo de litiasis renal.^{86,103,104} El compromiso renal (caída del filtrado glomerular) reportado en los pacientes que reciben NP prolongada es del 30 % al 56 %. La limitación del filtrado glomerular, medido a través de la creatinina sérica, puede ser subestimado en estos pacientes, sobre todo en las etapas iniciales de daño renal en relación con el bajo índice de masa corporal.

Los factores involucrados en el compromiso renal son los siguientes: deshidratación prolongada, sepsis, episodios de inestabilidad hemodinámica, agentes nefrotóxicos, hiperoxaluria y prematuridad. Con respecto a los factores asociados a la NP, se señalan: deshidratación cíclica potencial en la ciclización de NP, promoción de la formación de litiasis renal por la acidez de la solución de NP y la presencia de vitamina C, y toxicidad potencial del cromo, el selenio y el molibdeno, que se excretan por riñón (Tabla 13).

Otra forma de compromiso renal en la FIC es la nefrolitiasis por oxalato, que se debe al aumento de la reabsorción de oxalato en el colon que origina hiperoxaluria. En los pacientes que presentan esteatorrea, el calcio se quela con las heces y el oxalato libre se reabsorbe en el colon, pudiendo originar nefrolitiasis en el 25 % de los casos. Otros factores que contribuyen a la formación de litos de oxalato cálcico son el aumento de la permeabilidad del colon por efecto de las sales biliares no absorbidas, la reducida degradación bacteriana del oxalato, la deficiencia de piridoxina y tiamina, y la hipocitratúria. También se ha reportado una asociación con la inflamación crónica intestinal por traslocación bacteriana. El monitoreo del compromiso renal se realiza con 1) monitoreo de creatinina y urea séricas (cada 1-3 meses) y cistatina C (cada 6 meses); y 2) pruebas en orina: proteínas, calcio, oxalatos y creatinina. Los valores pueden variar según el horario; durante la NP nocturna se observa mayor pérdida de calcio (hipercalciuria de NP cíclica, asociada también a altas concentraciones de aminoácidos y sodio). Pueden tomarse muestras pareadas de sangre y orina, al final de la ciclización. También se recomienda medir los niveles de aluminio y cromo anualmente. Se requiere el registro de la tensión arterial en las consultas, ecografías renales periódicas y consultar a nefrología para evaluar medidas preventivas o de control en las etapas iniciales.

Tabla 13. Estrategias recomendadas para reducir el riesgo de compromiso renal en los pacientes pediátricos con fallo intestinal/síndrome de intestino corto que reciben nutrición parenteral*

Estrategias fuertemente recomendadas

- Prevenición de la deshidratación aguda y crónica con adecuado control y reposición de las pérdidas
- Aportar aminoácidos en las dosis recomendadas ajustadas a la edad, la situación clínica y a la función renal
- Reducir la exposición a agentes nefrotóxicos

Otras estrategias

- Considerar situaciones predisponentes: infecciones y sepsis, episodios de inestabilidad hemodinámica, hiperoxaluria y prematuridad
- Monitoreo regular de la tensión arterial
- Monitoreo regular de la función renal
- Pesquisar periódicamente la presencia de nefrolitiasis y nefrocalcinosis
- Evitar la deshidratación en los períodos de ciclización
- Consulta al nefrólogo

*Elaborada por el consenso de expertos.

ANEXO IV

Medicación utilizada en los pacientes con SIC

Etiología	Clase terapéutica	Medicación	Dosis
Hipersecreción ácida gástrica	Inhibidores de la bomba de protones	Lansoprazol	1-2 mg/kg/día VO cada 12 o 24 h (máximo: 30 mg/día)
		Omeprazol	1-4 mg/kg/día VO cada 12 o 24 h (máximo: 40 mg/día)
		Pantoprazol	1-2 mg/kg/día VO/IV cada 24 h (máximo: 40 mg/día)
		Esomeprazol	10 mg VO/IV cada 24 h (< 20 kg) o 20 mg VO/IV (> 20 kg)
	Antagonista del receptor histaminérgico H ₂	Ranitidina	5-10 mg/kg/día VO/IV cada 12 h (máximo: 300 mg/día)
		Famotidina	1 mg/kg/día VO/IV (máximo: 40 mg/día)
Tránsito intestinal acelerado	Agentes inhibidores de la motilidad	Loperamida	0,4-0,8 mg/kg/día VO cada 6 h (máximo: 8 mg/día)
Malabsorción de ácidos biliares	Resinas de intercambio de ácidos biliares	Colestiramina	240 mg/kg/día VO cada 8 o 12 h (máximo: 16 g/día)
SIBO	Antibióticos	Metronidazol	21-30 mg/kg/día VO cada 8 h por 7 a 14 días (máximo: 2250 mg/día)
		Rifaximina	200-550 mg VO cada 8 h por 7 a 14 días (máximo: 1650 mg/día)
		Neomicina	50-100 mg/kg/día VO cada 6 u 8 h por 7 a 14 días (máximo: 4000 mg/día)
		Clindamicina	10-25 mg/kg/día VO cada 8 h por 7 a 14 días (1800 mg/día)
		Ciprofloxacina	15-20 mg/kg/día VO cada 12 h por 7 a 14 días (máximo: 1500 mg/día)
Reducción de la capacidad absorptiva intestinal	Análogo del péptido similar al glucagón tipo 1	Teduglutide	0,05 mg/kg/día vía SC cada 24 h

Adaptada y modificada de Chandra R *et al.*, 2018.¹⁰⁵

IV: intravenosa; SC: subcutánea; VO: vía oral; SIBO: sobrecrecimiento bacteriano.

Diferencias de sexo en la canalización del crecimiento y del desarrollo infantil: un ejemplo de regulación genética

Sex differences in the canalization of child growth and development: An example of genetic regulation

Dr. Horacio Lejarraga^a

RESUMEN

Ante una enfermedad o carencia nutricional, la curva de crecimiento puede desviarse del percentil que recorrería, y cuando el daño es neutralizado, hay una fuerza reguladora que tiende a restaurar su trayectoria. Este fenómeno, llamado crecimiento compensatorio o *catch-up*, es un ejemplo de canalización del crecimiento. Las niñas se ven favorecidas respecto de los niños porque, ante un mismo daño, su crecimiento (y también su desarrollo psicomotor) se desvía menos que el de los niños. Esta diferencia también se expresa en una mayor prevalencia masculina de retraso del desarrollo en general y de algunos trastornos del desarrollo, como trastorno del espectro autista y parálisis cerebral, entre otros. La mortalidad infantil es menor en niñas a todas las edades y la esperanza de vida es varios años mayor en mujeres en todos los países. La causa de estas diferencias a favor de las niñas tiene un fuerte componente genético y enriquece la interpretación de estudios clínicos y epidemiológicos.

Palabras clave: canalización, crecimiento y desarrollo, diferencias sexuales, epidemiología.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e473>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e473>

Cómo citar: Lejarraga H. Diferencias de sexo en la canalización del crecimiento y del desarrollo infantil: un ejemplo de regulación genética. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e473-e479.

- a. Profesor honorario de la Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Horacio Lejarraga:
cursotesis07@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 11-2-2021

Aceptado: 20-4-2021

CANALIZACIÓN DEL CRECIMIENTO

Las niñas están mejor canalizadas que los niños.

Esta simple frase encierra un concepto muy importante que, si bien es conocido en las ciencias biológicas en general, no lo es tanto en pediatría. No obstante, es un concepto biológico que ayuda a la adecuada interpretación de fenómenos clínicos

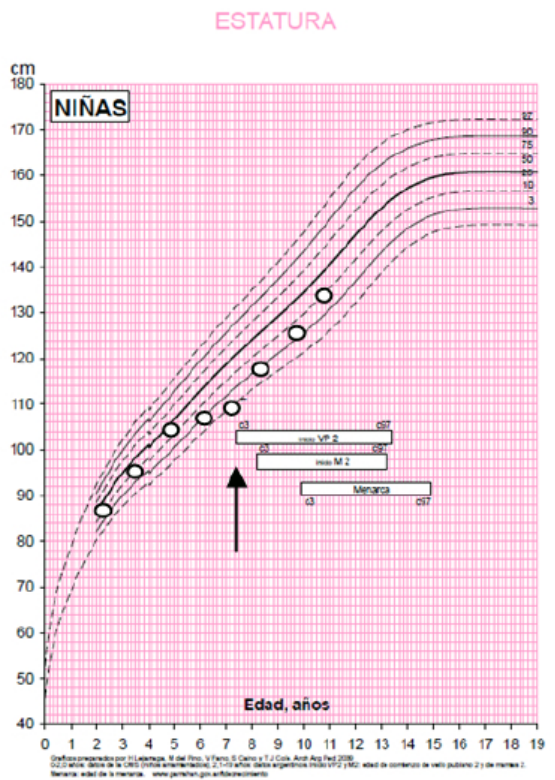
y epidemiológicos de salud infantil. Esta es la razón por la cual resulta de interés hacer una breve descripción sobre ese ejemplo de regulación genética.

Si se grafican las curvas de crecimiento en estatura de un niño o una niña, se observa que, entre los 2 y los 10 años aproximadamente, ambos crecen en forma paralela y a lo largo de los canales de percentiles. Esta tendencia a permanecer en el mismo canal se llama *canalización*.¹ En la *Figura 1* se muestra la curva de una niña con un crecimiento normal, paralelo y a lo largo del percentil 25 aproximadamente, entre los 2 y los 5 años, edad en que comenzó con un cuadro de hipotiroidismo debido a una tiroides lingual, que hizo que desviara su curva por debajo de los límites normales. Una vez diagnosticada y tratada adecuadamente, la niña acelera su velocidad de crecimiento por encima de los valores normales, hasta que la estatura de la niña alcanza el percentil que ocupaba antes de su enfermedad.

Esta recuperación, crecimiento compensatorio o *catch-up*,¹ es un ejemplo de canalización, que muestra que hay una fuerza que mantiene la curva del niño dentro de un canal de crecimiento y que, si se desvía por alguna causa, al desaparecer el daño, esa fuerza restaura la posición de la curva, orientándola hacia su trayectoria previa.

Hay literatura disponible sobre *catch-up*²⁻⁶ y todavía se investiga sobre sus mecanismos subyacentes,^{7,8} pero indudablemente, hay una fuerza

FIGURA 1. Curva de estatura de una niña con hipotiroidismo adquirido por tiroides lingual, antes y después del tratamiento



Fuente: observación personal.

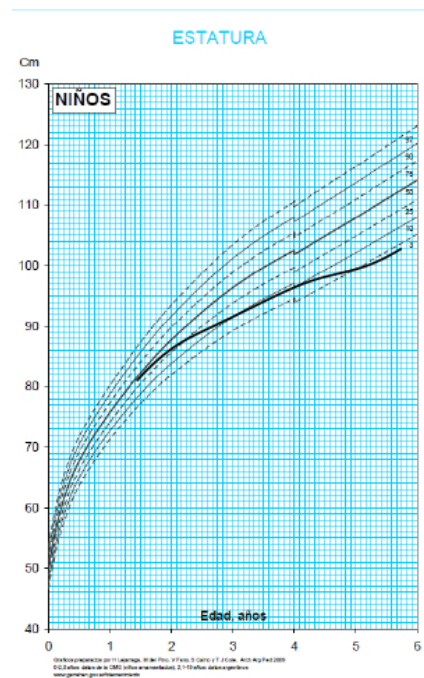
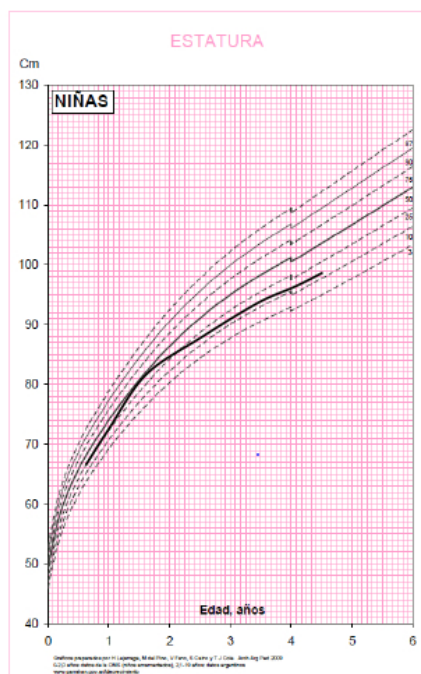
regulatoria que tiende a preservar el crecimiento (y el desarrollo) en un canal determinado.

En este artículo se hace hincapié en lo que ocurre en la etapa previa: la del retraso del crecimiento (y del desarrollo) en relación con las diferencias de sexo, es decir, la diferente respuesta que niños y niñas tienen frente al mismo agente. En la Figura 2 se muestra la curva de un niño y la de su hermana que padecieron en el mismo momento una diarrea prolongada de etiología nunca aclarada, que tardó un largo tiempo en resolverse.

En el caso del niño, la curva de crecimiento se desvió en forma mucho más marcada que la de la niña. Frente a la misma situación, la niña canalizó mejor su curva que el niño. Para desviar la curva de crecimiento de una niña, se necesita un daño de mayor intensidad que para desviar la de un niño.

Este es un ejemplo clínico, pero el fenómeno se observa también en investigaciones epidemiológicas.⁹ En 16 estudios antropométricos hechos en África subsahariana, todos los resultados reflejan una mayor prevalencia de niños con talla baja que de niñas con talla baja.¹⁰ La diferencia a favor de las niñas se mantiene constante en los países analizados. Este es solo un ejemplo de lo encontrado en todas las encuestas antropométricas revisadas. Si bien se trata de un

FIGURA 2. Curvas de crecimiento de dos hermanos con diarrea crónica



Fuente: observación personal.

fenómeno universal, independiente de la región, hay algunas excepciones. Cuando no se observa predominio en el sexo femenino, o se observa el resultado inverso, es necesario buscar una razón, que puede ser que algunas sociedades privilegian, como valor social, la crianza de varones sobre la de las niñas.¹¹ En ocasiones, la inversión de las diferencias de sexo no tiene una explicación clara.¹² De todas maneras, se puede decir que la mayor prevalencia de niños con afectación del crecimiento frente a daños generalizados es universal. Los adolescentes varones que estuvieron expuestos a irradiación prenatal por las bombas atómicas de Hiroshima y de Nagasaki mostraron más retraso del crecimiento que las adolescentes mujeres.¹³

Hay trabajos más recientes publicados en el extranjero que muestran similares resultados,¹⁴ pero el estudio antropométrico seguramente más importante de la historia auxológica de nuestro país (y tal vez una de las muestras más grandes del mundo) ha sido el realizado por Nuñez et al., en 2016.¹⁵ En el período 2004-2015 se implementaron en la Argentina dos planes de cobertura y asistencia de salud: el Plan Nacer y el Plan Sumar (de 2005 a 2013), que cubrieron, entre otros, a niños menores de 6 años. Se midió el peso y la estatura a 1,5 millones de niños de 0 a

5 años. Se analizaron en total unos 13 millones de datos antropométricos. Además de encontrarse una reducción del 46 % del porcentaje de niños con talla baja y con bajo peso a lo largo de todo el período evaluado, en todos los años de estudio se halló una prevalencia mayor de talla baja y bajo peso en los niños. En la *Tabla 1* se muestran estas diferencias.

A lo largo de todos los años de implementación de los programas, se observa una reducción progresiva de la prevalencia de talla baja a medida que pasan los años, pero la diferencia de prevalencia a favor de las niñas es constante.

LA CANALIZACIÓN DEL DESARROLLO

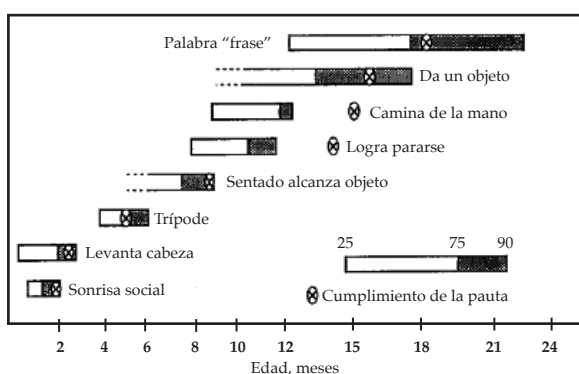
La canalización también se observa en el desarrollo psicomotor, aunque por alguna razón no ha suscitado tanto interés en la literatura. También en esta área es posible imaginar que hay un canal a lo largo del cual el niño va madurando, con un *tempo* más rápido o más lento.¹⁶

En la *Figura 3* se muestra la edad de cumplimiento de algunas pautas de desarrollo en un niño cuya familia experimentó una mudanza traumática de casa y de ciudad, con repercusiones graves en la armonía familiar (crisis de angustia y depresión materna) y también en el desarrollo del niño.¹⁷

Las cruces marcan la edad en que el niño alcanzó la pauta, mientras que los rectángulos muestran el rango de edad en que se cumplen normalmente, según la referencia nacional.¹⁸ El borde derecho del rectángulo representa el percentil 90 de la edad de cumplimiento; el borde izquierdo de la parte sombreada, el percentil 75, y el borde izquierdo del rectángulo, el percentil 25.

Hasta los 7 meses, el niño alcanzaba las pautas madurativas a las edades habituales: tenía los 2 meses adquirió la sonrisa social; a los 3 meses, sostuvo la cabeza; y se sentó a los 6. Pero cuando tenía 7 meses, el padre perdió su trabajo, hubo una crisis familiar, la madre se enfermó y toda la familia (con 2 hijos más) debió mudarse de casa y de ciudad. A partir de ese momento, el niño detuvo, literalmente, su desarrollo. Esta detención duró varios meses, hasta que a los 16 meses

FIGURA 3. Ejemplo de recanalización en el desarrollo psicomotor



Fuente: Lejarraga, 2004.¹⁶

TABLA 1. Prevalencia (%) de niños con talla baja, por sexo

Año	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Niños	22,0	20,4	18,9	17,6	16,4	15,3	14,3	13,4	12,7
Niñas	19,2	17,6	16,2	14,8	13,0	12,5	11,5	10,7	9,9

Fuente: Nuñez y col., 2016.¹⁴

el padre consiguió un nuevo trabajo; la salud materna se restauró y mejoró sustancialmente la situación familiar, en especial la de la madre. El niño aceleró su desarrollo y comenzó a cumplir rápidamente las pautas retrasadas. Esta aceleración del *tempo* (velocidad de maduración) también es una muestra de canalización.

Otra forma de evaluar la prevalencia de problemas de desarrollo es estudiar la proporción de niños que en una comunidad no pasan la Prueba Nacional de Pesquisa (PRUNAPE). Esta prueba está destinada a la detección de problemas inaparentes de desarrollo en niños menores de 6 años,¹⁹ y ha sido usada en varios estudios en el país. En uno de ellos, se administró a una muestra de comunidades que viven en ambientes desfavorecidos (con alto índice de familias con necesidades básicas insatisfechas [NBI]) en 14 municipios de la cuenca Matanza Riachuelo y fue llevada a cabo por la Dirección General de Salud Ambiental de la Autoridad de Cuenca Matanza Riachuelo (ACUMAR).²⁰

Se observa una diferencia notable en la prevalencia de niños que no pasan la PRUNAPE. Frente a ambientes desfavorables, las niñas son menos influenciadas que los niños y logran mantener mejor su canal de desarrollo.

En otra encuesta llevada a cabo también por la Dirección General de Salud Ambiental de la ACUMAR en 2014, en poblaciones con alta proporción de familias con NBI de La Matanza y de Florencio Varela, se encontró una mayor prevalencia de niños que no pasaron la PRUNAPE que de niñas (39,7 % contra 29,7 %

respectivamente). Este también es un hallazgo generalizado.^{21,22}

La mayor vulnerabilidad de los niños varones también se expresa en la mayor prevalencia que se observa en muchos trastornos del desarrollo (lenguaje, trastornos de la atención, autismo, parálisis cerebral).²³⁻²⁷ Hay algunos trastornos en los que estas diferencias no se observan, como ocurre en los trastornos cognitivos, en la depresión infantil,^{28,29} y en el desempeño académico.³⁰ Si hay algunas diferencias, no son sistemáticas ni a predominio de un sexo determinado. Hay quienes investigaron si las niñas que mostraban puntajes más elevados de habilidades motrices que los niños estaban siendo influenciadas por las actitudes de los padres. Este estudio evidenció que la actitud de los padres puede tener una cierta influencia estimulando las diferencias, pero estas no pueden ser explicadas solamente por actitudes parentales.³¹

El hecho de que los hallazgos mencionados se encuentran en todas las comunidades y a todas las edades sugiere fuertemente que la causa de esta mejor canalización en favor de las niñas es de naturaleza genética. Incluso se han postulado diferencias genéticas en mecanismos fisiológicos ya presentes desde el nacimiento.³² No se sabe si esta regulación genética podría ser modulada por influencias epigenéticas.

Hay también ejemplos de que esta canalización se expresa en enfermedades ajenas al desarrollo. Muchas enfermedades son más frecuentes (y más graves) en varones como, por ejemplo, el asma, pero esta preferencia de sexo se da solo durante la infancia, porque en la adultez el cociente varón/mujer puede revertirse, y se encuentra mayor frecuencia de asma en las mujeres. Se ha argumentado que este cambio de cociente se debe a que el asma es de aparición más tardía en niñas.³³ A su vez, hay otras enfermedades que afectan con mayor frecuencia y gravedad a las mujeres, de manera tal que no corresponde extender el concepto de canalización a todas las enfermedades de los niños.

TABLA 2. Proporción de niños que no pasan la PRUNAPE

Sexo	Total (N)	No pasan la PRUNAPE (N)	(%)
Niños	701	273	38,9
Niñas	640	182	28,4

PRUNAPE: Prueba Nacional de Pesquisa.

Fuente: Encuesta ENUDPAT I. DGSA, ACUMAR, 2012.¹⁹

TABLA 3. Mortalidad infantil en la Argentina, por sexo

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Menores de 1 año	11,1	10,8	10,6	9,7	9,7	9,3
Varones	11,9	11,8	11,5	10,6	10,7	10,2
Mujeres	10,1	9,8	9,5	8,6	8,7	8,6

Fuente: INDEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos). Indicadores de salud. Diciembre. Ministerio de Salud. Estadísticas vitales. Información básica. Argentina 2018. N.º 62. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. 2019.³⁴

Pero las diferencias de sexo en favor de las niñas no se limitan a la canalización del crecimiento y desarrollo y a la incidencia de algunas enfermedades, sino a otros aspectos igualmente importantes de la salud, como son la mortalidad y la esperanza de vida. La mortalidad general siempre es mayor en hombres que en mujeres,³⁴ pero, aunque se intenten esbozar argumentos causativos de carácter ambiental para explicarla, estos se derrumban cuando se observa una mayor mortalidad masculina está también presente en niños y aun en lactantes. La *Tabla 3* muestra la mortalidad infantil en la Argentina entre el 2014 y el 2019.³⁴

Las diferencias de mortalidad durante todos los años se mantienen constantes entre un 16 % y un 20 % a favor de las niñas. A estas cifras se debe agregar que todos los años nacen más niños que niñas, aproximadamente 106 niños por cada 100 niñas. O sea, el índice de masculinidad (IM = n° de varones/n° de mujeres) es alrededor de 1,06 al nacer,³⁵ y debido a que la mortalidad es mayor en varones que en mujeres a todas las edades, el IM va descendiendo con la edad, llega a 1,0 alrededor de los 20 años y sigue bajando de manera constante.

Incluso en la actual pandemia de la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19), la enfermedad está afectando más a los varones que a las mujeres. En la *Tabla 4* se muestra la mortalidad por sexo de las 421 370 muertes por COVID-19 informadas por el Centro Nacional de Estadísticas en Salud (NCHS, por su sigla en inglés) a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés) en Estados Unidos (EE.UU.) al 30 de enero de 2021.³⁶

La predominancia en EE. UU. de muertes en varones es muy clara, con un índice de 1,19. Igual predominancia de sexo se ha encontrado en China.³⁷

Por último, para darles mayor contundencia aún a estas afirmaciones, en la *Tabla 5*, se muestra

Tabla 4. Muertes por COVID-19 informadas por el NCHS del 1 de enero 2020 al 30 de enero de 2021

Total de muertes	421 370
Mujeres	192 545
Varones	228 825

Fuente: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos de América.³⁷

la esperanza de vida en distintos países, por sexo y en diferentes años.

Aparte del hecho de que nuestro país tiene que mejorar mucho la esperanza de vida en relación con otros países, la diferencia a favor de las mujeres (que no es nada nuevo seguramente para muchos lectores) ocurre en todos los países y se mantiene a lo largo de todos los años considerados. Esto sí es un hecho universal sin excepciones. Las mujeres, en promedio, viven más años que los varones.

Por lo tanto, el concepto de canalización (si bien fue difundido por investigadores que se dedicaron al crecimiento y al desarrollo) se extiende más allá de estas áreas y expresa una mayor labilidad de los varones frente a algunas carencias nutricionales, a las enfermedades, a la mortalidad e incluso a una menor esperanza de vida.

CONCLUSIÓN

La idea de canalización fue introducida por Waddington en el contexto de la biología del desarrollo.³⁸ Él definió dos grandes conceptos: uno de ellos es que, desde el huevo original o cigoto, y cada grupo celular se va diferenciando en diversos tejidos, cada uno direccionado hacia una gran especialización en relación con los otros tejidos. El otro concepto considera que, si en el curso de esta diferenciación (ya sea por algún proceso interno o externo) hay algún factor que lo desvía de su camino, esta desviación es rápidamente corregida por procesos regulatorios que aún no han sido identificados. Esto ocurre no solo en el desarrollo de los tejidos, sino en todo el individuo, en la forma y el tamaño de órganos y en el cuerpo como un todo. Se desconoce la manera en que esta regulación tiene lugar, pero hay una cosa que es cierta: esta regulación es más fuerte en niñas que en niños.

Tabla 5. Esperanza de vida (años), por sexo, año 2018

País	Mujeres	Varones
Alemania	83,3	78,6
Argentina	79,9	73,1
Bolivia	74,2	68,4
Brasil	79,4	72
Canadá	84,1	79,9
Chile	82,4	77,5
España	86,3	80,7
Reino Unido	83,1	79,5

Fuente: <https://datosmacro.expansion.com/demografia/esperanza-vidapmental-tempo-2020>
<https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-32-94>

Esto es verdad en humanos y en otros mamíferos.³⁹ Las niñas se desvían menos que los niños de su canal biológico y, a su vez, se recuperan (hacen *catch-up*) más rápidamente que los niños. Las razones de estas diferencias son desconocidas, pero sobre la base de todas las evidencias mostradas, se puede afirmar (junto con otros autores) que seguramente están sujetas a una fuerte influencia genética.^{40,41}

No es objetivo de este artículo describir las teorías alrededor de la canalización, pero no hay duda de que hay fuertes mecanismos regulatorios subyacentes. Estos mecanismos no han sido individualizados aún, y podrían estar mediatizados por factores moleculares, celulares, hormonales o metabólicos, aunque aún no hay demasiada evidencia sobre el tema. Quien desee brindar una comprensión y explicación de la canalización genética y sus diferencias sexuales con una perspectiva mecanicista requerirá desarrollar aproximaciones conceptuales y metodológicas que deberán integrar la genética cuantitativa y la biología del desarrollo, e incluso considerar influencias epigenéticas y empíricas.⁴²

Las diferencias de sexo en la canalización tienen una fuerte significación biológica⁴³ y deben estar siempre presentes en quienes estudian aspectos epidemiológicos de la salud infantil. ■

Agradecimientos

Agradezco a la Dra. Gabriela Obregón sus opiniones sobre el texto, a la Lic. Alicia Masautis y a la Dra. Celina Lejarraga por la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS

- Prader A, Tanner JM, von Harnack G. Catch up growth after disease or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr*. 1963; 62:646-59.
- Tanner JM. Fetus into man. Physical growth from conception to maturity. 2nd ed. London: Open Books; 1978.
- Tanner JM. Catch-up growth in man. *Br Med Bull*. 1981; 37(3):233-8.
- Boersma M, Wit JM. Catch up growth. *Endocr Rev*. 1997; 18(5):646-61.
- De Wit CC, Sas TCJ, Wit JM, Cutfield WS. Patterns of catch up growth. *J Pediatr*. 2013; 162(2):415-20.
- Tanner JM. Growth as a target-seeking function; catch-up and catchdown growth in man. In Falkner F, Tanner JM (eds). Human Growth. Boston: Springer; 1986. Págs.167-79.
- Ko JM, Park HK, Yang S, Hwang I. Influence of catch-up growth on IGFBP-2 levels and association between IGFBP-2 and cardiovascular risk factors in Korean children born SGA. *Endocr J*. 2012; 59(8):725-33.
- Gafni RI, Baron J. Catch-up growth: possible mechanisms. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14(7):616-9.
- Dake SK, Solomon FB, Bobe TM, Tekle HA, et al. Predictors of stunting among children 6-59 months of age in Sodo Zuria District, South Ethiopia: a community based cross-sectional study. *BMC Nutr*. 2019; 5:23.
- Wamani H, Astrom AN, Peterson S, Tmwine JK, et al. Boys are more stunted than girls in Sub-Saharan Africa: a meta-analysis of 16 demographic and health surveys. *BMC Pediatr*. 2007; 7:17.
- Himaz R. Stunting later in childhood and outcomes as a young adult: evidence from India. *World Dev*. 2018; 104:344-57.
- Kain J, Uauy R, Vio F, Albala C. Trends in overweight and obesity prevalence in Chilean children: comparison of three definitions. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56(3):200-4.
- Shohoji T, Pasternack B. Adolescent growth patterns in survivors exposed prenatally to the A Bomb in Hiroshima and Nagasaki. *Health Phys*. 1973; 25(1):17-27.
- Decaro JA, Decaro E, Worthman CM. Sex differences in child nutritional and immunological status 5-9 years post contact in fringe highland Papua New Guinea. *Am J Hum Biol*. 2010; 22(5):657-66.
- Nuñez PA, Fernández-Slezak D, Farall A, Szretter ME, et al. Impact of Universal Health Coverage on Child Growth and Nutrition in Argentina. *Am J Public Health*. 2016; 106(4):720-6.
- Lejarraga H, Kelmansky D, Nunes F. Tempo de desarrollo de niños de 0 a 5 años que viven bajo circunstancias ambientales desfavorables. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):e210-5.
- Lejarraga H. La interacción entre genética y medioambiente. En: Lejarraga H. Desarrollo del niño en contexto. Buenos Aires: Paidós; 2004. Págs.107.
- Lejarraga H, Krupitzky S, Kelmansky D, Martínez E, et al. Edad de cumplimiento de pautas de desarrollo en niños argentinos sanos menores de seis años. *Arch Argent Pediatr*. 1996; 94(6):355-67.
- Lejarraga H, Kelmansky D, Pascucci C, Salamanco G. Prueba Nacional de Pesquisa, Manual Técnico 2013. Buenos Aires: Fundación Hospital de Pediatría Garrahan; 2013.
- Lejarraga H, Pascucci MC, Masautis A, Kelmansky D, et al. Desarrollo psicomotor infantil en la Cuenca Matanza-Riachuelo: Pesquisa de problemas inaparentes del desarrollo. *Rev Argent Salud Pública*. 2014; 19(5):17-24.
- Drachler ML, Marshall TA, de Carvalho Leite JC. A continuous scale measure of child development for population-based epidemiological surveys: a preliminary study using Item Response Theory for the Denver Test. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007; 21(2):138-53.
- Lejarraga H, Menéndez A, Menzano E, Guerra L, et al. Screening for developmental problems at primary care level: a field programme in San Isidro, Argentina. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008; 22(2):180-7.
- Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26(2):146-53.
- Szatmari P, Offord DR, Boyle MH. Ontario Child Health Study: prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry*. 1989; 30(2):219-30.
- Barbarese WJ, Katusic SK, Colligan RC, Pankratz VS, et al. How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156(3):217-24.
- Viding E, Spinath FM, Price TS, Bishop D, et al. Genetic and environmental influence on language impairment in 4-year-old same-sex and opposite-sex twins. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004; 45(2):315-25.
- Chounti A, Häggglund G, Wagner P, Westbom L. Sex differences in cerebral palsy incidence and functional ability: a total population study. *Acta Paediatr*. 2013; 102(7):712-7.
- Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. *Br J Psychiatry*. 2000; 144(6):486-92.
- Ardila A, Rosselli M, Matute E, Inozemtseva O. Gender

- differences in cognitive development. *Dev Psychol.* 2011; 47(4):984-90.
30. Matthews JS, Ponitz CC, Morrison FJ. Early gender differences in self-regulation and academic achievement. *J Educ Psychol.* 2009; 101(3):689-704.
 31. Dinkel D, Snyder K. Exploring gender differences in infant motor development related to parent's promotion of play. *Infant Behav Dev.* 2020; 59:101440.
 32. Nagy E, Loveland KA, Orvos H, Molnár P. Gender-related physiologic differences in human neonates and greater vulnerability of males to developmental brain disorders. *J Genet Specif Med.* 2001; 4(1):41-9.
 33. Nicolai T, Pereszlenyi L, Sabmina L, Reinhardt D, Von Mutius E. Longitudinal follow-up of the changing gender ratio in asthma from childhood to adulthood: role of delayed manifestation in girls. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003; 14(4):280-3.
 34. Argentina. Ministerio de Salud. Indicadores de salud. Estadísticas vitales. Información básica: Argentina 2018. 2019;5(62). [Acceso: 20 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2020/01/Serie5Nro62.pdf>
 35. Dirección General de Estadísticas y Censos. Ministerio de hacienda y finanzas. Índice de masculinidad por grupos de edad según Circunscripción electoral. Ciudad de Buenos Aires. Años 1991- 2001. Gobierno de la ciudad de Buenos Aires. [Acceso: 20 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/?p=28074>
 36. CDC. Center for disease control and prevention. Provisional Covid -19 death counts by sex, age and state. [Acceso: 4 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://data.cdc.gov/NCHS/Provisional-COVID-19-Death-Counts-by-Sex-Age-and-S/9bhg-hcku>
 37. Jang JK. Diferencias en la gravedad y la mortalidad por Covid-19 en relación con el sexo. *Front Public Health.* SIIC Salud. Textos completos autorizados [Acceso: 4 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/resiiccompleto.php/163538>
 38. Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature.* 1942; 150:563-5.
 39. Hallgrímsson B, Willmore K, Hall BK. Canalization, developmental stability, and morphological integration in primate limbs. *Am J Phys Anthropol.* 2002; (Suppl 35):131-58.
 40. Hallgrímsson B, Green RM, Katz DC, Fish JL, et al. The developmental genetics of canalization. *Semin Cell Dev Biol.* 2019; 88:67-79.
 41. Sharloo W. Canalization: genetic and developmental aspects. *Annu Rev Ecol Syst.* 1991; 22:65-93.
 42. Blair C, Raver CC. Child Development in the Context of Adversity: experiential canalization of brain and behavior. *Am Psychol.* 2012; 67(4):309-18.
 43. Debat V, Le Rouzic A. Canalization, a central concept in biology. *Semin Cell Dev Biol.* 2019; 88:1-3.

Sex differences in the canalization of child growth and development: An example of genetic regulation

Horacio Lejarraga, M.D.^a

ABSTRACT

In case of a disease or nutritional deficit, the growth curve may show deviations from the percentile it was depicting, and once damage is removed, a strong regulatory force tends to restore its path. Such phenomenon is known as catch-up growth and is an example of canalization of growth. Girls are more favored than boys because, when faced with the same damage, their growth (and also their psychomotor development) shows less deviation than that of boys. Such difference is also shown in a higher prevalence among boys of growth retardation in general and some developmental disorders, including autism spectrum disorder and cerebral palsy. Infant mortality is lower in girls at all ages and life expectancy is several years longer in women from all countries. The cause of such differences in favor of girls has a strong genetic component and is enriching for the interpretation of clinical and epidemiological studies.

Key words: canalization, growth and development, sex differences, epidemiology.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e473>

To cite: Lejarraga H. Sex differences in the canalization of child growth and development: An example of genetic regulation. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e473-e479.

CANALIZATION OF GROWTH

Girls are better canalized than boys.

This simple phrase contains a very important concept that, although known across biological sciences in general, is less known in pediatrics. However, it is a biological concept that helps to make an adequate interpretation of child health clinical and epidemiological phenomena. For this reason, it is interesting to make a brief description about an example of genetic regulation.

When the growth curve for height of a boy or girl is plotted on a chart, it is observed that approximately between 2 and 10 years old, their growth goes parallel to and along

percentile channels. Such trend to remain within the same channel is called *canalization*.¹ *Figure 1* shows the growth curve of a girl with normal development, parallel to and along the 25th percentile, approximately, between 2 and 5 years, when the girl developed hypothyroidism due to lingual thyroid, which deviates her curve below the normal limits. Once diagnosed and managed adequately, the girl's growth rate speeds up above normal values, until her height reaches the percentile it had before the disease developed.

Such recovery, known as catch-up growth,¹ is an example of canalization, which demonstrates the presence of a force maintaining the child's growth curve within a growth channel and, if it deviates for any reason, once the damage is removed, such force restores the curve's position to its prior path.

Catch-up growth²⁻⁶ and the investigation of its underlying mechanisms^{7,8} are discussed in the available bibliography, but there is undoubtedly a regulatory force that tends to maintain growth (and development) within a specific channel.

In this article, I focus on what occurs in the previous stage: growth (and development) retardation in relation to sex differences, i.e., the different response boys and girls have when faced with the same injury. *Figure 2* shows the growth curve of a boy and his sister; both suffered at the same time an episode of prolonged diarrhea of unknown etiology, which resolved only after a long time.

The boy's growth curve deviated much more markedly than the girl's curve. In the same situation, the girl

a. Honorary Professor of Universidad de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

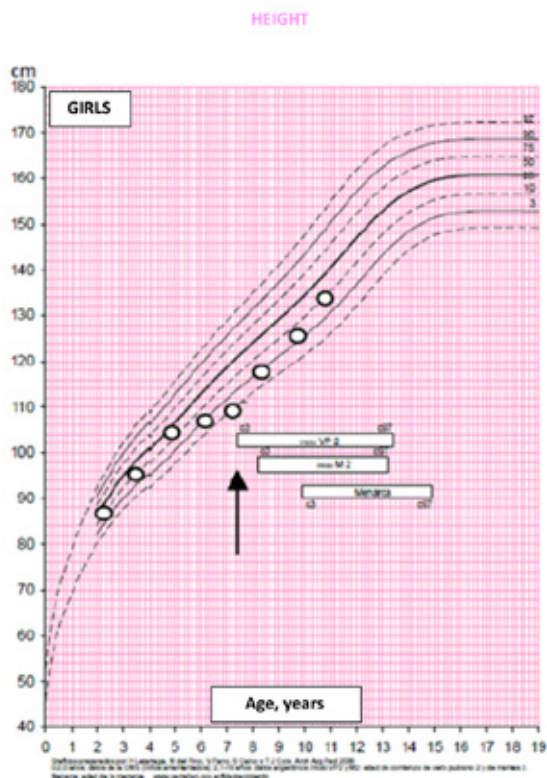
E-mail address:
Horacio Lejarraga, M.D.:
cursotesis07@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 2-11-2021
Accepted: 4-20-2021

FIGURE 1. Growth curve for height of a girl with hypothyroidism due to lingual thyroid, before and after treatment



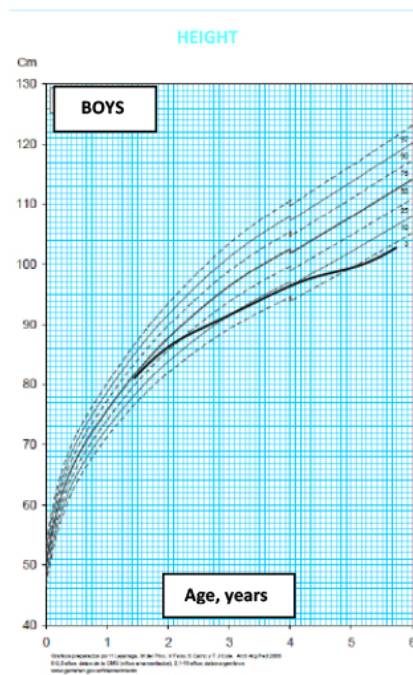
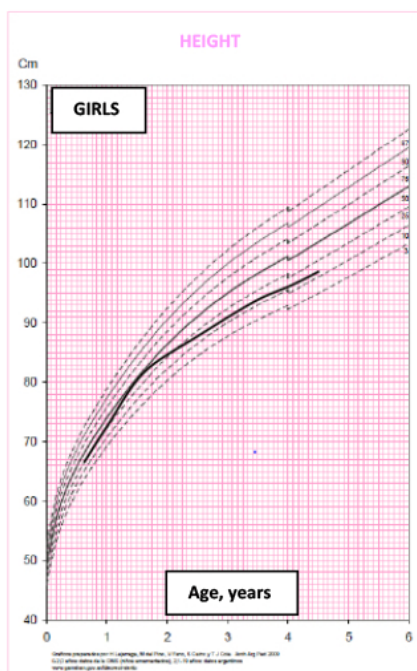
Source: Personal observation.

had a better curve canalization than the boy. A more severe damage is required to deviate the growth curves of girls compared to boys.

This is a clinical example, but the phenomenon is also observed in epidemiological research.⁹ The results of 16 anthropometric studies conducted in Sub-Saharan Africa reflected a higher prevalence of short stature among boys compared to girls.¹⁰ The difference in favor of girls remains constant in all studied countries. This is only an example of what has been observed in all anthropometric surveys reviewed. Although this is a universal phenomenon, regardless of the region, there are some exceptions. If predominance among girls is not observed, or the contrary is noted, it is necessary to look for a reason, which may be that some societies prioritize, as a social value, the upbringing of boys over girls.¹¹ Sometimes, such reversal in sex differences does not have a clear explanation.¹² Anyhow, it may be said that the higher prevalence of boys with growth retardation due to generalized damage is universal. Male adolescents exposed to prenatal radiation as a result of the Hiroshima and Nagasaki A-bombings showed a greater growth retardation than female adolescents.¹³

More recent studies published abroad showed similar results,¹⁴ but certainly the most important anthropometric study in Argentina's auxological

FIGURE 2. Growth curves of two siblings with chronic diarrhea



Source: Personal observation.

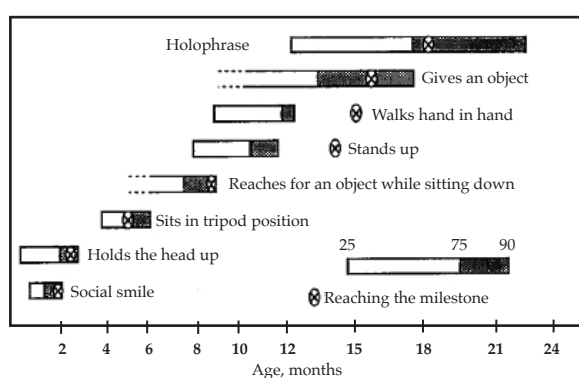
history (and probably one of the biggest samples used worldwide) has been conducted by Nuñez et al. in 2016.¹⁵ In the 2004-2015 period, Argentina implemented 2 health care and coverage plans: Plan Nacer and Plan Sumar (from 2005 to 2013), which protected, among others, children younger than 6 years. Weight and height were measured in 1.5 million children aged 0-5 years. Approximately 13 million anthropometric data were analyzed. In addition to a 46 % reduction in the rate of children with short stature and low weight observed over the studied period, a higher prevalence of short stature and low weight was noted among boys in all study years. Table 1 shows such differences.

Over the years during which the plans were implemented, the prevalence of short stature decreased progressively over the years, but the difference in prevalence in favor of girls remained constant.

CANALIZATION OF DEVELOPMENT

Canalization is also observed in psychomotor development, although for some reason, it has not sparked as much interest in the bibliography. In this field, it is also possible to imagine a channel along which children mature, at a faster or slower tempo.¹⁶

FIGURE 3. Example of re-canalization of psychomotor development



Source: Lejarraga, 2004.¹⁶

Figure 3 shows the age at the time of achievement of milestones in a child whose family experienced a traumatic move and city relocation, with severe consequences on the family harmony (maternal depression and panic attack) and on the child's development.¹⁷

The Xs indicate the child's age at the time of passing the milestone, whereas the rectangles show the age range at which milestones are normally achieved, according to the national reference.¹⁸ The right end of the rectangle accounts for the 90th percentile of the age at attainment of the milestone; the left end of the shaded area, the 75th percentile, and the left end of the rectangle, the 25th percentile.

Up to 7 months old, the child achieved maturation milestones at the usual age: social smile at 2 months old, held his head at 3 months old, and sat at 6 months old. But at 7 months old, his father lost his job, a family crisis erupted, his mother became ill, and the whole family (2 other children) was forced to move and relocate in another city. As of that time, the child's development literally stopped. Such interruption lasted several months, until at 16 months old, his father got a new job; his mother's health recovered; and the family's situation improved substantially, especially that of his mother. The child's development accelerated and he rapidly started attaining delayed milestones. Such tempo acceleration (maturation speed) is also an example of canalization.

Another assessment of the prevalence of developmental disorders is the study of the proportion of children in a community who fail the National Screening Test (*Prueba Nacional de Pesquisa*, PRUNAPE). The PRUNAPE is aimed at detecting unapparent developmental problems in children younger than 6 years,¹⁹ and has been used in several Argentine studies. In one of these studies, the PRUNAPE was administered to a sample of communities living in unfavorable settings (a high rate of families with unmet basic needs [UBNs]) from 14 municipalities in the Matanza-Riachuelo River Basin by the General Environmental Health Division of the Matanza-

TABLE 1. Prevalence (%) of children with short stature, by sex

Year	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Boys	22.0	20.4	18.9	17.6	16.4	15.3	14.3	13.4	12.7
Girls	19.2	17.6	16.2	14.8	13.0	12.5	11.5	10.7	9.9

Source: Nuñez et al., 2016.¹⁴

Riachuelo River Basin Authority (*Autoridad de Cuenca Matanza Riachuelo, ACUMAR*).²⁰

A considerable difference was observed in the prevalence of children who failed the PRUNAPE. In unfavorable settings, girls are less affected than boys and manage to better maintain their channel of development.

Another survey also administered by the General Environmental Health Division of ACUMAR in 2014 in populations with a high rate of families with UBNs from La Matanza and Florencio Varela found a higher prevalence of boys who failed the PRUNAPE compared to girls (39.7 % versus 29.7 %, respectively). This is also a generalized finding.^{21,22}

The higher vulnerability of boys is also noted in the higher prevalence of many developmental disorders (language, attention disorders, autism, cerebral palsy).²³⁻²⁷ Such differences are not observed in some disorders, as is the case of cognitive disorders, infant depression,^{28,29} and academic performance.³⁰ And when differences are noted, they are not systematic or prevalent in a specific sex. Some investigators studied whether girls with higher scores in motor skills than boys had been affected by their parents' attitudes. That study evidenced that parental attitudes may have certain effect by stimulating differences, but they cannot be explained exclusively by them.³¹

The fact that those findings were encountered across all communities and all age groups strongly suggests that the cause of such better canalization in favor of girls has a genetic nature. Genetic differences in physiological mechanisms already

present at birth have even been suggested.³² It is not known whether such genetic regulation may be modulated by epigenetic factors.

Some examples also indicate that such canalization is expressed in diseases not related to development. Many diseases are more common (and more severe) among males, e.g., asthma, but such sex preference is only observed during childhood because the male/female ratio during adulthood may be reversed, with asthma being more frequent among females. It has been argued that such change in the male/female ratio is because asthma develops later in girls.³³ In turn, some other diseases are more common and more severe among females, so it is not possible to extend the concept of canalization to all pediatric diseases.

However, sex differences in favor of girls are not limited to the canalization of growth and development and the incidence of some diseases, but to other equally important health-related aspects, such as mortality and life expectancy. Overall mortality is always higher among men than women,³⁴ but, although environmental factors have been insinuated as the cause, it has been observed that a higher male mortality is also present in children and even in infants. *Table 3* shows infant mortality data in Argentina between 2014 and 2019.³⁴

The differences in mortality across all studied years remain constant between 16 % and 20 % in favor of girls. In addition to such values, we should also consider that each year more boys than girls are born, approximately 106 boys per every 100 girls. This means that the sex ratio (SR = no. of males/no. of females) is approximately 1.06 at birth,³⁵ and since male mortality is higher than female mortality at all ages, the SR decreases with age and reaches 1.0 at approximately 20 years old and then continues to decline steadily.

Even in the setting of the current novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, the disease has a bigger toll on males than

TABLE 2. Proportion of children who fail the PRUNAPE

Sex	Total (N)	Fail the PRUNAPE (N)	(%)
Boys	701	273	38.9
Girls	640	182	28.4

PRUNAPE: National Screening Test.

Source: ENUDPAT I Survey. DGSA, ACUMAR, 2012.¹⁹

TABLE 3. Infant mortality in Argentina, by sex

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Younger than 1 year old	11.1	10.8	10.6	9.7	9.7	9.3
Boys	11.9	11.8	11.5	10.6	10.7	10.2
Girls	10.1	9.8	9.5	8.6	8.7	8.6

Source: National Statistics and Censuses Institute of Argentina (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, INDEC).

Indicadores de salud. Diciembre. Ministerio de Salud. Estadísticas vitales. Información básica. Argentina 2018. N.º 62.

Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. 2019.³⁴

females. *Table 4* shows mortality by sex from the 421 370 COVID-19 deaths reported by the National Center for Health Statistics (NCHS) to the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) up to January 30th, 2021.³⁶

In the United States, the prevalence of male deaths is very clear, with a ratio of 1.19. The same sex prevalence has been reported in China.³⁷

Lastly, to make such statements even more convincing, *Table 5* shows the life expectancy of different countries, by sex and in different years.

Aside from the fact that Argentina needs to improve life expectancy by far in relation to other countries, the difference in favor of women (which is not new information for many of our readers) is observed in all countries and remains constant over all the studied years. This is a universal fact, without exception. On average, women live longer than men.

Therefore, the concept of canalization (although disseminated by researchers devoted to growth and development) extends beyond these fields of study and expresses a greater lability among males in terms of certain nutritional deficits, diseases, mortality, and even a shorter life expectancy.

CONCLUSION

The concept of canalization was introduced by Waddington in the setting of developmental biology.³⁸ He defined 2 major concepts: one is that, from the original egg or zygote, each cell group is differentiated into diverse tissues, each trending towards a great specialization in relation to the other tissues. The other concept considers that, if in the course of such differentiation (due to either an internal or external process), any factor deviates it from its path, such deviation is rapidly corrected by regulatory processes which have not yet been identified. This takes place not only in tissue development but across the whole individual, in the size and shape of organs and the body as a whole. The mechanisms of such

TABLE 4. COVID-19 death counts reported by the NCHS between January 1st, 2020 and January 30th, 2021

Total deaths	421 370
Females	192 545
Males	228 825

Source: United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC).³⁷

regulation are unknown, but there is one certain thing: it is stronger in girls than boys.

This is true in human beings and other mammals.³⁹ Girls show a smaller deviation from their biological channel than boys and, in turn, they catch up faster than boys. The reasons for such differences are unknown, but based on all the evidence described, it may be stated (together with other authors) that they are certainly subjected to a strong genetic influence.^{40,41}

The objective of this article does not include describing the theories regarding canalization, but, undoubtedly, there are strong, underlying regulatory mechanisms. Such mechanisms have not been individually elucidated yet and may be based on molecular, cellular, hormonal or metabolic factors, although there is still not enough evidence on this topic. Anyone who wishes to offer an understanding and explanation of genetic canalization and related sex differences from a mechanistic perspective will need to develop conceptual and methodological estimations that should integrate quantitative genetics and developmental biology and even consider epigenetic and empirical influences.⁴²

Sex differences in canalization have a strong biological significance⁴³ and should always be present for anyone studying the epidemiological aspects of child health. ■

Acknowledgments

I would like to thank Gabriela Obregón, M.D., for her feedback on the text; Alicia Masautis, B.S., and Celina Lejarraga, M.D., for reviewing the manuscript.

REFERENCES

1. Prader A, Tanner JM, von Harnack G. Catch up growth after disease or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr*. 1963; 62:646-59.

TABLE 5. Life expectancy (years), by sex, 2018

Country	Females	Males
Germany	83.3	78.6
Argentina	79.9	73.1
Bolivia	74.2	68.4
Brazil	79.4	72
Canada	84.1	79.9
Chile	82.4	77.5
Spain	86.3	80.7
United Kingdom	83.1	79.5

Source: <https://datosmacro.expansion.com/demografia/esperanza-vidapmental-tempo-2020> <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-32-94>.

2. Tanner JM. Fetus into man. Physical growth from conception to maturity. 2nd ed. London: Open Books; 1978.
3. Tanner JM. Catch-up growth in man. *Br Med Bull.* 1981; 37(3):233-8.
4. Boersma M, Wit JM. Catch up growth. *Endocr Rev.* 1997; 18(5):646-61.
5. De Wit CC, Sas TCJ, Wit JM, Cutfield WS. Patterns of catch up growth. *J Pediatr.* 2013; 162(2):415-20.
6. Tanner JM. Growth as a target-seeking function; catch-up and catch-down growth in man. In Falkner F, Tanner JM (eds). *Human Growth.* Boston: Springer; 1986. Pages.167-79.
7. Ko JM, Park HK, Yang S, Hwang I. Influence of catch-up growth on IGFBP-2 levels and association between IGFBP-2 and cardiovascular risk factors in Korean children born SGA. *Endocr J.* 2012; 59(8):725-33.
8. Gafni RI, Baron J. Catch-up growth: possible mechanisms. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14(7):616-9.
9. Dake SK, Solomon FB, Bobe TM, Tekle HA, et al. Predictors of stunting among children 6-59 months of age in Sodo Zuria District, South Ethiopia: a community based cross-sectional study. *BMC Nutr.* 2019; 5:23.
10. Wamani H, Astrom AN, Peterson S, Tmwine JK, et al. Boys are more stunted than girls in Sub-Saharan Africa: a meta-analysis of 16 demographic and health surveys. *BMC Pediatr.* 2007; 7:17 AM.
11. Himaz R. Stunting later in childhood and outcomes as a young adult: evidence from India. *World Dev.* 2018; 104:344-57.
12. Kain J, Uauy R, Vio F, Albala C. Trends in overweight and obesity prevalence in Chilean children: comparison of three definitions. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56(3):200-4.
13. Shohoji T, Pasternack B. Adolescent growth patterns in survivors exposed prenatally to the A Bomb in Hiroshima and Nagasaki. *Health Phys.* 1973; 25(1):17-27.
14. Decaro JA, Decaro E, Worthman CM. Sex differences in child nutritional and immunological status 5-9 years post contact in fringe highland Papua New Guinea. *Am J Hum Biol.* 2010; 22(5):657-66.
15. Nuñez PA, Fernández-Slezak D, Farall A, Szretter ME, et al. Impact of Universal Health Coverage on Child Growth and Nutrition in Argentina. *Am J Public Health.* 2016; 106(4):720-6.
16. Lejarraga H, Kelmansky D, Nunes F. Tempo de desarrollo de niños de 0 a 5 años que viven bajo circunstancias ambientales desfavorables. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(2):e210-5.
17. Lejarraga H. La interacción entre genética y medioambiente. In: Lejarraga H. *Desarrollo del niño en contexto.* Buenos Aires: Paidós; 2004. Page.107.
18. Lejarraga H, Krupitzky S, Kelmansky D, Martínez E, et al. Edad de cumplimiento de pautas de desarrollo en niños argentinos sanos menores de seis años. *Arch Argent Pediatr.* 1996; 94(6):355-67.
19. Lejarraga H, Kelmansky D, Pascucci C, Salamanco G. Prueba Nacional de Pesquisa, Manual Técnico 2013. Buenos Aires: Fundación Hospital de Pediatría Garrahan; 2013.
20. Lejarraga H, Pascucci MC, Masautis A, Kelmansky D, et al. Desarrollo psicomotor infantil en la Cuenca Matanza-Riachuelo: Pesquisa de problemas inaparentes del desarrollo. *Rev Argent Salud Pública.* 2014; 19(5):17-24.
21. Drachler ML, Marshall TA, de Carvalho Leite JC. A continuous scale measure of child development for population based epidemiological surveys: a preliminary study using Item Response Theory for the Denver Test. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007; 21(2):138-53.
22. Lejarraga H, Menéndez A, Menzano E, Guerra L, et al. Screening for developmental problems at primary care level: a field programme in San Isidro, Argentina. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008; 22(2):180-7.
23. Werling DM, Geschwind DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol.* 2013; 26(2):146-53.
24. Szatmari P, Offord DR, Boyle MH. Ontario Child Health Study: prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatry.* 1989; 30(2):219-30.
25. Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Pankratz VS, et al. How common is attention-deficit/hyperactivity disorder? Incidence in a population-based birth cohort in Rochester, Minn. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156(3):217-24.
26. Viding E, Spinath FM, Price TS, Bishop D, et al. Genetic and environmental influence on language impairment in 4-year-old same-sex and opposite-sex twins. *J Child Psychol Psychiatry.* 2004; 45(2):315-25.
27. Chounti A, Hägglund G, Wagner P, Westbom L. Sex differences in cerebral palsy incidence and functional ability: a total population study. *Acta Paediatr.* 2013; 102(7):712-7.
28. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. *Br J Psychiatry.* 2000; 144(6):486-92.
29. Ardila A, Rosselli M, Matute E, Inozemtseva O. Gender differences in cognitive development. *Dev Psychol.* 2011; 47(4):984-90.
30. Matthews JS, Ponitz CC, Morrison FJ. Early gender differences in self-regulation and academic achievement. *J Educ Psychol.* 2009; 101(3):689-704.
31. Dinkel D, Snyder K. Exploring gender differences in infant motor development related to parent's promotion of play. *Infant Behav Dev.* 2020; 59:101440.
32. Nagy E, Loveland KA, Orvos H, Molnár P. Gender-related physiologic differences in human neonates and greater vulnerability of males to developmental brain disorders. *J Gen Specif Med.* 2001; 4(1):41-9.
33. Nicolai T, Pereszlenyiova L, Sabmina L, Reinhardt D, Von Mutius E. Longitudinal follow-up of the changing gender ratio in asthma from childhood to adulthood: role of delayed manifestation in girls. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003; 14(4):280-3.
34. Argentina. Ministerio de Salud. Indicadores de salud. Estadísticas vitales. Información básica: Argentina 2018. 2019;5(62). [Accessed on: April 20th, 2021]. Available at: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2020/01/Serie5Nro62.pdf>
35. Dirección General de Estadísticas y Censos. Ministerio de hacienda y finanzas. Índice de masculinidad por grupos de edad según Circunscripción electoral. Ciudad de Buenos Aires. Años 1991-2001. Gobierno de la ciudad de Buenos Aires. [Accessed on: April 20th, 2021]. Available at: <https://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/?p=28074>
36. CDC. Centers for Disease Control and Preventions. Provisional Covid-19 death counts by sex, age and state. [Accessed on: March 4th, 2021]. Available at: <https://data.cdc.gov/NCHS/Provisional-COVID-19-Death-Counts-by-Sex-Age-and-S/9bhg-hcku>
37. Jang JK. Diferencias en la gravedad y la mortalidad por Covid-19 en relación con el sexo. *Front Public Health.* SIIC Salud. Textos completos autorizados [Accessed on: February 4th, 2021]. Available at: <https://www.siicsalud.com/dato/resiiccompleto.php/163538>
38. Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature.* 1942; 150:563-5.
39. Hallgrímsson B, Willmore K, Hall BK. Canalization, developmental stability, and morphological integration in primate limbs. *Am J Phys Anthropol.* 2002; (Suppl 35):131-58.
40. Hallgrímsson B, Green RM, Katz DC, Fish JL, et al. The developmental genetics of canalization. *Semin Cell Dev Biol.* 2019; 88:67-79.
41. Sharloo W. Canalization: genetic and developmental

- aspects. *Annu Rev Ecol Syst.* 1991; 22:65-93.
42. Blair C, Raver CC. Child Development in the Context of Adversity: experiential canalization of brain and behavior. *Am Psychol.* 2012; 67(4):309-18.
43. Debat V, Le Rouzic A. Canalization, a central concept in biology. *Semin Cell Dev Biol.* 2019; 88:1-3.

Desarrollo renal fetal alterado y riesgo aumentado de enfermedades del adulto

Alterations in fetal kidney development and increased risk for adult diseases

Dr. Carlos Grandi^{a,b}

RESUMEN

El bajo peso al nacer (BP, < 2500 g), la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y el parto prematuro (PP, < 37 semanas de gestación) son los factores clínicos más habituales para la programación alterada del número de nefronas y se asocian con un mayor riesgo de hipertensión, proteinuria y enfermedad renal futura en la vida. En la actualidad la evaluación indirecta del número total de nefronas mediante el uso de marcadores en el período posnatal representa el enfoque principal para evaluar el riesgo de evolución futura de los trastornos renales en los recién nacidos con BP, RCIU o PP.

Se presentan los avances en la investigación en animales y sobre marcadores bioquímicos en humanos, y recomendaciones para la prevención del daño renal preconcepcional, incluidos los factores sociales y las enfermedades crónicas. La evidencia demuestra que la restricción de crecimiento y la prematuridad solas son capaces de modular la nefrogénesis y la función renal y, cuando son concurrentes, sus efectos tienden a ser acumulativos.

Palabras clave: nefronas, enfermedades renales, recién nacido de bajo peso, restricción del crecimiento intrauterino, nacimiento prematuro.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e480>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e480>

- a. Subcomisión Origen y Enfermedad en el Curso de la Vida (DOHaD), Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- b. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de San Pablo, Brasil.

Correspondencia:
Dr. Carlos Grandi:
cgrandi@intramed.net

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-12-2020
Aceptado: 27-4-2021

INTRODUCCIÓN

El enfoque del curso de la vida se alinea con los objetivos propuestos por la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas, con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud en la Declaración de Minsk y el Plan de Acción Mundial para la Prevención y el Control de Enfermedades Crónicas no Transmisibles (ECNT).

Se sugiere un enfoque mucho más amplio para mantener la salud, que incluya el aspecto del desarrollo renal y prevenir o evitar la enfermedad renal.^{1,2}

INFLUENCIAS AMBIENTALES

Estudios epidemiológicos demostraron que la etapa previa a la concepción, la fetal y la perinatal pueden contribuir al desarrollo de enfermedades renales del adulto (Figura).

Un metaanálisis de 31 estudios, que incluyó a más de 2 millones de sujetos, documentó que los niños con BP al nacer tuvieron un riesgo del 70 % de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) en la edad adulta, definida como albuminuria, reducción del filtrado glomerular o insuficiencia renal.³ Aunque los cambios en la función renal son generalmente leves e incluso pueden estar dentro del rango normal en niños y adolescentes, estos pueden progresar a disfunción renal manifiesta con la edad o a lesiones renales superpuestas.

La exposición a diabetes, sobrepeso y obesidad gestacional, así como una nutrición materna por debajo de los niveles óptimos, se reconocen cada vez más como factores de riesgo para

Cómo citar: Grandi C. Desarrollo renal fetal alterado y riesgo aumentado de enfermedades del adulto. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e480-e486.

la programación temprana del desarrollo renal en la descendencia. Estos datos se basan en el hallazgo de que la reserva funcional renal es menor en los hijos adultos jóvenes de madres con diabetes durante la gestación que en aquellos con padres diabéticos.^{4,5}

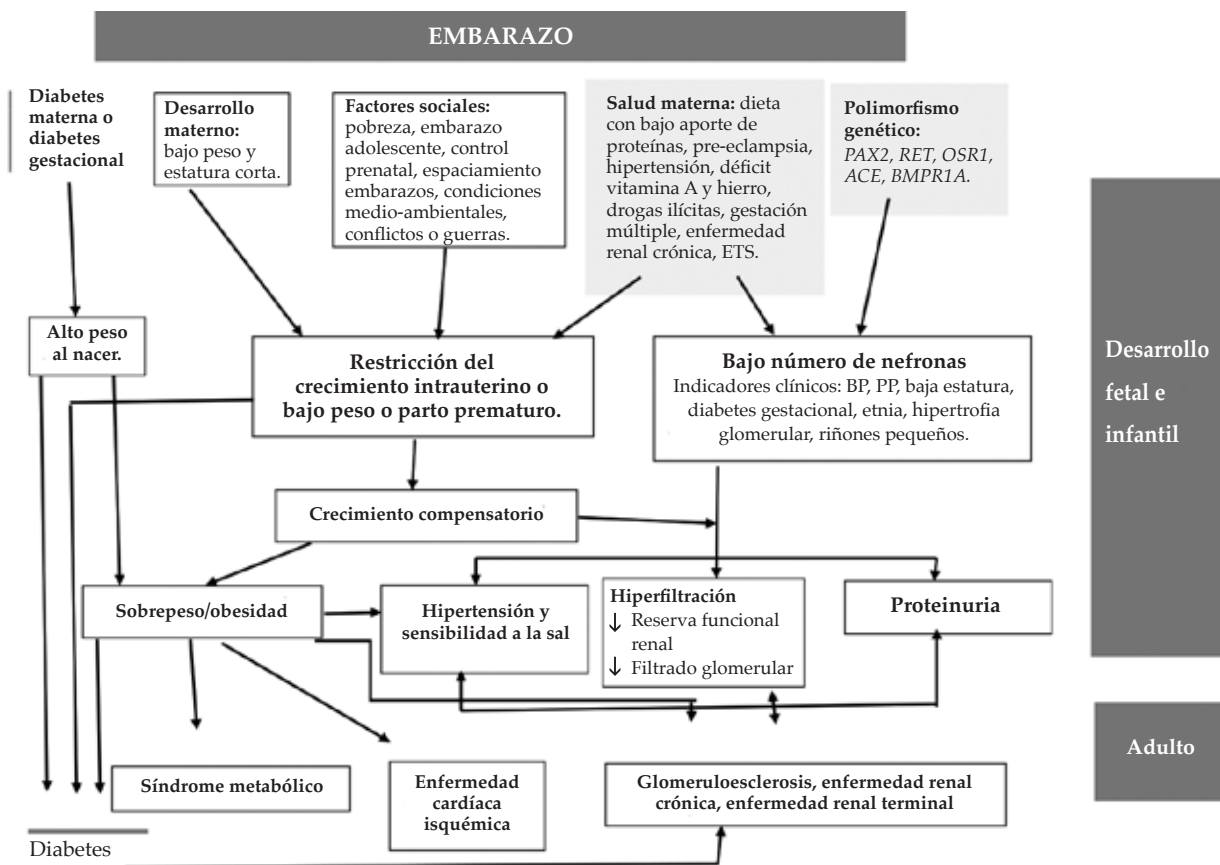
Esta relación se ve amplificada por el desarrollo de lesión renal aguda en los recién nacidos prematuros, que puede reducir aún más el número de nefronas poco después del nacimiento. También un rápido crecimiento de recuperación (crecimiento compensatorio o *catch-up*) o sobrealimentación durante la infancia en niños nacidos pequeños puede aumentar aún más el riesgo de hipertensión, ERC y predisponer a la obesidad y la diabetes de tipo 2 a lo largo de la vida.³

Los medicamentos administrados a las madres antes del parto también se asociaron con un impacto sobre la función renal neonatal. La

terapia tocolítica prenatal administrada a la madre se vinculó significativamente con una tasa de filtración glomerular (TFG) más baja en el lactante de 7 días.⁶ Otros informes sugieren que la administración de la nimesulida, un inhibidor de la COX-2, como tocolítico induce insuficiencia y enfermedad renal crónica en neonatos.⁷

Estudios recientes han identificado mutaciones en el gen *APOL1* que están asociadas con un mayor riesgo de glomeruloesclerosis segmentaria focal entre individuos de ascendencia africana; sin embargo, los estudios a gran escala del genoma no han podido identificar genes dominantes o polimorfismos asociados con la mayoría de las enfermedades renales.⁸ En contraste con los paradigmas genéticos y de estilo de vida como determinantes de las ECNT, el paradigma del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD) ha surgido como un modelo fisiopatológico complementario y más integral del riesgo de ECNT.

FIGURA. Origen de múltiples condiciones en la programación de la enfermedad renal



BP: bajo peso (< 2500 g); PP: parto prematuro (< 37 semanas de edad gestacional), ETS: enfermedades de transmisión sexual). Modificado de Luyckx et al.¹²

PROGRAMACIÓN DEL DESARROLLO DEL NÚMERO DE NEFRONAS

En condiciones normales de desarrollo, la nefrogénesis continúa hasta la 36.^a semana de gestación y no se desarrollan nuevas nefronas después del nacimiento a término.⁹ En los recién nacidos prematuros, la nefrogénesis puede ocurrir hasta 40 días después del nacimiento, pero puede ser anormal en prematuros extremos.^{10,11}

La programación alterada del número de nefronas es un nexo importante entre la exposición a factores estresantes del desarrollo y el riesgo posterior de hipertensión arterial y enfermedad renal.^{12,13} El BP al nacer, la RCIU y el PP son los factores clínicos más habituales para el bajo número de nefronas y se asocian con un mayor riesgo de hipertensión, proteinuria y enfermedad renal más tarde en la vida.¹²

Los datos de riñones humanos examinados *post mortem* muestran una correlación directa entre el número de nefronas y el peso al nacer en todo el espectro de edad del paciente. A partir de estos datos, se infiere un aumento de 257 426 glomérulos por kilogramo de aumento en el peso al nacer.¹⁴

El consenso general es que existen aproximadamente un millón de nefronas por riñón; sin embargo, los datos actuales indican que el número de nefronas varía notablemente entre individuos, hasta 13 veces en algunas poblaciones. Una gran proporción de variabilidad en el número de nefronas ya es evidente al nacer, lo que sugiere un fuerte efecto en el desarrollo.¹⁴ Individuos nacidos con el número total de nefronas hacia el extremo inferior del rango pueden ser más propensos a desarrollar hipertensión y disfunción renal, especialmente después de la exposición posterior a estrés renal, como pérdida adicional de nefronas, hipertensión o diabetes.¹⁵

Sobre la base de evidencia epidemiológica temprana que vincula el BP y la enfermedad cardiovascular de adultos, Brenner et al.,¹⁶ plantearon la hipótesis de que la programación del desarrollo en el riñón puede resultar en una reducción en el número de nefronas, lo que a su vez puede ser un factor que contribuye a una presión arterial más alta y un mayor riesgo de ERC.

EVALUACIÓN INDIRECTA DEL NÚMERO TOTAL DE NEFRONAS

Hasta la fecha, la evaluación indirecta del número total de nefronas usando marcadores clínicos, de imágenes, bioquímicos y moleculares

en el período posnatal representa el enfoque principal para evaluar el riesgo de evolución futura de los trastornos renales en los recién nacidos con BP al nacer.¹⁷

El número de nefronas es una variable crítica en la defectuosa maduración renal y progresión a enfermedad renal. En consecuencia, es un indicador importante de la capacidad funcional del riñón, y un número bajo de nefronas se considera un factor de riesgo significativo para la enfermedad renal.¹⁸⁻²⁰

La reducción de la nefrogénesis puede estar asociada a hiperfiltración, hipertensión, daño glomerular y proteinuria, lo que a su vez inicia un ciclo vicioso que conduce a la pérdida de unidades funcionales y a la insuficiencia renal a largo plazo.²¹ La enfermedad renal es, por lo tanto, una prioridad mundial de salud pública. Dado el costo elevado del tratamiento, tanto para el individuo como para la sociedad, la prevención es la estrategia más efectiva para abordar de manera sostenible la creciente carga mundial de la enfermedad renal.

INVESTIGACIÓN EN ANIMALES Y MARCADORES BIOQUÍMICOS EN HUMANOS

Los avances en la investigación en animales y sobre marcadores bioquímicos en humanos motivaron un consenso que resalta la necesidad de actuar temprano para prevenir la ERC y otras enfermedades no transmisibles relacionadas más tarde en la vida, asociadas al bajo número de nefronas al nacimiento con BP, tamaño pequeño para la edad gestacional (PEG) y prematuridad, y de diseñar intervenciones coordinadas.²² Estas estrategias permitirán optimizar intervenciones para limitar o interrumpir el ciclo de programación del desarrollo de la ERC a lo largo de la vida, especialmente en las regiones más subdesarrolladas del mundo.

EXPERIMENTACIÓN EN ANIMALES

El objetivo del estudio de Myrie et al.,²³ novedoso modelo de RCIU espontáneo en cerdos en miniatura de Yucatán, permitió evaluar la asociación del deterioro del crecimiento fetal y el rápido crecimiento posnatal con la programación de la hipertensión y el síndrome metabólico en la edad adulta. A los 9 meses de edad, se implantaron telémetros de presión arterial (PA) para evaluar la PA antes (0,5 % de CINa) y después (4,5 % de CINa) de un período de carga de sal de 7 días. A los 10 meses de edad se

determinó el número de nefronas. Los cerdos con RCIU mostraron una ingesta relativamente mayor de ClNa ($p < 0,05$) y experimentaron un *catch-up* significativo. Los cerdos adultos con RCIU también tuvieron mayor PA y un 43 % menos de nefronas por riñón ($p < 0,05$). El número de nefronas se asoció positivamente con el peso al nacer y presentó una correlación negativa con la PA ($p < 0,05$).

El estudio de Boubred et al.,²⁴ demostró que la hipertensión arterial y la ERC inducidas por la RCIU están vinculadas a la magnitud de la reducción del número de nefronas, independientemente de su causa. La presión arterial sistólica, la TFG, la proteinuria, el número de nefronas y la esclerosis glomerular se compararon entre crías de ratas con RCIU expuestas prenatalmente a una dieta materna baja en proteínas (9 % de caseína; descendencia LPD) o administración materna de betametasona (descendencia BET). Ambas intervenciones prenatales llevaron al RCIU y una reducción similar en el peso al nacer. En comparación con los controles normales, la descendencia BET tuvo un grave déficit de nefronas (-50% , $p < 0,01$), una TFG deteriorada (-33% , $p < 0,05$) e hipertensión arterial sistólica ($+17$ mmHg, $p < 0,05$). La esclerosis glomerular fue más del doble en la descendencia BET que en la descendencia control ($p < 0,05$). Las funciones y la estructura renales no se modificaron en las crías de LPD a largo plazo, si bien tenían un déficit moderado de nefronas en comparación con las BET. Los mecanismos propuestos por los cuales las manipulaciones dietéticas influyen en el número de nefronas incluyen la modificación epigenética, la modulación global de la expresión génica, la mayor exposición fetal a los glucocorticoides debido a la disminución en la expresión de la enzima 11 β -dehidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (11 β HSD2) placentaria que metaboliza los glucocorticoides maternos y evita que lleguen al feto, y disminuya la angiogénesis renal.^{25,26}

Los estudios que utilizan modelos de ratas demostraron que el número de nefronas se reduce en la descendencia en proporción a los niveles maternos de vitamina A. Una reducción en el número de nefronas podría estar mediada por los efectos del ácido transretinoico en la ramificación de los brotes ureterales y el crecimiento vascular en el riñón en desarrollo.²⁷ La provisión de una dieta posnatal óptima, en ratas con BP al nacer, cuando la nefrogénesis está en curso, condujo a la restauración del número de nefronas y a la

prevención de la hipertensión subsiguiente.²⁸ Una revisión sistemática confirmó que las deficiencias de folato materno, vitamina A y aporte energético total durante el embarazo se asociaron con efectos perjudiciales en la estructura y función renal.⁵

Estudios recientes que utilizan resonancia magnética con ferritina pueden medir con precisión el número glomerular en ratones y se han utilizado *ex vivo* en riñones humanos; sin embargo, estas técnicas aún están lejos de ser clínicamente aplicables de manera no invasiva.^{22,29}

Estos hallazgos resaltan la importancia de desarrollar marcadores tempranos del número de nefronas y la necesidad de un seguimiento a largo plazo de los adultos que fueron prematuros expuestos a los glucocorticoides en el período prenatal o posnatal.

MARCADORES SUSTITUTOS DEL NÚMERO DE NEFRONAS

Tanto la prematuridad como el RCIU se asocian con un mayor riesgo de desarrollar lesiones renales en la vida adulta. La evidencia sostiene que, una vez que se establece el deterioro funcional renal, a menudo es difícil retrasar la evolución de la enfermedad.³⁰ En consecuencia, es crucial identificar lo antes posible a aquellos prematuros y a los recién nacidos con RCIU con riesgo de desarrollar enfermedad renal para iniciar medidas preventivas antes de que se establezca la disfunción renal.³¹

Actualmente, la evaluación indirecta del número total de nefronas mediante el uso de marcadores en el período posnatal representa el enfoque principal para evaluar el riesgo de evolución futura de los trastornos renales en los recién nacidos con BP.³² De hecho, se cree que la reducción del número de nefronas, por disminución de la nefrogénesis, es una causa importante de evolución renal adversa en este grupo.¹⁸

El estudio de Aisa et al.,³³ determinó la posible aparición temprana de daño renal en niños con RCIU y en recién nacidos prematuros a los 30 a 40 días de la edad posnatal corregida mediante la medición de varios indicadores urinarios de daño y/o lesión glomerular y tubular, como el transporte de sodio, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la actividad simpática, que regulan la función renal. Como los glomérulos constituyen el 95 % del volumen cortical renal, en ausencia de una aparente hipertrofia glomerular inducible en esta fase posnatal, se considera que el volumen cortical renal es indicativo del número de nefronas.³⁴

Se evaluaron los niveles de albúmina, la actividad de N-acetil- β -D- glucosaminidasa (NAG) y la catepsina B en neonatos prematuros y con RCIU a una edad corregida de 30 a 40 días, y se los comparó con los datos de una población de recién nacidos sanos a término. Específicamente, el nivel de excreción de proteinuria puede relacionarse tanto con la función glomerular como con la tubular, mientras que la albuminuria es un marcador de la permeabilidad glomerular. La NAG es un marcador temprano, sensible, persistente y robusto de lesión y/o disfunción del túbulo proximal.³⁵ El volumen renal total y el volumen cortical se reconstruyeron y se estimaron utilizando la tecnología de ecografía 3-D combinada con el análisis asistido por ordenador de órganos virtuales, una tecnología altamente reproducible y precisa para la evaluación de los volúmenes de órganos.^{36,37}

Se observaron niveles bastante mayores de todos los parámetros bioquímicos probados en los neonatos con RCIU, mientras que en los recién nacidos prematuros se observó un aumento significativo en la actividad de la catepsina B, el nivel de proteinuria y, en menor medida, el nivel de albuminuria. La actividad de catepsina B mostró una correlación significativa, fuerte e inversa con todos los marcadores sustitutos del número de nefronas y también se correlacionó de manera fuerte y positiva con el nivel de albuminuria.^{36,37}

El volumen renal total y el volumen cortical fueron significativamente más bajos en los neonatos con RCIU y PP que en los neonatos de control. Además, la proteinuria y los niveles de albuminuria, y la actividad de NAG y de catepsina B se asociaron inversamente con todos los marcadores indirectos del número de nefronas, como la edad gestacional, peso al nacer, volumen renal total y volumen cortical.³⁷

El menor número de nefronas en los neonatos de BP al nacer se vinculó a lesión y/o deterioro tubular que podría coexistir con una disfunción de la permeabilidad glomerular. Datos recientes indican que, luego de insuficiencia útero-placentaria, los riñones de ratas con RCIU se caracterizaron por una expresión alterada de los genes implicados en el desarrollo y función tubular, tanto al nacer como en el período posnatal temprano.³⁸

Estos datos demuestran que tanto el RCIU como la prematuridad por separado son capaces de modular la nefrogénesis y la función renal y que, cuando son concurrentes, sus efectos tienden a ser acumulativos.

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DEL DAÑO PRECONCEPTIVO

Los efectos transgeneracionales de la programación del desarrollo sugieren que la atención temprana para reducir el riesgo de enfermedad a largo plazo producirá el mayor beneficio para el individuo y para las generaciones posteriores.

La etapa preconcepcional es un período crítico para desarrollar intervenciones adecuadas para asegurar la salud tanto materna como paterna y así prevenir la potencial aparición de las ECNT en la vida adulta:

1. Implementar programas integrales preconceptionales para la atención general y especializada, y educación sexual de niñas en edad escolar primaria y secundaria, ya que este período es uno de los más críticos en el curso de la vida.
2. Brindar asesoramiento previo a la concepción con respecto a modificación de la dieta, control de peso, ejercicio físico y opciones de estilo de vida para optimizar la salud materna a futuro y la evolución del recién nacido.
3. Identificar y tratar enfermedades y sus complicaciones, tales como diabetes preexistente, insuficiencia renal, hipertensión, anemia e infecciones, que pueden afectar la salud materna, fetal y neonatal.
4. Implementar atención preconcepcional de rutina, atención de forma inmediata en el período posparto después de cada parto o pérdida del embarazo, y atención interconcepcional.
5. Las instituciones y los Gobiernos deben implementar medidas no médicas de control de salud. Con respecto a los factores de riesgo relacionados con la pobreza, algunas podrían incluir la reducción de embarazos adolescentes, el acceso a la educación sexual integral para niños, niñas y adolescentes, para asegurar el acceso a la planificación familiar, espaciar los embarazos y evitar experiencias de violencia.

Estas recomendaciones resaltan la necesidad de actuar tempranamente para reducir el BPN, PEG, la prematuridad y el bajo número de nefronas al nacer, con el objetivo de prevenir la ERC y ECNT en el curso de la vida a través de la intervención coordinada de obstetras, neonatólogos, nefrólogos y médicos de familia.^{11,22,39}

Una nueva propuesta es el abordaje preventivo, que comienza en el período

perinatal en recién nacidos prematuros y de BP, mediante la inducción de células madre renales pluripotenciales para generar nuevas nefronas después del nacimiento, para mejorar así la función renal y evitar el desarrollo de ERC y enfermedad renal en etapa terminal durante el curso de la vida.¹¹

CONCLUSIONES

La programación del desarrollo del riñón fetal impacta sobre las ECNT a través del efecto mediador del RCIU, del BP y la prematuridad. La mayoría de los factores maternos que impactan sobre el BP y la prematuridad no existen en forma aislada. Sus efectos sobre el desarrollo del riñón son muy relevantes para las mujeres en países en desarrollo, donde la prevalencia de recién nacidos de BP, PEG y PP es elevada.

Las recomendaciones presentadas coinciden con los Objetivos de Desarrollo Sostenible propuestos por las Naciones Unidas, para que disminuir la pobreza, mejorar la seguridad alimentaria, disminuir el embarazo adolescente, empoderar y educar a las niñas y a las mujeres, reducir las infecciones maternas y controlar las enfermedades crónicas que pueden reducir el riesgo de BP, PEG, parto prematuro, preeclampsia, diabetes gestacional y obesidad materna e infantil puedan lograr un impacto positivo en la salud renal de las generaciones futuras. ■

Agradecimientos

A la Dra. Adriana Iturzaeta, por su inestimable ayuda en la búsqueda bibliográfica y en la corrección del manuscrito.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs, 2013–2020. [Acceso: 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>
- World Health Organization. Sustainable Development Goals 2015. [Acceso: 4 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://sustainabledevelopment.un.org>
- White SL, Perkovic V, Cass A, Chang C, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(2):248-61.
- Abi Khalil C, Travert F, Fetita S, Rouzet F, et al. Fetal exposure to maternal type 1 diabetes is associated with renal dysfunction at adult age. *Diabetes.* 2010; 59(10):2631-6.
- Lee YQ, Collins CE, Gordon A, Rae KM, et al. The relationship between maternal nutrition during pregnancy and offspring kidney structure and function in humans: A Systematic Review. *Nutrients.* 2018; 10(2):241.
- Dorey EM, Pantaleon M, Weir KA, Moritz KM. Adverse prenatal environment and kidney development: implications for programming of adult disease. *Reproduction.* 2014; 147(6):R189-98.
- Vieux R, Fresson J, Guillemin F, Hascoet J. Perinatal drug exposure and renal function in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011; 96(4):F290-5.
- Tzur S, Rosset S, Shemer R, Yudkovsky G, et al. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. *Hum Genet.* 2010; 128(3):345-50.
- Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, et al. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(9):2557-64.
- Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent A, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(7):1365-74.
- Fanos V, Gerosa C, Loddo C, Faa G. State of the art on kidney development: How nephron endowment at birth can shape our susceptibility to renal dysfunction later in life. *Am J Perinatol.* 2019; 36(S 02):S33-6.
- Luyckx V, Brenner B. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes—a global concern. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11(3):135-49.
- Ingelfinger JR, Nuyt A-M. Impact of Fetal programming, birth weight, and infant feeding on later hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012; 14(6):365-71.
- Hughson M, Farris A 3rd, Douglas-Denton R, Hoy W, et al. Glomerular number and size in autopsy kidneys: The relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003; 63(6):2113-22.
- Puelles V, Hoy W, Hughson M, Diouf B, et al. Glomerular number and size variability and risk for kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011; 20(1):7-15.
- Brenner BM, García DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens.* 1988; 1(4 Pt 1):335-47.
- Charlton JR, Springsteen CH, Carmody JB. Nephron number and its determinants in early life: a primer. *Pediatr Nephrol.* 2014; 29(12):2299-308.
- Schreuder MF. Safety in glomerular numbers. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(10):1881-7.
- Paquette K, Fernandes RO, Xie LF, Cloutier A, et al. Kidney size, renal function, angiotensin peptides, and blood pressure in young adults born preterm. *Hypertension.* 2018; 72(4):918-28.
- Ingelfinger JR, Woods LL. Perinatal programming, renal development, and adult renal function. *Am J Hypertens.* 2002; 15(2 Pt 2):46S-9.
- Hoy WE, Bertram JF, Douglas-Denton R, Zimanyi M, et al. Nephron number, glomerular volume, renal disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008; 17(3):258-65.
- Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron.* 2017; 136(1):3-49.
- Myrie SB, McKnight LL, Van Vliet BN, Bertolo RF. Low birth weight is associated with reduced nephron number and increased blood pressure in adulthood in a novel spontaneous intrauterine growth-restricted model in Yucatan miniature Swine. *Neonatology.* 2011; 100(4):380-6.
- Boubred F, Laurent D, Buffat C, Tsimaratos M, et al. The magnitude of nephron number reduction mediates intrauterine growth-restriction-induced long term chronic renal disease in the rat. A comparative study in two experimental models. *J Transl Med.* 2016; 14(1):331.
- Kett M, Denton K. Renal programming: cause for concern? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 300(4):R791-803.
- Doan T, Briffa J, Phillips A, Leemaqz S, et al. Epigenetic

- mechanisms involved in intrauterine growth restriction and aberrant kidney development and function. *J Dev Orig Health Dis.* 2020; 1-11.
27. Merlet-Bénichou C, Vilar J, Lelièvre-Pégorier M, Gilbert T. Role of retinoids in renal development: pathophysiological implication. *Cur Opin Nephrol Hypertens.* 1999; 8(1):39-43.
 28. Wlodek M, Mibus A, Tan A, Siebel A, et al. Normal lactational environment restores nephron endowment and prevents hypertension after placental restriction in the rat. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(6):1688-96.
 29. Baldelomar EJ, Charlton JR, Beeman SC, Hann BD, et al. Phenotyping by magnetic resonance imaging nondestructively measures glomerular number and volume distribution in mice with and without nephron reduction. *Kidney Int.* 2016; 89(2):498-505.
 30. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest.* 2006; 116(2):288-96.
 31. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease developing renal risk scores. *Kidney Int.* 2006; 70(10):1694-705.
 32. Tsuboi N, Kanzaki G, Koike K, Kawamura T, et al. Clinicopathological assessment of the nephron number. *Clin Kidney J.* 2014; 7(2):107-14.
 33. Aisa MC, Cappuccini B, Barbati A, Orlacchio A, et al. Biochemical parameters of renal impairment/injury and surrogate markers of nephron number in intrauterine growth-restricted and preterm neonates at 30-40 days of postnatal corrected age. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(12):2277-87.
 34. Cappuccini B, Torlone E, Ferri C, Arnone S, et al. Renal echo-3D and microalbuminuria in children of diabetic mothers: a preliminary study. *J Dev Orig Health Dis.* 2013; 4(4):285-9.
 35. Skálová S. The diagnostic role of urinary N-acetyl-B-D glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2005; 48(2):75-80.
 36. Rousian M, Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, Hop WC, et al. Early pregnancy volume measurements: validation of ultrasound techniques and new perspectives. *BJOG.* 2009; 116(2):278-85.
 37. Brennan S, Schneider M, Watson D, Kandasamy Y, et al. The renal parenchyma-evaluation of a novel ultrasound measurement to assess fetal renal development: protocol for an observational longitudinal study. *BMJ Open.* 2017; 7(12):e019369.
 38. Nusken E, Spencer L, Wohlfarth M, Lippach G, et al. Whole-transcript expression analysis identifies new candidate genes involved in renal tubular programming after utero-placental insufficiency in rats. *J Dev Orig Health Dis.* 2015; 6(Suppl 2):S140.
 39. Lurbe E, Wühl E. Hypertension in children and adolescent: New perspectives. New York: Springer; 2019

Alterations in fetal kidney development and increased risk for adult diseases

Carlos Grandi, M.D.^{a,b}

ABSTRACT

A low birth weight (LBW, <2500 g), intrauterine growth restriction (IUGR), and preterm birth (PB, < 37 weeks of gestational age) are the most common clinical factors for an altered programming of nephron number and are associated with a greater risk for hypertension, proteinuria, and kidney disease later in life. At present, an indirect assessment of total nephron number based on postnatal markers is the most important approach to evaluate the risk for future kidney disorders in newborn infants with a LBW, IUGR or PB.

Here we describe advances made in animal experiments and biochemical markers in humans, and the recommendations for the prevention of preconception kidney injury, including social factors and chronic diseases. According to the evidence, IUGR and prematurity alone can modulate nephrogenesis and kidney function, and, if occurring simultaneously, their effects tend to be cumulative.

Key words: *nephrons, kidney diseases, low birth weight infant, intrauterine growth restriction, preterm birth.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e480>

- a. Subcommittee on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), Sociedad Argentina de Pediatría, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.
- b. Department of Pediatrics, School of Medicine of Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brazil.

E-mail address:
Carlos Grandi, M.D.:
cgrandi@intramed.net

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 12-4-2020
Accepted: 4-27-2021

To cite: Grandi C. Alterations in fetal kidney development and increased risk for adult diseases. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e480-e486.

INTRODUCTION

A life course approach is in line with the United Nations 2030 Agenda for Sustainable Development, the World Health Organization recommendations in the Minsk Declaration, and the Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases (NCDs).

A much broader approach is suggested for health maintenance, including kidney development and the prevention of kidney disease.^{1,2}

ENVIRONMENTAL IMPACT

Epidemiological studies have demonstrated that the preconception, fetal, and perinatal stages may have an effect on the development of adult kidney disease (*Figure*).

According to a meta-analysis of 31 studies encompassing more than 2 million subjects, infants with a LBW had a 70 % risk for chronic kidney disease (CKD) in adulthood, defined as albuminuria, reduced glomerular filtration rate or kidney failure.³ Although changes in kidney function are generally mild and may even be within normal ranges in children and adolescents, they may progress to renal dysfunction that manifests with age or overlapping kidney injuries.

Exposure to diabetes, gestational overweight and obesity, and a suboptimal maternal nutrition are more commonly recognized as risk factors for an early programming of kidney development in the offspring. Such data are based on the finding that the renal functional reserve is lower in young adult children of mothers with diabetes during gestation than in those whose fathers had diabetes.^{4,5}

Such relation is magnified by the development of acute kidney injury among preterm newborn infants,

which may reduce even more the number of nephrons shortly after birth. Also, a rapid catch-up growth or overfeeding during early childhood in children born small for gestational age may increase even more the risk for hypertension, CKD, and predisposition to obesity and type 2 diabetes in their lifetime.³

Medications given to the mother before delivery were also associated with an effect on neonatal kidney function. Antenatal administration of tocolytic agents was significantly associated with a lower glomerular filtration rate (GFR) in the newborn infant at 7 days.⁶ Other reports have suggested that the administration of the selective COX-2 inhibitor nimesulide as tocolytic induces kidney failure and chronic kidney disease in newborn infants.⁷

Recent studies have identified mutations in the *APOL1* gene associated with a higher risk for focal segmental glomerulosclerosis among

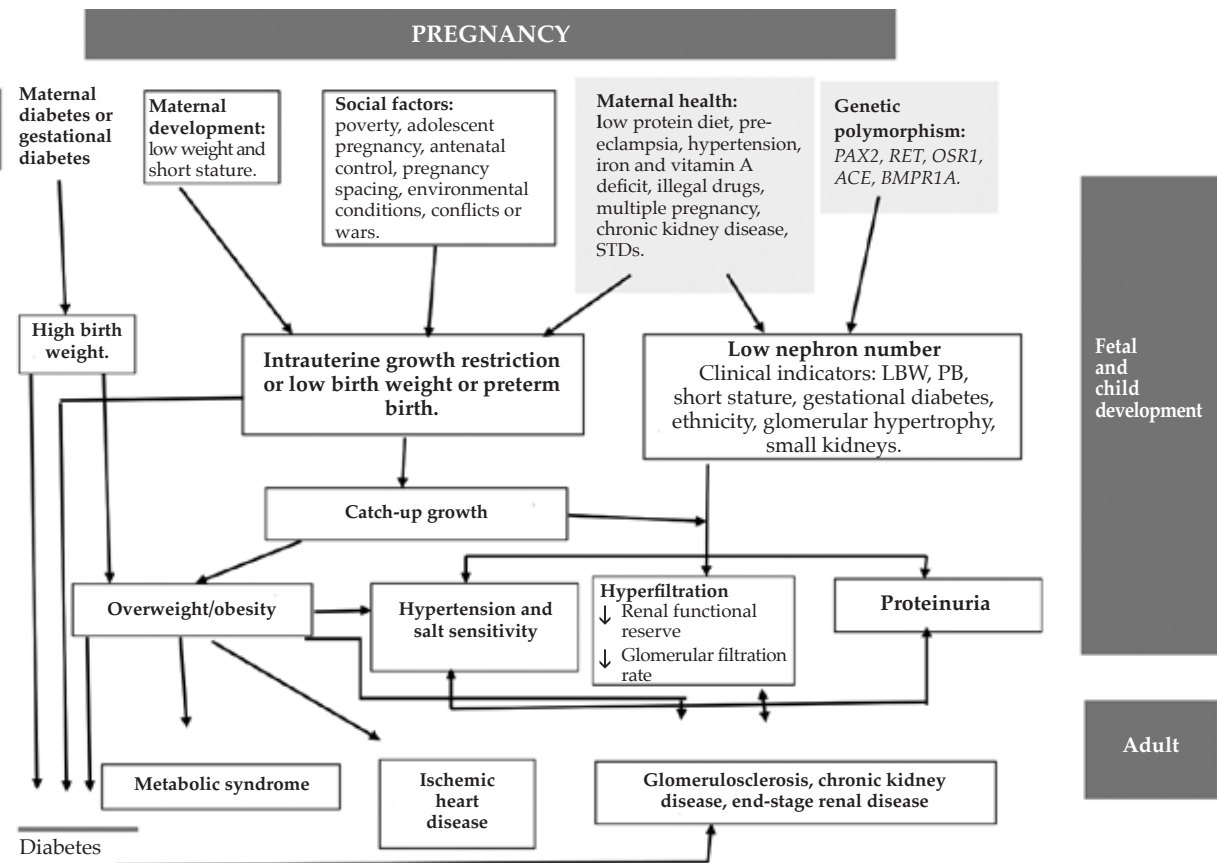
subjects of African descent; however, large-scale genome studies have failed to identify dominant genes or polymorphisms associated with most kidney diseases.⁸ In contrast to the genetic and lifestyle paradigms as determinants of NCDs, the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) approach has emerged as a complementary and more comprehensive pathophysiological model of the risk for NCDs.

DEVELOPMENTAL PROGRAMMING OF NEPHRON NUMBER

In normal developmental conditions, nephrogenesis continues until the 36th week of gestation and new nephrons are not developed following a term birth.⁹ Among preterm newborn infants, nephrogenesis may occur until 40 days after birth, but it may be abnormal in extremely preterm infants.^{10,11}

An altered programming of nephron number

FIGURE. Origin of multiple conditions in kidney disease programming



LBW: low birth weight (< 2500 g); PB: preterm birth (< 37 weeks of gestational age); STDs: sexually transmitted diseases. Modified from Luyckx et al.¹²

is an important liaison between the exposure to developmental stressors and the subsequent risk for hypertension and kidney disease.^{12,13} LBW, IUGR, and PB are the most common clinical factors for a low nephron number and are associated with a higher risk for hypertension, proteinuria, and kidney disease in adulthood.¹²

Data obtained in human kidneys examined post mortem showed a direct correlation between the number of nephrons and birth weight across the patient age spectrum. Based on these data, an increase of 257 426 glomeruli per kilogram increase in birth weight has been inferred.¹⁴

The general consensus is that there are approximately 1 million nephrons per kidney; however, current data indicate that the number of nephrons varies remarkably from subject to subject, up to 13 times in some populations. A large variability in the number of nephrons is already evident at birth, suggesting a strong effect on development.¹⁴ Individuals born with a total number of nephrons towards the lower end of the range may be more prone to developing hypertension and renal dysfunction, especially after exposure to renal stress, such as an additional nephron loss, hypertension or diabetes.¹⁵

Based on the early epidemiological evidence relating LBW and cardiovascular disease in adults, Brenner et al.¹⁶ proposed the hypothesis that kidney development programming may result in a reduced number of nephrons, which may in turn be a factor contributing to a higher blood pressure and a higher risk for CKD.

INDIRECT ASSESSMENT OF THE TOTAL NUMBER OF NEPHRONS

To date, an indirect assessment of total nephron number based on clinical, imaging, biochemical, and molecular markers in the postnatal period is the most important approach to evaluate the risk for future kidney disorders in newborn infants with a LBW.¹⁷

Nephron number is a critical variable in defective renal maturation and progression to kidney disease. Therefore, it is an important indicator of kidney functional capacity, and a low nephron number is considered a significant risk factor for kidney disease.¹⁸⁻²⁰

A reduced nephrogenesis may be associated with hyperfiltration, hypertension, glomerular damage, and proteinuria, which, in turn, initiate a vicious cycle leading to the loss of functional units and long-term kidney failure.²¹ Kidney disease is

therefore a global public health priority. Given the high cost of treatment, both for patients and society, prevention is the most effective strategy to address the increasing global burden of kidney disease in a sustainable manner.

ANIMAL RESEARCH AND BIOCHEMICAL MARKERS IN HUMANS

Advances in animal research and biochemical markers in humans have encouraged the consensus that it is necessary to intercede early to prevent CKD and other related NCDs later in life, associated with a low number of nephrons in infants with a LBW, born small for gestational age (SGA), and with prematurity, and to design coordinated interventions.²² These strategies will allow to optimize interventions aimed at limiting or interrupting the programming cycle of CKD throughout the course of life, especially in the most underdeveloped regions.

ANIMAL EXPERIMENTS

The objective of the study by Myrie et al.,²³ a novel model of spontaneous IUGR in Yucatan miniature swine, allowed to assess the association between fetal growth impairment and rapid postnatal growth and the programming of hypertension and metabolic syndrome in adulthood. At 9 months of age, blood pressure (BP) telemetry devices were implanted to assess BP before (0.5 % NaCl) and after (4.5 % NaCl) a 7-day salt-loading period. At 10 months of age, the number of nephrons was determined. Swine with IUGR showed a relatively higher NaCl intake ($p < 0.05$) and experienced significant catch-up growth. Adult swine with IUGR also showed a higher BP and a 43 % reduction in the number of nephrons per kidney ($p < 0.05$). Nephron number evidenced a positive association with birth weight and a negative correlation with BP ($p < 0.05$).

The study by Boubred et al.,²⁴ demonstrated that hypertension and CKD induced by IUGR are related to the magnitude of nephron number reduction, regardless of the cause. Systolic BP, GFR, proteinuria, nephron number, and glomerulosclerosis were compared among the offspring of rats with IUGR prenatally exposed to a maternal low-protein diet (9 % of casein; LPD offspring) or maternal administration of betamethasone (BET offspring). Both antenatal interventions led to IUGR and a similar reduction in birth weight. Compared to normal controls, BET offspring showed a severe nephron deficit

(−50 %, $p < 0.01$), an impaired GFR (−33 %, $p < 0.05$), and systolic hypertension (+17 mmHg, $p < 0.05$). The presence of glomerulosclerosis was twice as high in BET offspring than in the controls ($p < 0.05$). Kidney function and structure were unchanged in LPD offspring in the long term, although they showed a moderate nephron deficit compared to BET offspring. The mechanisms proposed to account for the effects of diet manipulation on the number of nephrons include epigenetic modification, global modulation of gene expression, a higher fetal exposure to glucocorticoids due to a reduced expression in placental enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β HSD2) that metabolizes maternal glucocorticoids and prevents them from reaching the fetus and decrease renal angiogenesis.^{25,26}

Studies using rat models demonstrated that the number of nephrons decreases in the offspring proportionately to maternal vitamin A levels. A reduction in nephron number may be mediated by the effects of all-trans retinoic acid in ureteric bud branching and vascular growth in the developing kidney.²⁷ The supply of an optimal postnatal diet to rats with a LBW, when nephrogenesis is still continuing, led to the restoration of the nephron number and the prevention of subsequent hypertension.²⁸ A systematic review confirmed that deficiencies in maternal folate, vitamin A, and total energy intake during pregnancy are associated with harmful effects on kidney function and structure.⁵

Recent studies using magnetic resonance imaging with ferritin are capable of accurately measuring the number of glomeruli in mice and have been used *ex vivo* in human kidneys; however, these techniques are far from being clinically applicable in a non-invasive manner.^{22,29}

These findings underscore the importance of developing early markers of nephron number and the need for a long-term follow-up of adults born prematurely and exposed to glucocorticoids in the prenatal or postnatal period.

SUBSTITUTE MARKERS OF NEPHRON NUMBER

Both prematurity and IUGR are associated with a higher risk for kidney injuries in adulthood. According to the evidence, once renal impairment starts, it is often hard to prevent its progression to renal disease.³⁰ Therefore, it is critical to identify, as soon as possible, infants born preterm and those with IUGR at risk for

kidney disease in order to initiate preventive measures before the onset of renal dysfunction.³¹

At present, an indirect assessment of total nephron number based on postnatal markers is the most important approach to evaluate the risk for future kidney disorders in newborn infants born preterm.³² Actually, it is believed that a reduction in the number of nephrons, due to a decreased nephrogenesis, is an important cause of adverse renal course in this group.¹⁸

The study by Aisa et al.,³³ showed the potential early onset of renal damage in infants with IUGR and preterm newborn infants at 30–40 days of corrected postnatal age by measuring several urinary indicators of glomerular and tubular impairment and/or injury, such as sodium transport, renin-angiotensin-aldosterone system, and sympathetic activity, which regulate kidney function. As glomeruli constitute 95 % of the renal cortical volume, in the absence of an apparent inducible glomerular hypertrophy at this postnatal phase, renal cortical volume is considered to be indicative of nephron number.³⁴

Albumin levels, N-acetyl-B-D glucosaminidase (NAG) activity, and cathepsin B activity in infants born preterm and with IUGR at a corrected age of 30–40 days were assessed, and values were compared to the data obtained in a population of term, healthy infants. Specifically, urinary protein excretion may be related to both glomerular and tubular functions, whereas albuminuria is a marker of glomerular permeability. NAG is an early, sensitive, persistent, and robust marker of proximal tubule injury and/or dysfunction.³⁵ Total renal volume and cortical volume were re-established and estimated using 3D ultrasound technology combined with computer-assisted analysis of virtual organs, a highly reproducible and accurate technique for the assessment of organ volumes.^{36,37}

All biochemical parameters tested in newborn infants with IUGR were rather high, whereas a significant increase in cathepsin B activity, proteinuria and, to a lower extent, albuminuria, were observed in preterm newborn infants. Cathepsin B activity showed a significant, strong, and reverse correlation with all substitute markers of nephron number, in addition to a strong and positive correlation with albuminuria.^{36,37}

Total renal volume and cortical volume were significantly lower in newborn infants with IUGR and PB than in control newborn infants. Also, proteinuria and albuminuria and NAG and cathepsin B activity were reversely associated

with all indirect markers of nephron number, such as gestational age, birth weight, total renal volume, and cortical volume.³⁷

The lower number of nephrons observed in LBW infants was associated with tubular injury and/or impairment that may coexist with glomerular permeability dysfunction. Recent data indicate that, following utero-placental insufficiency, the kidneys of rats with IUGR showed an alteration in the expression of genes involved in tubular development and function, both at birth and in the early postnatal period.³⁸

These data demonstrate that both IUGR and prematurity alone can modulate nephrogenesis and kidney function, and, if occurring simultaneously, their effects tend to be cumulative.

RECOMMENDATIONS FOR THE PREVENTION OF PRECONCEPTION KIDNEY INJURY

The transgenerational effects of developmental programming suggest that early care aimed at reducing the risk of long-term disease will result in a greater benefit for the subject and subsequent generations.

The preconception stage is a critical period for the development of adequate interventions to ensure both maternal and paternal health and thus prevent the potential onset of NCDs in adult life:

1. Implementation of comprehensive, preconception programs for general and specialty health care, and sex education for girls in primary and secondary school because these are the most critical stages in life.
2. Preconception guidance in relation to diet modification, weight control, physical exercise, and lifestyle choices to optimize the health of the mother-to-be and the baby's course.
3. Identification and management of diseases and their complications, including pre-existing diabetes, renal failure, hypertension, anemia, and infections, which may affect maternal, fetal, and neonatal health.
4. Implementation of routine preconception care, immediate postpartum care after each delivery or miscarriage, and interconception care.
5. Facilities and governments should implement non-medical health control measures. Regarding poverty-related risk factors, some measures may include a reduction in adolescent pregnancy, access to comprehensive sex education for children and adolescents, warranted access to family

planning, pregnancy spacing, and violence prevention.

These recommendations highlight the need for an early intervention targeted at reducing LBW, SGA babies, prematurity, and a low nephron number at birth in order to prevent CKD and NCDs throughout the course of life thanks to the coordinated intervention of obstetricians, neonatologists, nephrologists, and family physicians.^{11,22,39}

A new proposal is a preventive approach, starting in the perinatal period of preterm and LBW newborn infants based on pluripotent renal stem cell induction to generate new nephrons after birth, and thus improve kidney function and prevent the onset of CKD and end-stage renal disease during the course of life.¹¹

CONCLUSIONS

Fetal kidney development programming has an impact on NCDs through the mediating effect of IUGR, LBW, and prematurity. Most maternal factors with an effect on the infant's LBW and prematurity do not exist in isolation. Their effects on kidney development are very relevant for women in developing countries, where the prevalence of infants with a LBW, born SGA, and PB is high.

The recommendations presented here are consistent with the Sustainable Development Goals proposed by the United Nations, so that reducing poverty, improving food safety, reducing adolescent pregnancy, empowering and educating girls and women, reducing maternal infections, and controlling chronic diseases that may reduce the risk for LBW, SGA, PB, preeclampsia, gestational diabetes, and maternal and child obesity may have a positive impact on the renal health of future generations. ■

Acknowledgments

I would like to thank Adriana Iturzaeta, M.D., for her invaluable help with the bibliographic search and manuscript review.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs, 2013–2020. [Accessed on: April 6th, 2020]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>
2. World Health Organization. Sustainable Development Goals 2015. [Accessed on: March 4th, 2020]. Available at: <http://sustainabledevelopment.un.org>
3. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang C, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(2):248-61.

4. Abi Khalil C, Travert F, Fetita S, Rouzet F, et al. Fetal exposure to maternal type 1 diabetes is associated with renal dysfunction at adult age. *Diabetes*. 2010; 59(10):2631-6.
5. Lee YQ, Collins CE, Gordon A, Rae KM, et al. The relationship between maternal nutrition during pregnancy and offspring kidney structure and function in humans: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018; 10(2):241.
6. Dorey EM, Pantaleon M, Weir KA, Moritz KM. Adverse prenatal environment and kidney development: implications for programming of adult disease. *Reproduction*. 2014; 147(6):R189-98.
7. Vieux R, Fresson J, Guillemin F, Hascoet J. Perinatal drug exposure and renal function in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011; 96(4):F290-5.
8. Tzur S, Rosset S, Shemer R, Yudkovsky G, et al. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. *Hum Genet*. 2010; 128(3):345-50.
9. Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, et al. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(9):2557-64.
10. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent A, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(7):1365-74.
11. Fanos V, Gerosa C, Loddo C, Faa G. State of the art on kidney development: How nephron endowment at birth can shape our susceptibility to renal dysfunction later in life. *Am J Perinatol*. 2019; 36(S 02):S33-6.
12. Luyckx V, Brenner B. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes—a global concern. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11(3):135-49.
13. Ingelfinger JR, Nuyt A-M. Impact of fetal programming, birth weight, and infant feeding on later hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14(6):365-71.
14. Hughson M, Farris A 3rd, Douglas-Denton R, Hoy W, et al. Glomerular number and size in autopsy kidneys: The relationship to birth weight. *Kidney Int*. 2003; 63(6):2113-22.
15. Puelles V, Hoy W, Hughson M, Diouf B, et al. Glomerular number and size variability and risk for kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011; 20(1):7-15.
16. Brenner BM, García DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens*. 1988; 1(4 Pt 1):335-47.
17. Charlton JR, Springsteen CH, Carmody JB. Nephron number and its determinants in early life: a primer. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29(12):2299-308.
18. Schreuder MF. Safety in glomerular numbers. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(10):1881-7.
19. Paquette K, Fernandes RO, Xie LF, Cloutier A, et al. Kidney size, renal function, angiotensin peptides, and blood pressure in young adults born preterm. *Hypertension*. 2018; 72(4):918-28.
20. Ingelfinger JR, Woods LL. Perinatal programming, renal development, and adult renal function. *Am J Hypertens*. 2002; 15(2 Pt 2):46S-9.
21. Hoy WE, Bertram JF, Douglas-Denton R, Zimanyi M, et al. Nephron number, glomerular volume, renal disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008; 17(3):258-65.
22. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron*. 2017; 136(1):3-49.
23. Myrie SB, McKnight LL, Van Vliet BN, Bertolo RF. Low birth weight is associated with reduced nephron number and increased blood pressure in adulthood in a novel spontaneous intrauterine growth-restricted model in Yucatan miniature swine. *Neonatology*. 2011; 100(4):380-6.
24. Boubred F, Laurent D, Buffat C, Tsimaratos M, et al. The magnitude of nephron number reduction mediates intrauterine growth-restriction-induced long term chronic renal disease in the rat. A comparative study in two experimental models. *J Transl Med*. 2016; 14(1):331.
25. Kett M, Denton K. Renal programming: cause for concern? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011; 300(4):R791-803.
26. Doan T, Briffa J, Phillips A, Leemaqz S, et al. Epigenetic mechanisms involved in intrauterine growth restriction and aberrant kidney development and function. *J Dev Orig Health Dis*. 2020; 1-11.
27. Merlet-Bénichou C, Vilar J, Lelièvre-Pégorier M, Gilbert T. Role of retinoids in renal development: pathophysiological implication. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999; 8(1):39-43.
28. Wlodek M, Mibus A, Tan A, Siebel A, et al. Normal lactational environment restores nephron endowment and prevents hypertension after placental restriction in the rat. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(6):1688-96.
29. Baldelomar EJ, Charlton JR, Beeman SC, Hann BD, et al. Phenotyping by magnetic resonance imaging nondestructively measures glomerular number and volume distribution in mice with and without nephron reduction. *Kidney Int*. 2016; 89(2):498-505.
30. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest*. 2006; 116(2):288-96.
31. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease developing renal risk scores. *Kidney Int*. 2006; 70(10):1694-705.
32. Tsuboi N, Kanzaki G, Koike K, Kawamura T, et al. Clinicopathological assessment of the nephron number. *Clin Kidney J*. 2014; 7(2):107-14.
33. Aisa MC, Cappuccini B, Barbati A, Orlacchio A, et al. Biochemical parameters of renal impairment/injury and surrogate markers of nephron number in intrauterine growth-restricted and preterm neonates at 30-40 days of postnatal corrected age. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31(12):2277-87.
34. Cappuccini B, Torlone E, Ferri C, Arnone S, et al. Renal echo-3D and microalbuminuria in children of diabetic mothers: a preliminary study. *J Dev Orig Health Dis*. 2013; 4(4):285-9.
35. Skálová S. The diagnostic role of urinary N-acetyl-B-D glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2005; 48(2):75-80.
36. Rousian M, Verwoerd-Dikkeboom CM, Koning AH, Hop WC, et al. Early pregnancy volume measurements: validation of ultrasound techniques and new perspectives. *BJOG*. 2009; 116(2):278-85.
37. Brennan S, Schneider M, Watson D, Kandasamy Y, et al. The renal parenchyma-evaluation of a novel ultrasound measurement to assess fetal renal development: protocol for an observational longitudinal study. *BMJ Open*. 2017; 7(12):e019369.
38. Nusken E, Spencer L, Wohlfarth M, Lippach G, et al. Whole-transcript expression analysis identifies new candidate

genes involved in renal tubular programming after utero-placental insufficiency in rats. *J Dev Orig Health Dis*. 2015; 6(Suppl 2):S140.

39. Lurbe E, Wühl E. Hypertension in children and adolescent: New perspectives. New York: Springer; 2019.

Carcinoma colorrectal en niños y adolescentes

Colorectal carcinoma in children and adolescents

Dra. Marina D. Mathey^a, Dra. Carla L. Pennella^a y Dr. Pedro Zubizarreta^a

RESUMEN

Si bien el carcinoma colorrectal (CCR) es la tercera enfermedad oncológica más frecuente en adultos, solo el 1-4 % ocurre en menores de 25-30 años. Su presentación suele confundirse con otras patologías, lo cual lleva a significativas demoras diagnósticas. Dada su baja incidencia, pocos pediatras se enfrentarán con algún caso a lo largo de su carrera. Sin embargo, existen en la niñez múltiples síndromes hereditarios que predisponen al CCR.

El objetivo de esta revisión es brindar una actualización sobre los síndromes predisponentes al CCR. Se revisarán las indicaciones de tamizaje, dado que el diagnóstico precoz en estadios localizados es el principal factor pronóstico. Además, se fortalecerán las herramientas de consejería genética para el paciente y su familia. A su vez, se discutirán las manifestaciones clínicas e histológicas y los factores pronósticos propios del CCR en la población pediátrica. Si bien las guías de tratamiento se extrapolan de la experiencia en adultos, se resumirán los lineamientos terapéuticos.

Palabras clave: neoplasias colorrectales, niño, adolescente.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e487>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e487>

Cómo citar: Mathey MD, Pennella CL, Zubizarreta P. Carcinoma colorrectal en niños y adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e487-e498.

a. Servicio de Hematología y Oncología, 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: 23-12-2020
Aceptado: 22-4-2021

INTRODUCCIÓN

El carcinoma colorrectal (CCR) es la tercera enfermedad oncológica más frecuente en adultos, precedida del carcinoma pulmonar y del de mama. Solo el 1-4 % de los CCR ocurre en pacientes menores de 25-30 años.¹ En pediatría forma parte de los tumores raros y se encuentra clasificado dentro del Grupo XI de la Clasificación Internacional de Cáncer Pediátrico (ICCC, por su sigla en inglés): otras neoplasias epiteliales y melanomas malignos.

La tasa anual de incidencia según los datos del *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) es de 0,12/1 000 000 en la población entre 0 y 14 años, y se incrementa a 1,78/1 000 000 entre los 15 y 19 años (*Figura 1*).^{2,3} Sin embargo, es la enfermedad primaria maligna gastrointestinal más común, luego de los tumores hepáticos.⁴

CARCINOGÉNESIS Y SÍNDROMES HEREDITARIOS PREDISONENTES

El CCR surge de la combinación de tres mecanismos de carcinogénesis:⁵

- **Inestabilidad cromosómica:** la mutación inactivadora del gen supresor de tumores *adenomatous polyposis* (*APC*) es el evento inicial que conlleva la desregulación en la homeostasis de la E-cadherina, con activación de protooncogenes (*c-Myc* y *KRAS*) e inactivación de genes supresores de tumores (*p53*). Este mecanismo está presente en el 65-70 % de los tumores esporádicos y en la poliposis adenomatosa familiar.^{5,6}
- **Inestabilidad de microsatélites (MSI, por su sigla en inglés):** se debe a la mutación germinal de un alelo de los genes de apareamiento erróneo (*MMR*, por su sigla en inglés), seguida por la inactivación somática del otro. Estas mutaciones implican cambios de longitud por inserciones o deleciones de nucleótidos en secuencias repetidas e inestables del ADN, denominadas microsatélites. Para su estudio se utilizan 5 microsatélites marcadores estándares de referencia. Se denomina MSI de alta frecuencia (MSI-H, por su sigla en inglés) cuando dos o más

de estos marcadores muestran cambios en su longitud, y es característica del síndrome de Lynch.⁵

- **Fenotipo de islas de metilación CpG:** está dado por la hipermetilación y el silenciamiento de genes supresores de tumores (*MGMT* y *MLH1*). Se asocia a mutaciones del gen *BRAF* y es exclusivo del 15 % de los CCR esporádicos donde el silenciamiento transcripcional secundario a la metilación aberrante del gen *MMR hMLH1* genera MSI-H.⁵

En pediatría, el 10-30 % de los casos tienen historia familiar de CCR, todos asociados a síndromes genéticos predisponentes.^{1,7} Se pueden ordenar en tres grupos:

- **CCR asociado a poliposis:**
 - Poliposis adenomatosa familiar (FAP).
 - Síndrome de poliposis asociado a *MUTYH* (MAP).
 - Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ).
 - Síndrome de poliposis juvenil (PJS).
 - Síndrome de poliposis hiperplásica juvenil.
- **CCR hereditario no asociado a poliposis:**
 - Síndrome de Lynch o carcinoma colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC).
 - Deficiencia constitucional de los genes *MMR* (CMMR-D).

- **Adenocarcinoma resultado de transformación maligna de la enfermedad inflamatoria intestinal**

Es fundamental, para la pesquisa, una historia clínica completa con detallados antecedentes familiares que incluyan la identificación de todo tipo de cáncer, la edad de inicio, las características fenotípicas que puedan estar relacionadas y la documentación de hallazgos histopatológicos.⁸ En la *Tabla 1* se resumen los criterios diagnósticos e indicaciones de tamizaje de los síndromes predisponentes más frecuentes.

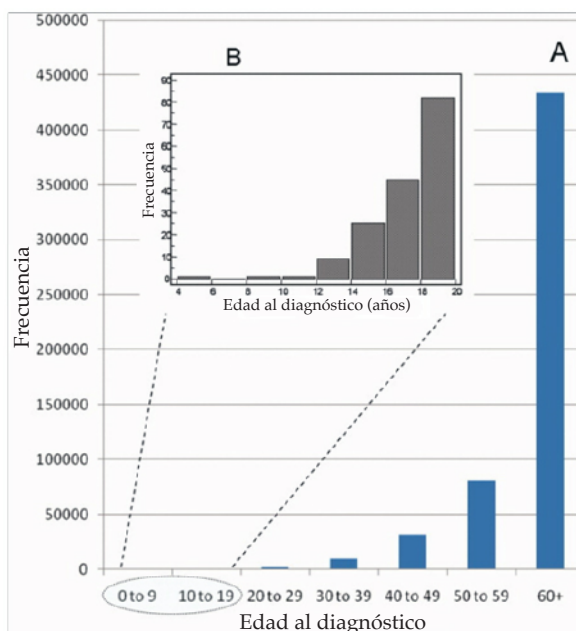
A. Poliposis adenomatosa familiar (FAP)

Su incidencia es de 1/7000 individuos.⁹ De herencia autosómica dominante, es causada por la mutación inactivadora del gen supresor de tumores *APC*. El 15-20 % de los casos son *de novo*, por mutaciones adquiridas en dicho gen.⁹⁻¹²

Se caracteriza clínicamente por la presencia de cientos de adenomas colónicos en la preadolescencia con degeneración maligna a los 40-50 años. Presentan, además, adenomas periampulares o ampulares duodenales.^{11,12}

Dada la alta penetrancia, los pacientes tienen un riesgo del 100 % de desarrollar CCR a edades tempranas y un riesgo acumulativo de adenocarcinoma duodenal del 10 % a los 60

FIGURA 1. Histograma que muestra la distribución por edad en (A) 550 622 pacientes con CCR diagnosticados entre 1973 y 2005, y en (B) 159 niños y adolescentes diagnosticados durante el mismo período



Adaptado de Sultan I, et al.³

años.^{11,13} La FAP se asocia con menos frecuencia a otras enfermedades malignas extracolónicas, como el carcinoma tiroideo y el hepatoblastoma. Como manifestaciones clínicas no malignas extraintestinales, se describen la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE), la demora en la erupción dentaria, el osteoma mandibular y múltiples tumores fibroides y/o desmoides.¹⁰⁻¹²

Existe una forma de presentación atenuada con menor cantidad de pólipos (20-100 adenomas, sobre todo en el colon derecho) y aparición de CCR a edades más tardías, denominada poliposis adenomatosa familiar atenuada (AFAP, por su sigla en inglés).^{9,11}

Dentro de la población pediátrica con CCR, el 10 % se asocia a mutaciones del gen *APC*. Se presentan en forma localizada, en su mayoría en colon sigmoide o recto. La sobrevida global (SG) a 5 años es de 59 % (± 12), significativamente mejor que la del resto del grupo pediátrico ($p = 0,085$).³

Los pacientes con mutaciones del gen *APC* y los familiares de primer grado requieren tamizaje con videoendoscopia digestiva alta (VEDA), videocolonoscopia (VCC) y cápsula endoscópica desde los 10-14 años. Se recomienda la colectomía total entre los 15 y los 18 años, incluso para los pacientes asintomáticos, a fin de evitar el desarrollo de CCR.¹¹⁻¹⁶ Luego de la colectomía se debe continuar con controles endoscópicos anuales dado el riesgo de desarrollar manifestaciones extracolónicas. En los pacientes con AFAP, el estudio endoscópico se indica desde los 18-20 años. La colectomía profiláctica no estaría indicada.¹⁶

Dado el patrón de herencia, el 50 % de los familiares de primer grado presentarán la misma alteración.¹⁰

B. Síndrome de poliposis asociado a *MUTYH* (MAP)

De herencia autosómica recesiva, es causado por la mutación germinal bialélica del gen

TABLA 1. Síndromes hereditarios predisponentes, criterios diagnósticos y recomendaciones de tamizaje

Síndrome hereditario (riesgo de CCR)	Criterios diagnósticos clínicos	Tamizaje y profilaxis
FAP (100 %)	Ante ausencia de diagnóstico molecular, sospechar: <ul style="list-style-type: none"> • AP si >100 pólipos adenomatosos en la 2.^{da}-3.^{ra} década de vida. • AFAP si <100 pólipos adenomatosos de inicio entre 4.^{ta}-5.^{ta} década de vida. 	<ul style="list-style-type: none"> • FAP: familiares de 1.^{er} grado: VEDA y VCC desde los 10-14 años. Colectomía total entre los 15-18 años. • AFAP: VEDA y VCC desde los 18-20 años. Colectomía profiláctica: no estaría indicada.
PJS (39 %)	Uno de: <ul style="list-style-type: none"> • > 2 pólipos hamartomatosos de tipo PJS. • Cualquier cantidad de pólipos hamartomatosos de tipo PJS e historia familiar de PJS. • Alteraciones pigmentarias características e historia familiar de PJS. • Cualquier cantidad de pólipos hamartomatosos tipo-PJS con alteraciones pigmentarias características. 	VEDA, VCC y cápsula endoscópica desde los 8 años: <ul style="list-style-type: none"> • Si hay hallazgos positivos, repetir cada 3 años. • Si es normal, controles desde los 18 años cada 3 años. Desde los 25-30 años: mamografía, PAP y controles ginecológicos periódicos; en los varones, control clínico y ecográfico testicular.
JPS (38 %)	Al menos uno de: <ul style="list-style-type: none"> • > 5 pólipos juveniles del colorrecto. • Múltiples pólipos juveniles en el tracto digestivo. • Cualquier cantidad de pólipos juveniles e historia familiar de pólipos juveniles. 	VEDA y VCC desde los 15 años cada 3 años. Colectomía profiláctica: poliposis no manejada por endoscopia, sangrado o diarrea grave, pólipos juveniles con displasia e historia familiar de CCR.
SL (80 %)	Criterios de Ámsterdam II <ul style="list-style-type: none"> • > 3 familiares con cáncer asociado a HNPCC. Más todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Entre ellos, un familiar de primer grado. • Dos generaciones sucesivas afectadas. • En uno de ellos, CCR antes de los 50 años. • Exclusión de FAP. 	VCC a partir de los 18-20 años, cada 1-2 años.

CCR: carcinoma colorrectal. FAP: poliposis adenomatosa familiar. AFAP: poliposis adenomatosa familiar atenuada.

PJS: síndrome de Peutz-Jeghers. JPS: Síndrome de poliposis juvenil. SL: síndrome de Lynch. VEDA,

VCC: videoendoscopia digestiva alta, videocolonoscopia. HNPCC: carcinoma colorrectal hereditario no polipósico.

MUTYH, que codifica para un sistema de reparación del ADN.

Se caracteriza por un fenotipo leve de poliposis (<100 adenomas colorrectales al diagnóstico) y riesgo aumentado (93 veces) de CCR. Con presentación tardía, la edad media de diagnóstico de poliposis es en la adultez. El 58 % de los pacientes presentarán CCR.^{12,14,16,17}

En los pacientes con más de 100 adenomas colónicos se deben investigar mutaciones del gen *APC*. De dar resultado negativo, se debe continuar con el estudio del gen *MUTYH*. Si no se detectan estas mutaciones, se recomienda continuar con el estudio de los genes *POLE* y *POLD1*.¹⁶

Se recomienda realizar VCC desde los 18-20 años, cada 2 años.^{9,12,14,17}

C. Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS)

La incidencia es de 1/250 000 individuos. De herencia autosómica dominante, es causado por la mutación germinal del gen supresor de tumores *STK11/LKB1*. El 45 % no tiene historia familiar.^{16,18}

Se caracteriza fenotípicamente por hiperpigmentaciones periorales y en los dedos, poliposis hamartomatosas en el tracto gastrointestinal, tumores en el intestino delgado y el páncreas, CCR y tumor de los cordones sexuales. Los pacientes con PJS tienen un riesgo relativo del 15,2 % de desarrollar algún tipo de cáncer y del 39 % de desarrollar CCR a cualquier edad.^{12,19}

Se recomienda tamizaje con VEDA, VCC y cápsula endoscópica a los 8 años. Ante hallazgos positivos, repetir cada 3 años; si no, continuar con controles desde los 18 años cada 3 años. Desde los 25-30 años deben realizarse mamografía, PAP y controles ginecológicos periódicos; en los varones, se realiza control clínico y ecográfico testicular.^{12,16,18}

D. Síndrome de poliposis juvenil (JPS)

La incidencia es de 1/100 000-160 000 individuos.²⁰ De herencia autosómica dominante con grado variable de penetrancia, es causado por una mutación germinal inactivadora de los genes *SMAD4*, *BMPR1A* y *ENG*. Estos genes forman parte del factor de crecimiento transformante-β (TGF-β, por su sigla en inglés), un supresor tumoral. Hay historia familiar de pólipos hamartomatosos ("pólipos juveniles") en el 20-50 % de los pacientes.¹⁴

Desde el punto de vista clínico, puede ser desde asintomático hasta presentarse

con obstrucción, invaginación o sangrado gastrointestinal agudo. Las manifestaciones extragastrointestinales incluyen defectos congénitos, como malformaciones de la línea media o cardíacas, anomalías craneofaciales y polidactilia.²⁰

La edad media de presentación de CCR es de 34 años (rango: 15-39 años), y el riesgo acumulativo de CCR es del 38 % a lo largo de la vida.^{14,16}

Se recomienda realizar VEDA, VCC desde los 15 años cada 3 años.^{12,16} La cirugía profiláctica se considera en pacientes con pólipos colorrectales con difícil manejo endoscópico (>50-100 pólipos), sangrado grave o diarrea, presencia de pólipos juveniles con displasia, o historia familiar de CCR.^{12,20}

E. Síndrome de Lynch (SL) o carcinoma colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC)

De herencia autosómica dominante, se origina por mutaciones monoalélicas en alguno de los 4 genes *MMR*: *MLH-1*, *MSH-2*, *PMS-2* y *MSH-6*. La patogénesis de este síndrome se asocia a la acumulación de errores de secuenciación durante la replicación del ADN con la subsiguiente inestabilidad en los MSI.

Los pacientes presentan predisposición al CCR (el 80 % lo desarrollarán a lo largo de su vida) y al carcinoma endometrial (40 %), entre otros tumores.⁴ Sin embargo, no se asocia a riesgo aumentado de enfermedades malignas en edad pediátrica.²¹

Los criterios diagnósticos clínicos (Criterios de Ámsterdam II) se detallan en la *Tabla 1*.

Es responsable del 1-5 % de los CCR con una edad media de presentación de 45 años.¹⁴ En general, se presenta en estadios localizados (el 78-95 % en estadios I y II), el 50-60 % en colon derecho, y tiene un pronóstico más favorable. Presenta mayor incidencia de tumores sincrónicos (CCR dentro de los 6 meses de la cirugía del tumor primario) y metacrónicos (CCR luego de los 6 meses de la cirugía del primario).

Todos los pacientes menores de 45 años con diagnóstico de CCR, según los criterios de Bethesda desarrollados por el National Cancer Institute,²² tienen indicación de búsqueda de MSI.

En los pacientes con SL se recomienda realizar VCC desde los 18-20 años, cada uno o dos años.^{23,24}

Cuando la MSI asocia CCR con tumores de SNC, se denomina síndrome de Turcot.⁷

F. Síndrome de deficiencia constitucional de MMR (CMMRD)

Se debe a la mutación germinal bialélica de uno de los cuatro genes *MMR* y da un fenotipo diferente al SL: alto riesgo de desarrollar enfermedades oncológicas (hematológicas, del SNC e intestinales) en las primeras dos décadas de la vida, múltiples pólipos adenomatosos (10-50) y signos de neurofibromatosis de tipo 1, como manchas de color café con leche en la piel.²⁵ La mortalidad es casi del 100 % a los 35 años.²⁶

Se recomienda el inicio del cribado con VEDA, VCC anual desde los 3-5 años de vida y, una vez identificados los pólipos, repetir cada 6 meses. La endoscopia alta con videocápsula se puede postergar hasta los 8 años.^{25,27,28} Dentro del tamizaje del resto de las patologías oncológicas, se recomienda realizar ecografía cerebral al nacimiento y luego resonancia magnética nuclear cada 6 meses; laboratorio con hemograma, eritrosedimentación y LDH cada 4 meses; y ecografía ginecológica y urinaria anual en la edad adulta.²⁷

Ante el diagnóstico de CMMRD, se debe realizar el tamizaje familiar de mutaciones de los genes *MMR*.²⁹ Los hermanos tienen el 25 % de probabilidades de presentar CMMRD y el 50 %, de tener SL.

G. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

A menor edad de diagnóstico de EII (<25 años), mayor es el riesgo de desarrollar CCR. Los niños con diagnóstico desde hace más de 5 años de colitis ulcerosa, tienen 19 veces mayor riesgo que la población general.³⁰

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

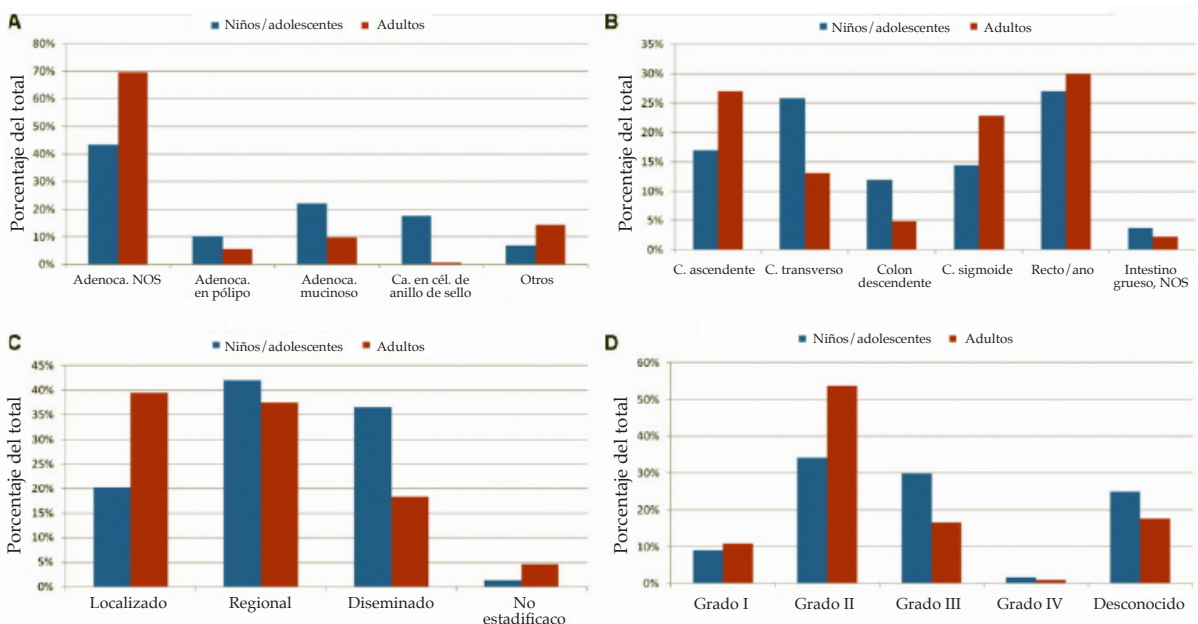
El CCR en pediatría tiene características epidemiológicas, presentación clínica e histológica que difieren de la población general (*Figura 2*).³

En los adultos se encuentran identificados los factores predisponentes (edad, abuso de alcohol, tabaquismo, obesidad, dieta hipercalórica, consumo de carnes rojas y sedentarismo), que no aplican en pediatría.³¹

En pediatría, existe una predominancia en el sexo masculino (62 %), a diferencia de los adultos, donde la distribución por sexo es equivalente.^{3,32}

La forma de presentación se relaciona con el sitio del tumor primario. Los tumores que se desarrollan en el ciego y el colon ascendente (colon derecho) suelen ser masas grandes, y se asocian con anemia crónica y síntomas tardíos. Los tumores en el recto y el sigmoides (colon izquierdo) se vinculan a cambios del hábito

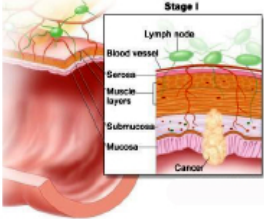
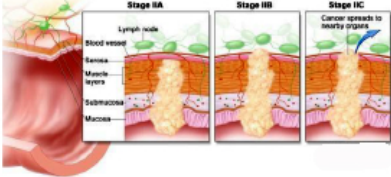
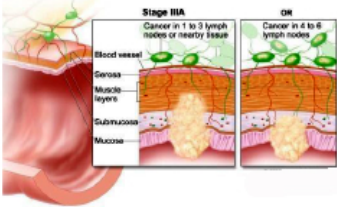
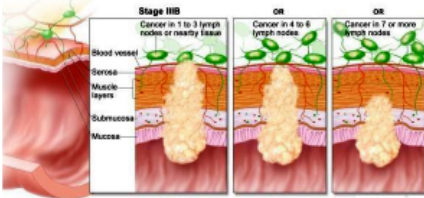
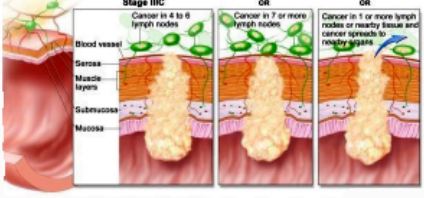
FIGURA 2. Histogramas que comparan las frecuencias relativas de niños, adolescentes y adultos según (A) subtipo histológico, (B) sitio tumoral, (C) estadio de enfermedad y (D) grado histológico



Adenoca: adenocarcinoma. NOS: no clasificado de otra forma. Ca: carcinoma. Cél.: células. C: colon.

Adaptado de Sultan I, et al.³

TABLA 2. Estadificación según American Joint Committee on Cancer. 7.^{ma} ed. (TNM y estadios Dukes) y sobrevida global

Estadio	TNM	Dukes	SG
	Tis N0 M0	--	
I	 <p>Stage I Lymph node Blood vessel Serosa Muscle layers Submucosa Mucosa Cancer</p> <p>T1 N0 M0 (submucosa) T2 N0 M0 (muscular propia)</p>	A	90-95 %
II	 <p>Stage IIA: T3 N0 M0 (invade a través de la muscular propia) Stage IIB: T4a N0 M0 (peritoneo visceral) Stage IIC: T4b N0 M0 (contacta otros órganos o estructuras)</p>	B1 B2	75-80 % 60 %
III	 <p>Stage IIIA: T1/T2 N1/N1c* M0 IIIA: T1 N2a** M0</p>	C1 C2	25-30 %
	 <p>IIIB: T3/T4a N1/N1c* M0 IIIB: T2/T3 N2a** M0 T1/T2 N2b*** M0</p>	C1 C2	25-30 %
	 <p>IIIC: T4a N2a M0 T3/T4a N2a M0 T4b N1/N2 M0</p>	C2	25-30 %
IV	<p>IVA: Cualquier T Cualquier N M1a**** IVB: Cualquier T Cualquier N M1b*****</p>	D	<1 %

* N1a: un solo ganglio regional, N1b: 2-3 ganglios regionales, N1c: depósitos tumorales en subserosa, mesenterio o tejido pericólico o perirrectal no peritonizado sin compromiso ganglionar regional.

** 4-6 ganglios regionales.

*** 7 o más ganglios regionales.

**** Compromiso confinado a un solo órgano o ganglios a distancia.

***** Compromiso de más de un órgano/sitio o peritoneo.

SG: sobrevida global, AJCC: American Joint Committee on Cancer.

Adaptado de Jessup JM, et al.⁴²

catártico, disquecia, hematoquecia y anemia.³³ En pediatría, casi el 80 % se presenta con anemia ferropénica, que es el síntoma más frecuente, seguido por dolor abdominal y pérdida de peso. Un tercio presenta alteración del hábito catártico y hematoquecia. En casos avanzados puede haber obstrucción intestinal y perforación, que se asocian a mal pronóstico. La clínica de abdomen agudo es más común en pediatría (>20 %).^{1,34}

Por la infrecuencia de la patología, estos síntomas suelen interpretarse como otras dolencias y el promedio de la demora diagnóstica desde el inicio de los síntomas suele ser de 3 meses, en comparación con un mes para los pacientes mayores de 20 años.^{1,32,35,36} Se ha hipotetizado que dicha demora explicaría, en parte, la presentación en estadios más avanzados.³⁶⁻³⁸

El CCR se clasifica según los siguientes patrones y grados histológicos (frecuencia en pediatría según datos de SEER):³

- Patrones histológicos
 - Adenocarcinoma no especificado (NOS por sus siglas en inglés) (43 %).
 - Adenocarcinoma mucinoso (22 %).
 - Carcinoma en células en anillo de sello (18 %).
 - Otros (17 %).
- Grado de diferenciación
 - Grado I: bien diferenciados (9 %).
 - Grado II: moderadamente diferenciados (34 %).

- Grado III: pobremente diferenciados (30 %).
- Grado IV: indiferenciados; anaplásicos (2 %).
- Desconocido (25 %).

Las lesiones de bajo grado (I-II) que no tienen invasión angiolinfática y con márgenes de resección adecuados son clasificadas histológicamente como favorables.³⁵

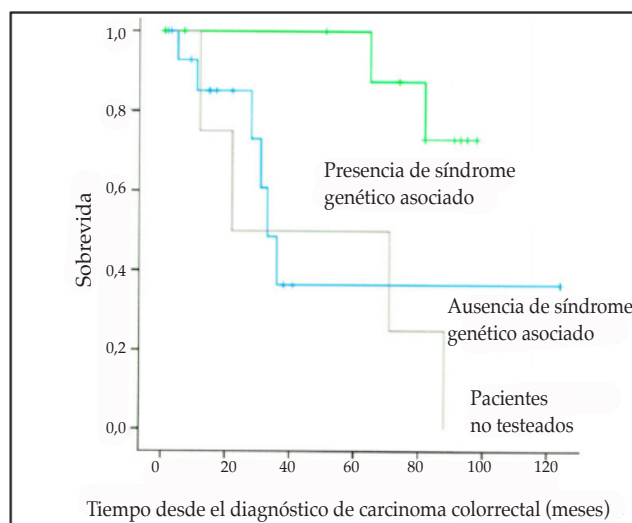
Los pacientes pediátricos tienen mayor incidencia de patrón mucinoso y en células en anillo de sello, además de pobremente diferenciados o indiferenciados.^{3,34} En pediatría, dada la rareza de la patología, la histología no ha demostrado valor pronóstico.³⁵

ESTADIFICACIÓN

Solo el 19 % de los niños y adolescentes presenta enfermedad localizada, con el doble de posibilidades de metástasis a distancia respecto a los adultos.^{1,3} Esta característica limita la posibilidad quirúrgica, principal herramienta curativa.

Las guías de Tumores raros en la edad pediátrica (TREP, por su sigla en italiano) recomiendan la realización de ecografía abdominal, VEDA y VCC como estudios iniciales. Los pacientes con síndromes genéticos predisponentes deben realizarse, además, el estudio con cápsula endoscópica, según indicaciones.³⁹

FIGURA 3. Distribución de sobrevida global a 5 años de 11 pacientes con presencia de síndromes genéticos predisponentes (100 %) y de 15 pacientes sin factores genéticos predisponentes (36,5 %) ($p < 0,001$)



Como estudios de estadificación inicial, se recomiendan tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, y centellograma con Tc99. Las guías TREP recomiendan la utilización de la TC con emisión de positrones.^{31,39,40}

La medición de marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario [CEA, por su sigla en inglés] y antígeno carbohidratado 19.9 [CA 19.9, por su sigla en inglés]) puede ser útiles para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes metastásicos y para el monitoreo de recaída.⁴¹

La guía de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 7.ª edición) provee el sistema más

utilizado de estadificación del CCR combinando el sistema TNM con los estadios pronósticos de Dukes (Tabla 2).⁴² En pediatría, el 18,4 % de los pacientes se presentan como estadio de Dukes B; el 55,3 % como Dukes C y el 26,3 % como Dukes D; ninguno como Dukes A.¹

En los pacientes jóvenes, los sitios metastásicos más frecuentes son el peritoneo (34 %), el hígado (32 %), los pulmones (9 %), los ovarios (7 %) y los huesos (7 %). Este patrón difiere del que se presenta en adultos, en quienes los sitios más habituales de metástasis son el hígado (30-70 %), los pulmones (20-40 %) y los huesos (5-10 %).^{1,32}

Tabla 3. Resumen de recomendaciones terapéuticas

Estadio TNM	Estándar de tratamiento
I SG 90 %	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía amplia con anastomosis
II SG 72-80 %	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía amplia con anastomosis • Quimioterapia adyuvante controversial (basada en 5-FU). - Considerar como factores de riesgo de recurrencia: muestreo ganglionar inadecuado (<12 ganglios), T4-T3, perforación u oclusión, compromiso de peritoneo visceral, márgenes de resección inadecuados, histología pobremente diferenciada. • Oxaliplatino + fluoropirimidinas son tratamiento estándar.
III SG IIIA 60 % IIIB 42 % IIIC 27 %	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía amplia con anastomosis • Quimioterapia neoadyuvante <p>- Oxaliplatino + fluoropirimidinas son el estándar de tratamiento, con preferencia por FOLFOX o regímenes con capecitabina oxaliplatino.</p> <p>Pacientes con > 3 nódulos tienen peor pronóstico.</p>
IV	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento quirúrgico es lo único potencialmente curativo. Se indica para: <ul style="list-style-type: none"> - Resección con anastomosis del primario con intención curativa. - <i>Bypass</i> de zona obstructiva o zona sangrante en casos seleccionados con intenciones paliativas. - Resección en casos seleccionados de lesiones metastásicas hepáticas, pulmonares solitarias u ováricas con intención curativa. • Radioterapia paliativa • Quimioterapia paliativa: 1.ª línea con FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI CAPOX o FUOX, con o sin bevacizumab (no tienen un papel claro).^{47,48,50} • 4. Quimioterapia dirigida para pacientes en los que fracasa la primera línea de tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Cetuximab: no sirve para pacientes con <i>KRAS</i> mutado. - Ziv-aflibercept: anti-VEGF. - Ramucirumab: anticuerpo monoclonal humanizado que se une al VEGF-2. - Panitumumab: anticuerpo humanizado contra EGFR en pacientes <i>KRAS</i>-wild type. - Regorafenib: inhibidor de múltiples tirosina-cinasas, entre las cuales VEGF. - Trifluridina y tipiracil (TAS-102): análogo de timidina. - Pembrolizumab: anticuerpo PD-1 utilizado para pacientes con fenotipo de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) (4 % de los pacientes en estadio IV).^{48,50,51}

SG: supervivencia global, 5-FU: fluorouracilo, MSI: inestabilidad microsatélite (por su sigla en inglés), FOLFOX: leucovorina + fluorouracilo + oxaliplatino, FOLFIRI: leucovorina + fluorouracilo + irinotecán, FOLFOXIRI: leucovorina + fluorouracilo + oxaliplatino + irinotecán, CAPOX: capecitabina + oxaliplatino, FUOX: fluorouracilo + oxaliplatino, anti-VEGF: anti-factor de crecimiento endotelial vascular (por su sigla en inglés), EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico (por su sigla en inglés).

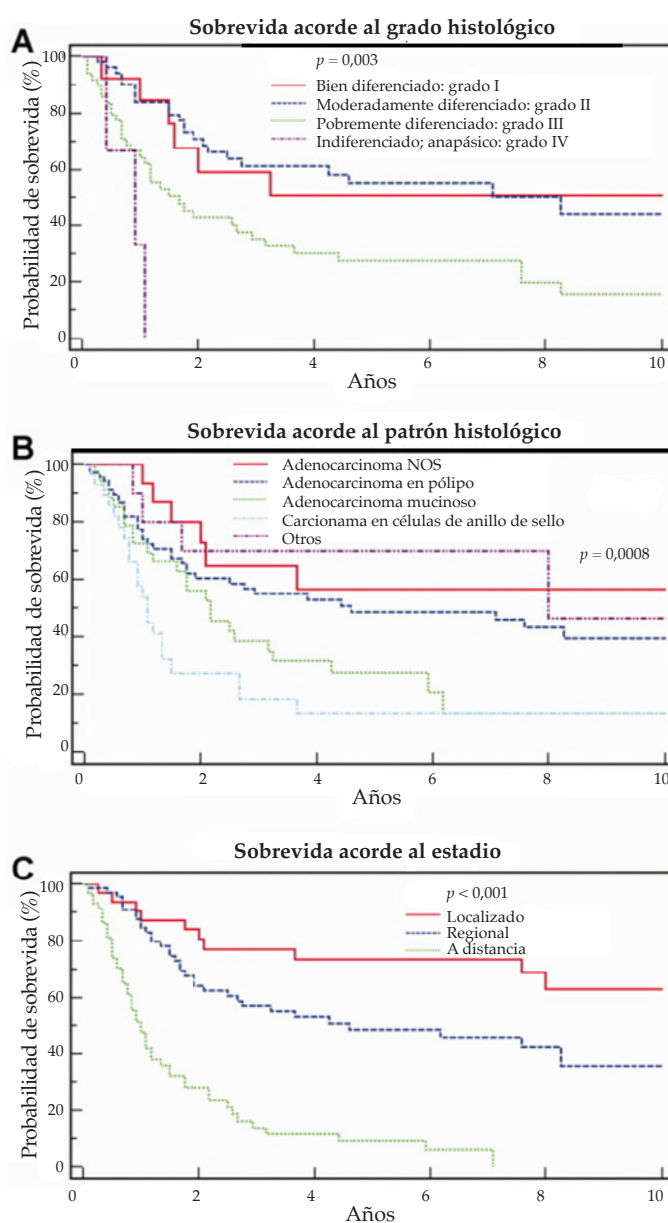
FACTORES PRONÓSTICOS Y SOBREVIDA

Los pacientes con HNPCC tienen mejor pronóstico que aquellos con enfermedad esporádica, independientemente de la estadificación inicial del tumor.⁵ Mork et al.,⁴³ identificaron, en una cohorte de 193 pacientes menores de 35 años, un 35 % de pacientes con síndromes hereditarios predisponentes: los pacientes sin síndromes hereditarios eran más propensos a tener tumores del lado izquierdo,

enfermedad metastásica e histología desfavorable. Weber et al.,⁴⁴ también evidenciaron que los pacientes con síndromes de predisposición (principalmente HNPCC) mostraron una patología menos agresiva con mejor sobrevida (Figura 3).

Los factores pronósticos desfavorables para la población pediátrica son el grado histológico III-IV, la histología mucinosa o en célula en anillo de sello, y el estadio inicial avanzado con invasión

FIGURA 4. Curvas de estimación de sobrevida de Kaplan-Mayer para niños y adolescentes comparadas según (A) grado tumoral, (B) subtipo histológico, y (C) estadio de la enfermedad



NOS: no especificado de otra forma.

Adaptada de Sultan I, et al.³

regional y/o a distancia. En quienes se logra la resección completa, la identificación de invasión tumoral de la serosa y la presencia de ganglios positivos son factores independientes de mal pronóstico (Figura 4).^{1,3}

En pediatría, la SG estimada a 5 y 10 años según los datos de SEER es del 40 % (4,2) y del 31 % (4,4), respectivamente.^{2,3} La sobrevida libre de evento (SLE) a 10 años es del 17,7 % (5,1).³¹ Estos valores difieren de la población adulta, cuya SG a 5 y 10 años es de 60 % (0,1) y 54 % (0,1) respectivamente ($p < 0,001$) (Figura 5).³

La SG a 5 años en estadio M1a es del 20,6 % versus el 7,7 % en los pacientes M1b.^{32,41}

TRATAMIENTO

Las recomendaciones para pediatría son adaptaciones de la experiencia en adultos.³⁹

• Cirugía

La cirugía es el pilar del tratamiento y debe ser radical. Sin la resección quirúrgica completa, la curación no es posible.³⁹ Incluso puede ser curativa en pacientes con metástasis pulmonares o hepáticas reseables. Es necesario resear márgenes ≥ 5 cm de intestino normal para evitar recurrencias en la zona de la anastomosis. Se debe examinar al menos 12 ganglios negativos

para definir la enfermedad como estadio N0.³¹ Se debe explorar la superficie peritoneal incluida la fascia renal y el diafragma. Todos los ganglios peritoneales deberían ser reseados.

En pediatría, raramente el CCR es el diagnóstico de sospecha inicial. En caso de cirugía oncológicamente inadecuada, se indica la reexploración quirúrgica para asegurar los márgenes y el examen linfático necesario.

• Quimioterapia

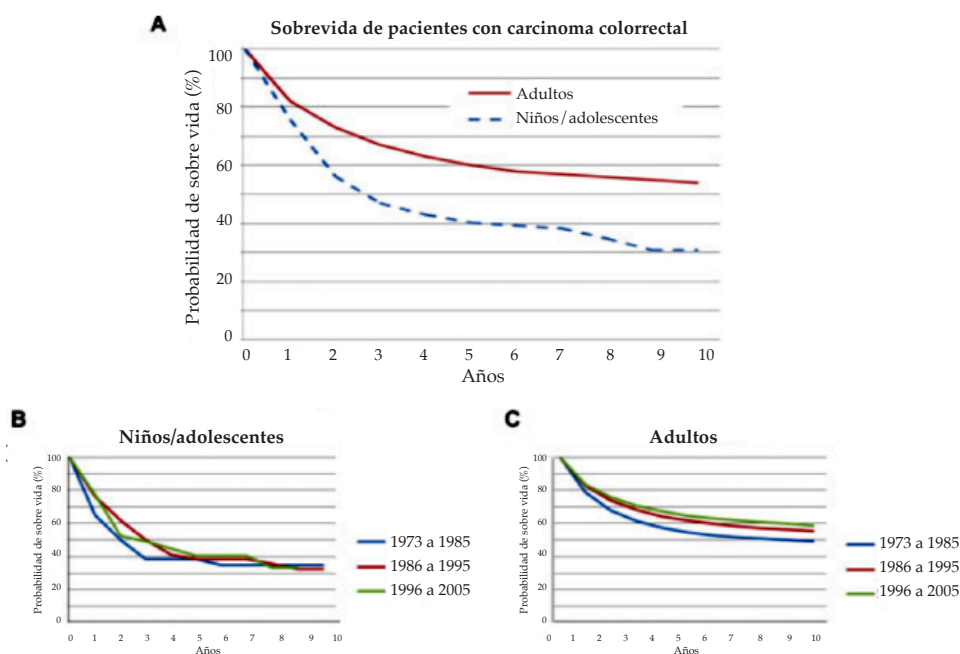
La indicación del tratamiento adyuvante depende del estadio inicial y se siguen las guías para pacientes adultos.³⁹

Los pacientes en estadio I tienen una sobrevida del 90 % a 5 años solo con cirugía y se recomienda observación cercana, sin requerimiento de quimioterapia adyuvante.

En estadio II, el papel de la quimioterapia adyuvante no es claro, y no parecería mejorar la SG en más del 5 %. La mayoría de los pacientes pediátricos y adolescentes con estadio II presentan factores pronósticos desfavorables, por lo que debe considerarse la quimioterapia adyuvante.^{31,45}

En estadios III-IV (compromiso ganglionar y/o metastásico) la quimioterapia tiene un claro beneficio.³⁹ El manejo es controversial. Se realiza quimioterapia basada en 5-fluorouracilo y

FIGURA 5. Gráficos de sobrevida estimada comparando (A) niños, adolescentes y adultos ($p < 0,001$, log-rank test), (B) solo niños y adolescentes, y (C) solo adultos durante 3 períodos



Adaptada de Sultan I, *et al.*³

ácido folínico (5-FU-LV), asociando agentes que demostraron utilidad: capecitabina, oxaliplatino e irinotecán.³¹

● Terapias dirigidas

La terapia dirigida ha demostrado ser beneficiosa para algunos pacientes, principalmente para los estadios avanzados (III-IV). Los agentes terapéuticos más estudiados en CCR son el bevacizumab, el pembrolizumab, el cetuximab, el panitumumab, el bortezomib y el gefitinib.^{31,46-51}

● Radioterapia

El papel de la radioterapia se limita al uso posquirúrgico en pacientes con cáncer rectal, combinada con quimioterapia a base de 5-FU.³⁹ En casos avanzados (estadio T4, perforación local u obstrucción) se puede utilizar en forma preoperatoria para disminuir las probabilidades de recurrencias posquirúrgicas o para permitir procedimientos quirúrgicos menos invasivos.

En la *Tabla 3* se resumen las recomendaciones terapéuticas.

CONCLUSIÓN

En pediatría, el CCR presenta características biológicas propias, que difieren del adulto, y constituye una subentidad específica de tumores raros en niños.

Dada la baja incidencia del CCR en este grupo etario, consideramos fundamental la realización de un trabajo en red con centros especializados de adultos, a fin de lograr un abordaje integral, con tratamientos adecuados en tiempo y forma, bajo la guía de expertos en esta patología.

En el CCR se encuentra una clara asociación con síndromes de predisposición genética familiar al cáncer con manifestaciones que, si bien en su mayoría se presentan en edad adulta, la pesquisa precoz con tamizaje adecuado permite prevenir y tratar oportunamente. A su vez, es importante para el pediatra poder brindar un adecuado consejo genético para el grupo familiar del paciente. ■

REFERENCIAS

- Kaplan M, Isikdogan A, Gumus M, Arslan U, et al. Childhood, adolescents, and young adults (≤ 25 y) colorectal cancer: study of Anatolian Society of Medical Oncology. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 35(2):83-9.
- Brench I, Kaatsch P. Epidemiology. In Schneider D, Brecht I, Olson T, Ferrari A (eds). Rare tumors in children and adolescents. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. Págs.43-61.
- Sultan I, Rodriguez-Galindo C, El-Taani H, Pastore G, et al. Distinct features of colorectal cancer in children and adolescents: a population-based study of 159 cases. *Cancer*. 2010; 116(3):758-65.
- Olson T, Schneider D, Brecht I, Ferrari A. Rare Tumors: A Different Perspective on Oncology. In: Schneider D, Brecht I, Olson T, Ferrari A (eds). Rare tumors in children and adolescents. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. Págs.3-13.
- Gryfe R, Kim H, Hsieh E, Aronson M, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000; 342(2):69-77.
- Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med*. 2016; 13(1):120-35.
- Singer G, Hoellwarth ME. Colorectal carcinomas in children: an institutional experience. *Pediatr Surg Int*. 2012; 28(6):591-5.
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348(10):919-32.
- Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008; 57(5):704-13.
- Septer S, Lawson CE, Anant S, Attard T. Familial adenomatous polyposis in pediatrics: natural history, emerging surveillance and management protocols, chemopreventive strategies, and areas of ongoing debate. *Fam Cancer*. 2016; 15(3):477-85.
- Hyer W, Cohen S, Attard T, Vila-Miravet V, et al. Management of Familial Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents: Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(3):428-41.
- Achatz MI, Porter CC, Brugières L, Druker H, et al. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(13):e107-14.
- Möslein G, Pistorius S, Saeger HD, Schackert HK. Preventive surgery for colon cancer in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Langenbecks Arch Surg*. 2003; 388(1):9-16.
- Bertario L, Signoroni S. Gastrointestinal Cancer Predisposition Syndromes. In: Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A (eds). Rare tumors in children and adolescents. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. Págs.255-62.
- Vitellaro M, Ferrari A, Trencheva K, Sala P, et al. Is laparoscopic surgery an option to support prophylactic colectomy in adolescent patients with Familial Adenomatous Polyposis (FAP)? *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(7):1223-8.
- Guillén-Ponce C, Serrano R, Sánchez-Heras AB, Teulé A, et al. Clinical guideline seom: hereditary colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17(12):962-71.
- Nieuwenhuis MH, Vogt S, Jones N, Nielsen M, et al. Evidence for accelerated colorectal adenoma-carcinoma progression in MUTYH-associated polyposis? *Gut*. 2012; 61(5):734-8.
- Latchford A, Cohen S, Auth M, Scaillon M, et al. Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(3):442-52.
- Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(4):408-15.
- Ishida H, Ishibashi K, Iwama T. Malignant tumors associated with juvenile polyposis syndrome in Japan. *Surg Today*. 2018; 48(3):253-63.

21. Heath JA, Reece JC, Buchanan DD, Casey G, et al. Childhood cancers in families with and without Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2015; 14(4):545-51.
22. Umar A, Boland R, Terdiman J, Syngal S, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96(4):261-8.
23. Vasen H, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC) recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013; 62(6):812-23.
24. Seppälä TT, Pylvänäinen K, Mecklin JP. Uptake of genetic testing by the children of Lynch syndrome variant carriers across three generations. *Eur J Hum Genet*. 2017; 25(11):1237-45.
25. Aronson M, Gallinger S, Cohen Z, Cohen S, et al. Gastrointestinal Findings in the Largest Series of Patients With Hereditary Biallelic Mismatch Repair Deficiency Syndrome: Report from the International Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(2):275-84.
26. Antelo M, Milito D, Rhees J, Roca E, et al. Pitfalls in the diagnosis of biallelic PMS2 mutations. *Fam Cancer*. 2015; 14(3):411-4.
27. Durno C, Aronson M, Tabori U, Malkin D, et al. Oncologic surveillance for subjects with biallelic mismatch repair gene mutations: 10 year follow-up of a kindred. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(4):652-6.
28. Levi Z, Kariv R, Barnes-Kedar I, Goldberg Y, et al. The gastrointestinal manifestation of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: from a single adenoma to polyposis-like phenotype and early onset cancer. *Clin Genet*. 2015; 88(5):474-8.
29. Westdorp H, Kolders S, Hoogerbrugge N, de Vries IJ, et al. Immunotherapy holds the key to cancer treatment and prevention in constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) syndrome. *Cancer Lett*. 2017; 403:159-64.
30. Peneau A, Savoye G, Turck D, Dauchet L, et al. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(10):1647-53.
31. Goldberg J, Furman W. Management of colorectal carcinoma in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 34(Suppl 2):S76-9.
32. Hill D, Furman W, Billups C, Riedley S, et al. Colorectal carcinoma in childhood and adolescence: a clinicopathologic review. *J Clin Oncol*. 2007; 25(36):5808-14.
33. Al-Tonbary Y, Darwish A, El-Hussein A, Fouda A. Adenocarcinoma of the colon in children: case series and mini-review of the literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2013; 6(1):29-33.
34. Kaplan MA, Ozaydin S, Yerlikaya H, Karaagac M, et al. Clinicopathologic and prognostic differences between three different age groups (child / adolescent, young adults, and adults) of colorectal cancer patients: a multicentre study. *Oncol Res Treat*. 2019; 42(10):516-22.
35. Shehata B, Shulman S. Pathology and Differential Diagnosis. In: Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A (eds). Rare tumors in children and adolescents. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2012. Págs.245-54.
36. Chantada G, Perelli V, García Lombardi M, Amaral D, et al. Colorectal carcinoma in children, adolescents, and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27(1):39-41.
37. Karnak I, Ciftci A, Senocak M, Büyükpamukçu N. Colorectal carcinoma in children. *J Pediatr Surg*. 1999; 34(10):1499-504.
38. Lamego C, Torloni H. Colorectal adenocarcinoma in childhood and adolescent. Report of 11 cases and review of the literature. *Pediatr Radiol*. 1989; 19(8):504-8.
39. Indini A, Bisogno G, Cecchetto G, Vitellaro M, et al. Gastrointestinal tract carcinoma in pediatric and adolescent age: the TREP project experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(12):1-8.
40. Kunawudhi A, Sereeborwornthanasak K, Promteangtrong C, Siripongpreeda B, et al. Value of FDG PET / Contrast-Enhanced CT in Initial Staging of Colorectal Cancer - Comparison with Contrast-Enhanced CT. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(8):4071-5.
41. Ferrari A, Casanova M, Massimino M, Sultan I. Peculiar features and tailored management of adult cancers occurring in pediatric age. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010; 10(11):1837-51.
42. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. Colon and rectum. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd F, et al. (eds). AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017. Págs.251-74.
43. Mork M, You Y, Ying J, Bannon S, et al. High prevalence of hereditary cancer syndromes in adolescents and young adults with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(31):3544-9.
44. Weber M, Schneider D, Offenmüller S, Kaatsch P, et al. Pediatric Colorectal Carcinoma is Associated With Excellent Outcome in the Context of Cancer Predisposition Syndromes. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63(4):611-7.
45. Zhou Z, Wu X, Wang R, Li L, et al. Optimal use of adjuvant chemotherapy in stage II colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2011; 26(7):867-73.
46. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350(23):2335-42.
47. Saltz L, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008; 26(12):2013-9.
48. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019; 25(13):3753-8.
49. Saltz L. Adjuvant therapy for colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010; 19(4):819-27.
50. Salman P, Panay S, Fernández R, Mahave M, Soza-Ried C. Evidence of response to pembrolizumab in a patient with Lynch syndrome-related metastatic colon cancer. *Oncol Targets Ther*. 2018; 11:7295-300.
51. Benson A 3rd, Venook A, Cederquist L, Chan E, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15(3):370-98.

Colorectal carcinoma in children and adolescents

Marina D. Mathey, M.D.^a, Carla L. Pennella, M.D.^a and Pedro Zubizarreta, M.D.^a

ABSTRACT

Although colorectal carcinoma (CRC) is the third most common type of cancer in adults, only 1-4% of cases are reported in individuals younger than 25-30 years. Its presentation is usually confused with other diseases, leading to significant delays in diagnosis. Given its low incidence, few pediatricians will see a case throughout their practice. However, multiple hereditary syndromes during childhood predispose to CRC. The objective of this review is to provide an update on syndromes predisposing to CRC. Screening indications will be reviewed because an early diagnosis during localized stages is the main prognostic factor. In addition, patient and family genetic counseling tools will be enhanced. In turn, the clinical and histological manifestations and prognostic factors typical of CRC in the pediatric population will be discussed. Although treatment guidelines are extrapolated from the adult experience, therapy guidelines will be summarized here.

Key words: colorectal neoplasms, child, adolescent.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e487>

To cite: Mathey MD, Pennella CL, Zubizarreta P. Colorectal carcinoma in children and adolescents. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e487-e498.

INTRODUCTION

Colorectal carcinoma (CRC) is the third most common malignancy in adults, preceded by lung and breast cancer. Only 1-4% of CRC cases occur in patients younger than 25-30 years.¹ In pediatrics, it is a rare tumor and is classified under Group XI of the International Classification of Childhood Cancer (ICCC): Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas.

The annual incidence rate as per the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program is 0.12/1 000 000 in the population aged 0-14 years, and increases to 1.78/1 000 000 between 15 and 19 years of age (Figure 1).^{2,3} However, it is the most common primary gastrointestinal malignancy, after liver tumors.⁴

CARCINOGENESIS AND PREDISPOSING HEREDITARY SYNDROMES

CRC results from the combination of three carcinogenic mechanisms:⁵

- **Chromosomal instability:** the mutation that inactivates the *adenomatous polyposis coli (APC)* tumor suppressor gene is the initial event leading to deregulation in E-cadherin homeostasis, with proto-oncogene activation (*c-Myc* and *KRAS*) and tumor suppressor gene inactivation (*p53*). This mechanism is present in 65-70% of sporadic tumors and in familial adenomatous polyposis.^{5,6}
- **Microsatellite instability (MSI):** this is due to a germline mutation in an allele of mismatch repair (*MMR*) genes, followed by the somatic inactivation of the other allele. These mutations imply length alterations due to nucleotide insertions or deletions in unstable, repeated DNA sequences known as microsatellites. Five reference standard microsatellite markers are used to study them. High-frequency MSI (MSI-H) is when 2 or more of these markers show length alterations, and is typical of Lynch syndrome.⁵
- **CpG island methylator phenotype:** this is caused by the hypermethylation and silencing of tumor suppressor genes (*MGMT* and *MLH1*). It is associated with mutations in the *BRAF* gene and occurs exclusively in 15% of sporadic CRC cases, where the transcriptional silencing secondary to the aberrant methylation of the *MMR hMLH1* gene results in MSI-H.⁵

In pediatrics, 10-30% of cases have a family history of CRC, all associated

a. Department of Hematology and Oncology, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Autonomous City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Marina Mathey, M.D.:
mmathey.mm@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 12-23-2020
Accepted: 4-22-2021

with predisposing genetic syndromes.^{1,7} These may be classified into 3 groups:

- **CRC associated with polyposis:**
 - Familial adenomatous polyposis (FAP).
 - MUTYH-associated polyposis (MAP).
 - Peutz-Jeghers syndrome (PJS).
 - Juvenile polyposis syndrome (JPS).
 - Juvenile hyperplastic polyposis syndrome.
- **Hereditary nonpolyposis CRC:**
 - Lynch syndrome or hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC).
 - Constitutional MMR-deficiency (CMMRD).
- **Adenocarcinoma resulting from malignant transformation in inflammatory bowel disease**

Complete history taking is critical for screening, with a detailed family history, including the identification of any type of cancer, age at onset, possibly related phenotypic traits, and documentation of histopathological findings.⁸ Table 1 summarizes the diagnostic criteria and screening indications for the most common predisposing syndromes.

A. Familial adenomatous polyposis (FAP)

FAP has an incidence of 1/7000 individuals.⁹ It is inherited in an autosomal dominant fashion and caused by the mutation that inactivates the

APC tumor suppressor gene. Between 15 % and 20 % of cases correspond to acquired *de novo* mutations in the APC gene.⁹⁻¹²

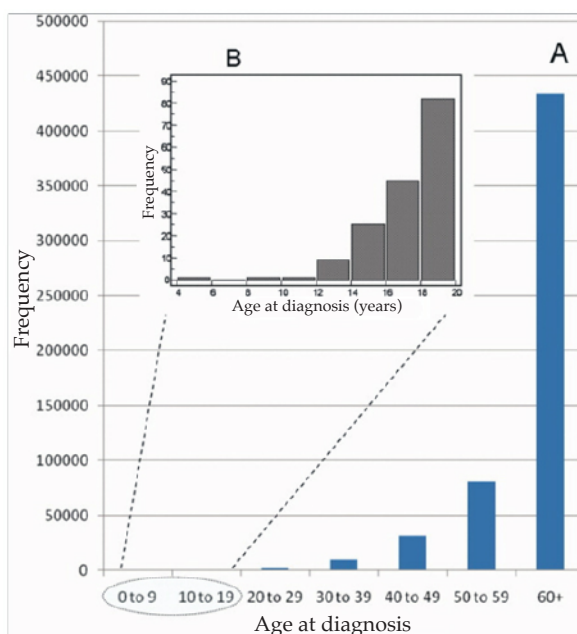
A clinical characteristic of FAP is the presence of hundreds of colonic adenomas during pre-adolescence with malignant transformation at 40-50 years of age. In addition, it occurs with periampullary or ampullary duodenal adenomas.^{11,12}

Given its high penetrance, patients have a 100 % risk for CRC at an early age and a cumulative risk for duodenal adenocarcinoma of 10 % at 60 years old.^{11,13} FAP is less frequently associated with other extracolonic malignancies, such as thyroid carcinoma and hepatoblastoma. Non-malignant, extraintestinal clinical manifestations have been reported, such as congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE), delayed teeth eruption, mandibular osteoma, and multiple fibroid and/or desmoid tumors.¹⁰⁻¹²

An attenuated form of this syndrome presents with a lower number of polyps (20-100 adenomas, especially in the right colon) and CRC occurs at a later age, known as attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP).^{9,11}

Among the pediatric population with CRC, 10 % is associated with mutations in the APC

FIGURE 1. Histogram showing the distribution by age in (A) 550 622 patients with CRC diagnosed between 1973 and 2005, and (B) 159 children and adolescents diagnosed during the same period



Adapted from Sultan I, et al.³

gene. Cases are localized, mostly in the sigmoid colon or rectum. Five-year overall survival (OS) is 59 % (± 12), significantly better than that of the rest of the pediatric group ($p = 0.085$).³

Patients with mutations in the *APC* gene and their first-degree relatives should be screened with an esophagogastroduodenoscopy (EGD), colonoscopy (COL), and capsule endoscopy as of 10-14 years old. A total colectomy is recommended between 15 and 18 years old, even in asymptomatic patients, to prevent CRC development.¹¹⁻¹⁶ After colectomy, patients should undergo annual endoscopic controls given the risk for extracolonic manifestations. For patients with AFAP, endoscopic studies may start as of 18-20 years old. A prophylactic colectomy would not be indicated.¹⁶

Given the inheritance pattern, 50 % of first-degree relatives will have the same alteration.¹⁰

B. MUTYH-associated polyposis (MAP)

This is an autosomal recessive inherited syndrome caused by a biallelic germline mutation in the *MUTYH* gene that codes for a DNA repair system.

It is characterized by mild polyposis (< 100 colorectal adenomas at diagnosis) and increased risk (93 times higher) for CRC. With a late onset, the mean age at diagnosis of polyposis is adulthood. Also, 58 % of patients will develop CRC.^{12,14,16,17}

Patients with more than 100 colonic adenomas should be studied for *APC* mutations. If results are negative, the study of the *MUTYH* gene should continue. If these mutations are not detected, it is recommended to continue with the study of the *POLE* and *POLD1* genes.¹⁶

A colonoscopy is recommended as of 18-20 years old, every 2 years.^{9,12,14,17}

Table 1. Predisposing hereditary syndromes, diagnostic criteria, and screening recommendations

Hereditary syndrome (risk for CRC)	Clinical diagnostic criteria	Screening and prophylaxis
FAP (100 %)	In the absence of molecular diagnosis, suspect: <ul style="list-style-type: none"> FAP if > 100 adenomatous polyps in between 20 and 30 years of age. AFAP if < 100 adenomatous polyps in between 40 and 50 years of age. 	<ul style="list-style-type: none"> FAP: 1st degree relatives: EGD and COL as of 10-14 years. Total colectomy between 15 and 18 years. AFAP: EGD and COL as of 18-20 years. Prophylactic colectomy: would not be indicated.
PJS (39 %)	One of: <ul style="list-style-type: none"> > 2 PJS-like, hamartomatous polyps. Any number of PJS-like, hamartomatous polyps and family history of PJS. Characteristic pigment alterations and family history of PJS. Any number of PJS-like, hamartomatous polyps with characteristic pigment alterations. 	EGD, COL, and capsule endoscopy as of 8 years old: <ul style="list-style-type: none"> In case of positive findings, repeat every 3 years. If normal, control as of 18 years old every 3 years. As of 25-30 years old: females: mammography, PAP smear, and periodic gynecological controls; males: clinical control and testicular ultrasound.
JPS (38 %)	At least 1 of: <ul style="list-style-type: none"> > 5 colorectal juvenile polyps. Multiple juvenile polyps in the digestive tract. Any number of juvenile polyps and family history of juvenile polyps. 	EGD and COL as of 15 years old every 3 years. Prophylactic colectomy: polyposis not managed by endoscopy, bleeding or severe diarrhea, juvenile polyps with dysplasia, and family history of CRC.
LS (80 %)	Amsterdam II criteria <ul style="list-style-type: none"> > 3 relatives with HNPCC-associated cancer. Plus all of the following: <ul style="list-style-type: none"> Among them, 1 first-degree relative. Two successive generations affected by the disease. In 1 of them, CRC before age 50. Exclusion of FAP. 	COL as of 18-20 years old, every 1-2 years.

CRC: colorectal cancer. FAP: familial adenomatous polyposis. AFAP: attenuated familial adenomatous polyposis. PJS: Peutz-Jeghers syndrome. JPS: juvenile polyposis syndrome. LS: Lynch syndrome.

EGD: esophagogastroduodenoscopy. COL: colonoscopy. HNPCC: hereditary nonpolyposis colorectal cancer.

C. Peutz-Jeghers syndrome (PJS)

The incidence of PJS is 1/250 000 individuals. It is an autosomal dominant inherited syndrome caused by a germline mutation in the *STK11/LKB1* tumor suppressor gene. In 45 % of cases, no family history is reported.^{16,18}

Its phenotypic traits include finger and perioral hyperpigmentation, hamartomatous polyposis in the gastrointestinal tract, small intestine and pancreatic tumors, CRC, and tumor in sex cords. Patients with PJS have a relative risk of 15.2 % for some type of cancer and of 39 % for CRC at any age.^{12,19}

Screening is recommended with EGD, COL, and capsule endoscopy at 8 years old. If findings are positive, repeat every 3 years; otherwise, continue with controls as of 18 years old every 3 years. As of 25-30 years old, female patients should undergo a mammography, PAP smear, and periodic gynecological controls; whereas clinical control and testicular ultrasound are recommended for male patients.^{12,16,18}

D. Juvenile polyposis syndrome (JPS)

The incidence of JPS is 1 / 100 000-160 000 individuals.²⁰ It is an autosomal dominant inherited syndrome with varying degrees of penetrance caused by an inactivating germline

mutation in the *SMAD4*, *BMPR1A*, and *ENG* genes. These genes are part of the transforming growth factor- β (TGF- β), a tumor suppressor. A family history of hamartomatous polyposis ("juvenile polyps") has been described in 20-50 % of patients.¹⁴

The clinical presentation of JPS may go from asymptomatic to obstruction, intussusception or acute gastrointestinal bleeding. Extra-gastrointestinal manifestations include congenital defects, such as midline or cardiac malformations, craniofacial anomalies, and polydactyly.²⁰

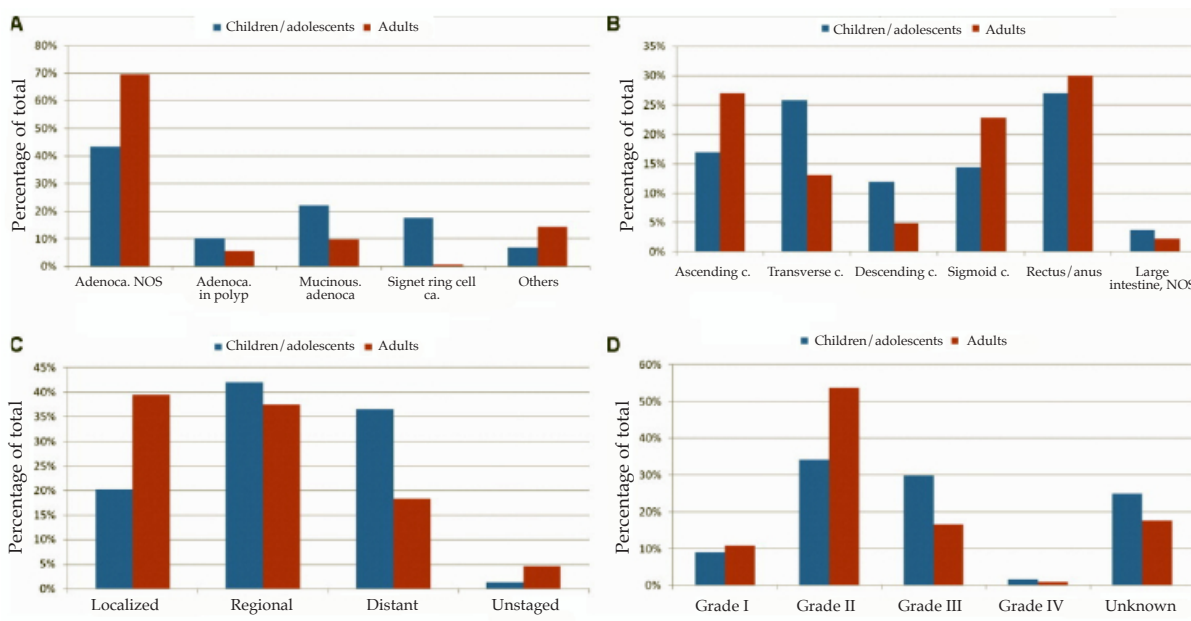
The mean age at CRC onset is 34 years (range: 15-39 years), and the cumulative risk for CRC is 38 % throughout life.^{14,16}

An EGD and COL should be performed as of 15 years old every 3 years.^{12,16} Prophylactic surgery is considered for patients with colorectal polyps that are difficult to manage endoscopically (> 50-100 polyps), severe bleeding or diarrhea, presence of juvenile polyps with dysplasia or a family history of CRC.^{12,20}

E. Lynch syndrome (LS) or hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)

This is an autosomal dominant inherited syndrome caused by monoallelic mutations in any of the 4 *MMR* genes: *MLH-1*, *MSH-2*, *PMS-2*,

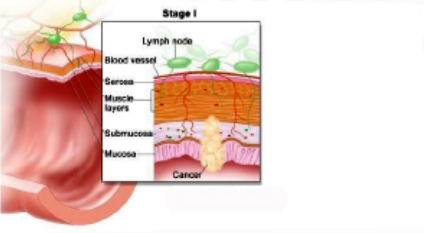
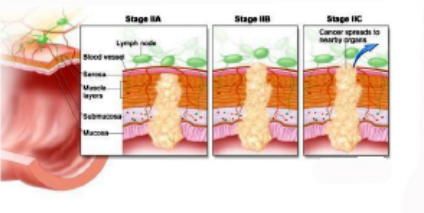
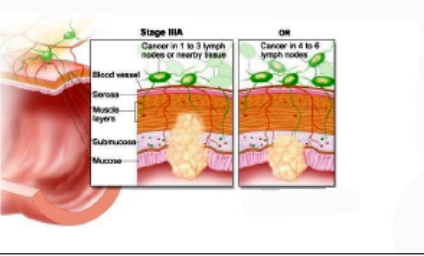
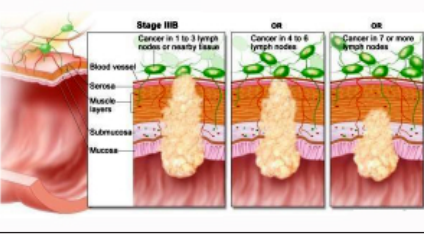
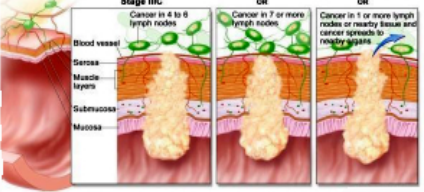
FIGURE 2. Histograms comparing relative frequencies of children, adolescents, and adults with regard to (A) histologic subtypes, (B) tumor sites, (C) stage of disease, and (D) histologic grade



Adenoca: adenocarcinoma. NOS: not otherwise specified. Ca: carcinoma. C: colon.

Adapted from Sultan I, et al.³

TABLE 2. Staging according to the American Joint Committee on Cancer, 7th ed. (TNM and Dukes' staging) and overall survival

Stage	TNM	Dukes	SG	
I	 <p>Stage I Lymph node Blood vessel Serosa Muscle layers Submucosa Mucosa Cancer</p>	Tis N0 M0 T1 N0 M0 (submucosa) T2 N0 M0 (muscularis propria)	A	90-95 %
II	 <p>Stage IIA Stage IIB Stage IIC Lymph node Blood vessel Serosa Muscle layers Submucosa Mucosa Cancer</p>	IIA: T3 N0 M0 (invades through the muscularis propria) IIB: T4a N0 M0 (visceral peritoneum) IIC: T4b N0 M0 (contacts other organs or structures)	B1 B2	75-80 % 60 %
III	 <p>Stage IIIA OR Cancer in 1 to 3 lymph nodes or nearby tissue Cancer in 4 to 6 lymph nodes Blood vessel Serosa Muscle layers Submucosa Mucosa Cancer</p>	IIIA: T1/T2 N1/N1c* M0 IIIA: T1 N2a** M0	C1 C2	25-30 %
	 <p>Stage IIIB OR OR Cancer in 1 to 3 lymph nodes or nearby tissue Cancer in 4 to 6 lymph nodes Cancer in 7 or more lymph nodes Blood vessel Serosa Muscle layers Submucosa Mucosa Cancer</p>	IIIB: T3/T4a N1/N1c* M0 IIIB: T2/T3 N2a** M0 T1/T2 N2b*** M0	C1 C2	25-30 %
	 <p>Stage IIIC OR OR Cancer in 4 to 6 lymph nodes Cancer in 7 or more lymph nodes Cancer in 1 or more lymph nodes or nearby tissue and cancer spreads to nearby organs Blood vessel Serosa Muscle layers Submucosa Mucosa Cancer</p>	IIIC: T4a N2a M0 T3/T4a N2a M0 T4b N1/N2 M0	C2	25-30 %
IV	IVA: Any T. Any N M1a**** IVB: Any T. Any N M1b*****		D	<1 %

* N1a: one regional lymph node, N1b: 2-3 regional lymph nodes, N1c: tumor deposits in the subserosa, mesentery or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal involvement.

** 4-6 regional lymph nodes.

*** 7 or more regional lymph nodes.

**** Involvement restricted to a single organ or distant lymph nodes.

***** Involvement of more than one organ/site or peritoneum.

OS: overall survival, AJCC: American Joint Committee on Cancer.

Adapted from Jessup JM, et al.⁴²

and *MSH-6*. The pathogenesis of this syndrome is associated with cumulative sequencing errors during DNA replication with the subsequent MSI.

Patients have a predisposition to CRC (80 % will develop CRC at some point during their life) and endometrial cancer (40 %), among other tumors.⁴ However, there is no association with an increased risk for malignancies during childhood.²¹

Clinical diagnostic criteria (Amsterdam II criteria) are detailed in *Table 1*.

This entity is responsible for 1-5 % of CRC cases, which presents at a mean age of 45 years.¹⁴ In general, it is detected in localized stages (78-95 % in stage I and II), 50-60 % in the right colon, and has a more favorable prognosis. It occurs with a higher incidence of synchronous tumors (CRC within the 6-month period after primary tumor resection) and metachronous tumors (CRC after the 6-month period following primary tumor resection).

MSI detection should be performed in all patients younger than 45 years diagnosed with CRC, as per the Bethesda Guidelines developed by the National Cancer Institute.²² A colonoscopy is recommended in patients with LS as of 18-20 years old, every 1 or 2 years.^{23,24}

If MSI shows an association between CRC and CNS tumors, it is called Turcot syndrome.⁷

F. Constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) syndrome

CMMRD is caused by a biallelic germline mutation in one of the 4 *MMR* genes with a phenotype different from that of LS: high risk for cancer (blood, CNS, and intestinal) in the first 2 decades of life, multiple adenomatous polyps (10-50), and signs of neurofibromatosis type 1, including café-au-lait skin spots.²⁵ Mortality is almost 100 % at 35 years of age.²⁶

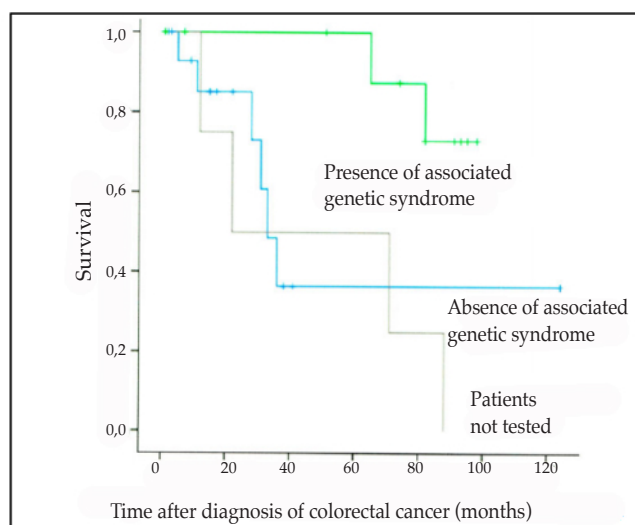
Screening should start with an annual EGD and COL as of 3-5 years old and, once polyps are identified, they should be repeated every 6 months. Capsule endoscopy may be delayed until 8 years old.^{25,27,28} The screening for other types of cancer should include a head ultrasound at birth and then magnetic resonance imaging every 6 months; laboratory tests and blood count, erythrocyte sedimentation rate, and LDH every 4 months; and annual gynecological and urinary tract ultrasound in adulthood.²⁷

If CMMRD is diagnosed, family members should be screened for mutations in the *MMR* genes.²⁹ Siblings have a 25 % chance of developing CMMRD and 50 %, of having LS.

G. Inflammatory bowel disease (IBD): ulcerative colitis and Crohn's disease

The younger the age at IBD diagnosis (< 25 years), the higher the risk for CRC. Children

FIGURE 3. Distribution of overall survival at 5 years for 11 patients with predisposing genetic syndromes (100 %) and 15 patients without genetic predisposing factors (36.5 %) ($p < 0.001$)



diagnosed with ulcerative colitis for more than 5 years have a 19 times higher risk than the general population.³⁰

CLINICAL PRESENTATION AND DIAGNOSIS

In pediatrics, CRC has epidemiological characteristics and a clinical and histological presentation different from those of the general population (Figure 2).³

Predisposing factors (age, alcohol abuse, smoking, obesity, hypercaloric diet, red meat consumption, and sedentary lifestyle) have been identified in adults, but do not apply in pediatrics.³¹

Also, in children and adolescents, CRC predominates in males (62 %), unlike adults, who show an equivalent sex distribution.^{3,32}

Clinical presentation is related to the site of the primary tumor. Tumors located in the cecum and ascending colon (right colon) are usually large masses associated with chronic anemia and late symptoms. Tumors located in the rectum and sigmoid colon (left colon) are related to changes in bowel movements, dyschezia, hematochezia, and anemia.³³ In pediatrics, almost 80 % of cases occur with iron deficiency anemia, which is the most common symptom, followed by abdominal pain and weight loss. One third of patients show changes in bowel movements and hematochezia.

TABLE 3. Summary of therapeutic recommendations

TNM stage	Standard of care
I OS 90 %	<ul style="list-style-type: none"> • Extensive surgery with anastomosis
II OS 72-80 %	<ul style="list-style-type: none"> • Extensive surgery with anastomosis • Controversial adjuvant chemotherapy (based on 5-FU). - Consider as risk factors for recurrence: inadequate lymph node sampling (< 12 lymph nodes), T4-T3, perforation or obstruction, visceral peritoneum involvement, inadequate resection margins, poorly differentiated histology. • Oxaliplatin + fluoropyrimidines are the standard of care.
III OS IIIA 60 % IIIB 42 % IIIC 27 %	<ul style="list-style-type: none"> • Extensive surgery with anastomosis • Neoadjuvant chemotherapy <p>- Oxaliplatin + fluoropyrimidines are the standard of care, preferably FOLFOX or regimens including capecitabine, oxaliplatin.</p> <p>Patients with > 3 lymph nodes have a worse prognosis.</p>
IV	<ul style="list-style-type: none"> • Surgery is the only potentially curative treatment. It is indicated for: <ul style="list-style-type: none"> - Resection with anastomosis of the primary tumor with curative purposes. - Bypass of the obstruction or bleeding area in selected cases for palliative purposes. - Resection in selected cases with metastasis to the liver, ovary or a single lung for curative purposes. • Palliative radiotherapy • Palliative chemotherapy: 1st line with FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI, CAPOX or FUOX, with or without bevacizumab (unclear role).^{47,48,50} • 4. Targeted chemotherapy in patients with treatment failure during first-line regimen: <ul style="list-style-type: none"> - Cetuximab: does not work in patients with KRAS mutation. - Ziv-aflibercept: anti-VEGF. - Ramucirumab: humanized monoclonal antibody that binds to VEGF-2. - Panitumumab: anti-EGFR, humanized antibody in patients with wild-type KRAS. - Regorafenib: multiple tyrosine kinase inhibitor, including VEGF. - Trifluridine and tipiracil (TAS-102): thymidine analog. - Pembrolizumab: PD-1 antibody used in patients with microsatellite instability phenotype (MSI-H) (4 % of patients in stage IV).^{48,50,51}

OS: overall survival, 5-FU: fluorouracil, MSI: microsatellite instability, FOLFOX: leucovorin + fluorouracil + oxaliplatin, FOLFIRI: leucovorin + fluorouracil + irinotecan, FOLFOXIRI: leucovorin + fluorouracil + oxaliplatin + irinotecan, CAPOX: capecitabine + oxaliplatin, FUOX: fluorouracil + oxaliplatin, anti-VEGF: anti-vascular endothelial growth factor, EGFR: epidermal growth factor receptor.

In advanced cases, intestinal obstruction and perforation may occur, in association with a poor prognosis. The presentation of acute abdomen is more common in pediatrics (> 20 %).^{1,34}

Given that this is an uncommon disease, these symptoms are usually interpreted as other types of conditions and the average diagnostic delay since symptom onset is usually 3 months, compared to 1 month for patients older than 20 years.^{1,32,35,36} It has been hypothesized that such delay may account, in part, for the presentation

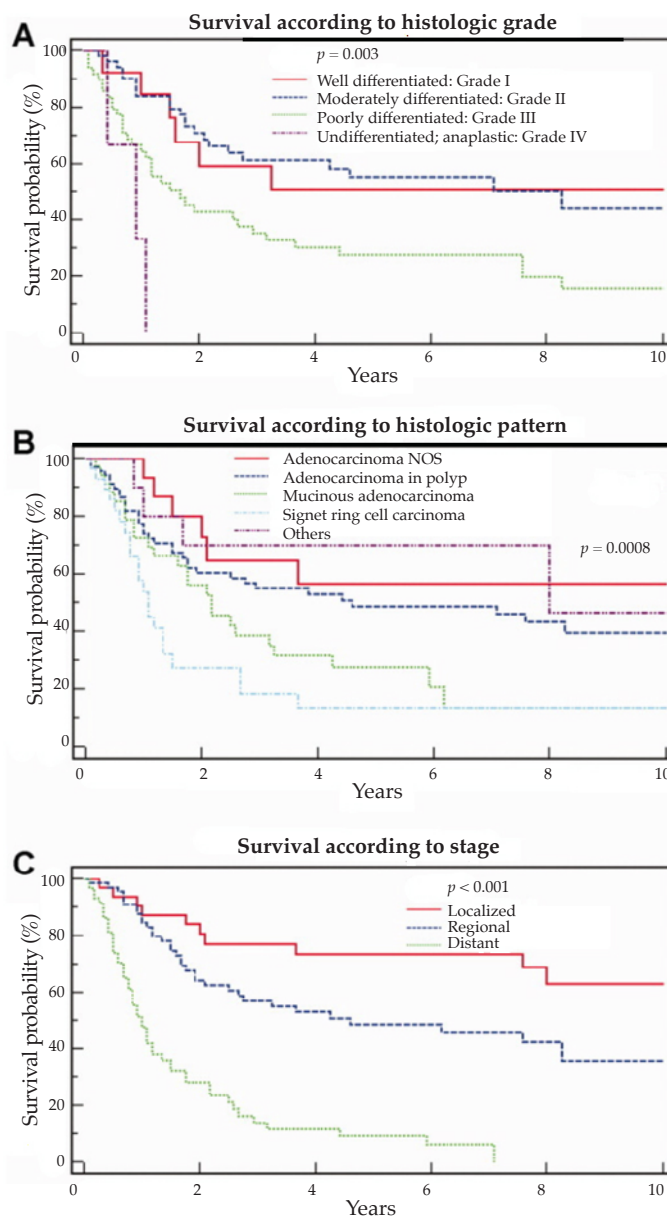
of more advanced stages.³⁶⁻³⁸

CRC is classified based on the following histologic patterns and grades (pediatric frequency based on data from the SEER Program):³

• **Histologic patterns**

- Adenocarcinoma not otherwise specified (NOS) (43 %).
- Mucinous adenocarcinoma (22 %).
- Signet ring cell carcinoma (18 %).
- Others (17 %).

FIGURE 4. Kaplan-Mayer curves for the estimation of survival of children and adolescents compared according to (A) tumor grade, (B) histologic subtype, and (C) stage of disease



NOS: not otherwise specified.
 Adapted from Sultan I, et al.³

- Differentiation grade
 - Grade I: well differentiated (9 %).
 - Grade II: moderately differentiated (34 %).
 - Grade III: poorly differentiated (30 %).
 - Grade IV: undifferentiated; anaplastic (2 %).
 - Unknown (25 %).

Low-grade lesions (I-II) without angiolymphatic invasion and with adequate resection margins are classified as favorable histology.³⁵

Pediatric patients have a higher incidence of mucinous and signet ring cell patterns, in addition to poorly differentiated or undifferentiated grades.^{3,34} Given the fact that this is a rare disease in pediatrics, histology has not demonstrated a prognostic value.³⁵

STAGING

Only 19 % of children and adolescents have localized disease, and twice as much possibilities of developing distant metastasis compared to adults.^{1,3} Such characteristic restricts surgical possibilities, the main option for a cure.

The Rare Tumors in Pediatric Age (TREP, for its Italian acronym) project guidelines recommend an abdominal ultrasound, EGD, and

COL as initial tests. Patients with predisposing genetic syndromes should also undergo a capsule endoscopy, based on the indications.³⁹

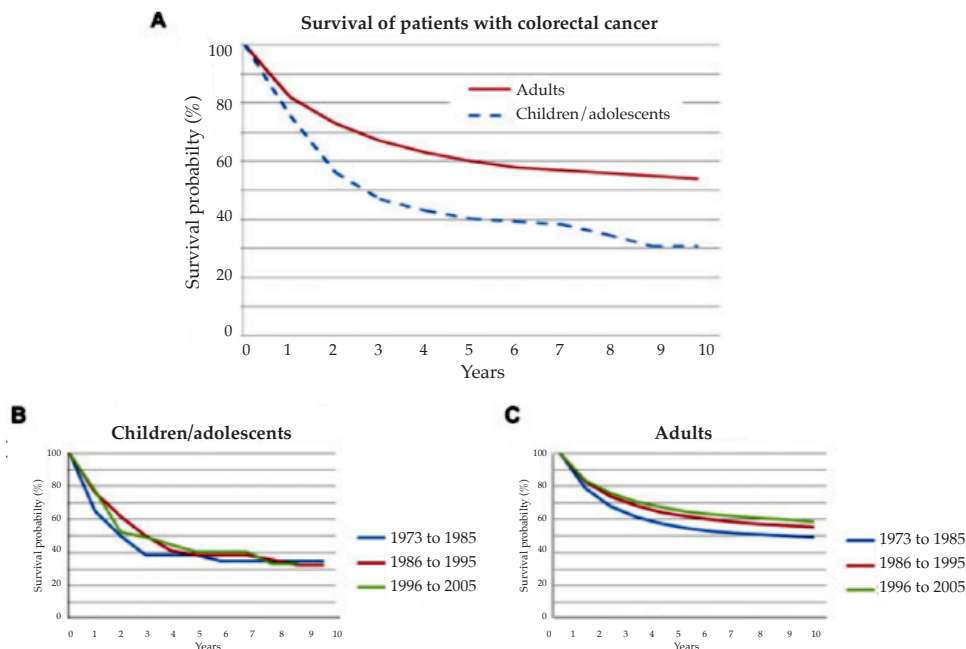
Recommended initial staging tests include a computed tomography (CT) of the chest, abdomen, and pelvis, and a bone scan with Tc99. The TREP guidelines recommend using positron emission tomography.^{31,39,40}

Tumor markers (carcinoembryonic antigen [CEA] and carbohydrate antigen 19-9 [CA 19-9]) may be useful to assess treatment response in patients with metastasis and to monitor for relapses.⁴¹

The guidelines established by the American Joint Committee on Cancer (AJCC, 7th edition) provide the most commonly used CRC staging combining the TNM system and Dukes' prognostic stages (Table 2).⁴² In pediatrics, 18.4 % of patients have Dukes B; 55.3 %, Dukes C; and 26.3 %, Dukes D; none was classified as Dukes A.¹

In young patients, the most common metastasis sites are the peritoneum (34 %), liver (32 %), lungs (9 %), ovaries (7 %), and bones (7 %). This pattern is different from that observed in adults, in whom the most common metastasis sites are the liver (30-70 %), lungs (20-40 %), and bones (5-10 %).^{1,32}

FIGURE 5. Estimated survival graphs comparing (A) children, adolescents, and adults ($p < 0.001$, log-rank test), (B) only children and adolescents, and (C) only adults during 3 periods



Adapted from Sultan I, et al.³

PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL

Patients with HNPCC have a better prognosis than those with sporadic disease, regardless of the initial tumor staging.⁵ Mork et al.,⁴³ studied a cohort of 193 patients younger than 35 years and identified that 35 % of patients had predisposing hereditary syndromes: patients without hereditary syndromes were more prone to developing left-sided tumors, metastasis, and an unfavorable histology. Weber et al.,⁴⁴ also evidenced that patients with predisposing syndromes (mainly HNPCC) had a less aggressive condition and a better survival (*Figure 3*).

In the pediatric population, unfavorable prognostic factors include histologic grade III-IV, mucinous or signet ring cell pattern, and an advanced initial stage with regional and/or distant invasion. In patients who undergo a complete resection, the identification of tumor invasion of the serosa and the presence of positive lymph nodes are independent factors of poor prognosis (*Figure 4*).^{1,3}

In pediatrics, according to the SEER Program data, estimated OS at 5 and 10 years is 40 % (4.2) and 31 % (4.4), respectively.^{2,3} Event-free survival (EFS) at 10 years is 17.7 % (5.1).³¹ These values are different in adults, whose OS at 5 and 10 years is 60 % (0.1) and 54 % (0.1), respectively ($p < 0.001$) (*Figure 5*).³

OS at 5 years in patients with stage M1a is 20.6 % versus 7.7 % in those with stage M1b.^{32,41}

TREATMENT

The recommendations made for children and adolescents are adapted from the experience in adults.³⁹

- **Surgery**

Surgery is the mainstay of treatment and should be radical. Without a complete surgical resection, the cure cannot be achieved.³⁹ It may even be curative in patients with resectable liver or lung metastases. Resection margins need to be ≥ 5 cm of normal intestine to prevent anastomotic recurrence. At least 12 negative lymph nodes should be examined to define disease stage as N0.³¹ The peritoneal surface should be examined, including the renal fascia and the diaphragm. All peritoneal lymph nodes should be resected.

In pediatrics, CRC is rarely the initial suspected diagnosis. If surgery is oncologically inappropriate, a revision surgical exploration is indicated to check margins and the necessary lymph node examination.

- **Chemotherapy**

The indication of an adjuvant treatment depends on the initial stage, and the guidelines for adult patients are applied.³⁹

Patients in stage I have a survival of 90 % at 5 years only with surgery, and a close monitoring is recommended, without the need for adjuvant chemotherapy.

The role of adjuvant chemotherapy is not clear in patients in stage II, and does not appear to improve OS by more than 5 %. Most children and adolescents with stage II disease show unfavorable prognostic factors, so adjuvant chemotherapy should be considered.^{31,45}

Chemotherapy has a clear benefit in stage III-IV cases (nodal involvement and/or metastasis).³⁹ Management is controversial. Chemotherapy based on 5-fluorouracil and folinic acid (5-FU-LV) is performed, in association with other agents with proven usefulness: capecitabine, oxaliplatin, and irinotecan.³¹

- **Targeted therapies**

Targeted therapy has demonstrated to be beneficial for some patients, mainly those in advanced stages (III-IV). The therapeutic agents most studied for CRC include bevacizumab, pembrolizumab, cetuximab, panitumumab, bortezomib, and gefitinib.^{31,46-51}

- **Radiotherapy**

The role of radiotherapy is limited to post-surgery use in patients with rectal cancer, combined with chemotherapy with 5-FU.³⁹ In advanced cases (stage T4, local perforation or obstruction), radiotherapy may be used before the surgery to reduce the probability of recurrence after the procedure or to allow for less invasive surgical procedures.

Table 3 shows a summary of therapeutic recommendations.

CONCLUSION

In pediatrics, CRC depicts its own biological features, different from those observed in adults, and represents a specific sub-group of rare tumors in children.

Given the low incidence of CRC in this age group, we believe it is critical to conduct a network collaboration with specialized adult care facilities in order to establish a comprehensive approach, with adequate and timely treatments under the guidance of CRC experts.

CRC has shown a clear association with

family cancer syndromes, whose manifestations, although mostly develop in adulthood, could be prevented and managed in a timely manner through an early and adequate screening. In turn, it is important for pediatricians to be able to provide adequate genetic counseling to the patient's family. ■

REFERENCES

- Kaplan M, Isikdogan A, Gumus M, Arslan U, et al. Childhood, adolescents, and young adults (≤ 25 y) colorectal cancer: study of Anatolian Society of Medical Oncology. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 35(2):83-9.
- Brench I, Kaatsch P. Epidemiology. In Schneider D, Brecht I, Olson T, Ferrari A (eds). Rare tumors in children and adolescents. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. Pages.43-61.
- Sultan I, Rodriguez-Galindo C, El-Taani H, Pastore G, et al. Distinct features of colorectal cancer in children and adolescents: a population-based study of 159 cases. *Cancer*. 2010; 116(3):758-65.
- Olson T, Schneider D, Brecht I, Ferrari A. Rare Tumors: A Different Perspective on Oncology. In: Schneider D, Brecht I, Olson T, Ferrari A (eds). Rare tumors in children and adolescents. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. Pages.3-13.
- Gryfe R, Kim H, Hsieh E, Aronson M, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in Young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000; 342(2):69-77.
- Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med*. 2016; 13(1):120-35.
- Singer G, Hoellwarth ME. Colorectal carcinomas in children: an institutional experience. *Pediatr Surg Int*. 2012; 28(6):591-5.
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348(10):919-32.
- Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008; 57(5):704-13.
- Septer S, Lawson CE, Anant S, Attard T. Familial adenomatous polyposis in pediatrics: natural history, emerging surveillance and management protocols, chemopreventive strategies, and areas of ongoing debate. *Fam Cancer*. 2016; 15(3):477-85.
- Hyer W, Cohen S, Attard T, Vila-Miravet V, et al. Management of Familial Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents: Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(3):428-41.
- Achatz MI, Porter CC, Brugières L, Druker H, et al. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(13):e107-14.
- Möslein G, Pistorius S, Saeger HD, Schackert HK. Preventive surgery for colon cancer in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Langenbecks Arch Surg*. 2003; 388(1):9-16.
- Bertario L, Signoroni S. Gastrointestinal Cancer Predisposition Syndromes. In: Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A (eds). Rare tumors in children and adolescents. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. Pages.255-62.
- Vitellaro M, Ferrari A, Trencheva K, Sala P, et al. Is laparoscopic surgery an option to support prophylactic colectomy in adolescent patients with Familial Adenomatous Polyposis (FAP)? *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(7):1223-8.
- Guillén-Ponce C, Serrano R, Sánchez-Heras AB, Teulé A, et al. Clinical guideline seom: hereditary colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17(12):962-71.
- Nieuwenhuis MH, Vogt S, Jones N, Nielsen M, et al. Evidence for accelerated colorectal adenoma-carcinoma progression in MUTYH-associated polyposis? *Gut*. 2012; 61(5):734-8.
- Latchford A, Cohen S, Auth M, Scaillon M, et al. Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(3):442-52.
- Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(4):408-15.
- Ishida H, Ishibashi K, Iwama T. Malignant tumors associated with juvenile polyposis syndrome in Japan. *Surg Today*. 2018; 48(3):253-63.
- Heath JA, Reece JC, Buchanan DD, Casey G, et al. Childhood cancers in families with and without Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2015; 14(4):545-51.
- Umar A, Boland R, Terdiman J, Syngal S, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96(4):261-8.
- Vasen H, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC) recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013; 62(6):812-23.
- Seppälä TT, Pylvänäinen K, Mecklin JP. Uptake of genetic testing by the children of Lynch syndrome variant carriers across three generations. *Eur J Hum Genet*. 2017; 25(11):1237-45.
- Aronson M, Gallinger S, Cohen Z, Cohen S, et al. Gastrointestinal Findings in the Largest Series of Patients With Hereditary Biallelic Mismatch Repair Deficiency Syndrome: Report from the International Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(2):275-84.
- Antelo M, Milito D, Rhee J, Roca E, et al. Pitfalls in the diagnosis of biallelic PMS2 mutations. *Fam Cancer*. 2015; 14(3):411-4.
- Durno C, Aronson M, Tabori U, Malkin D, et al. Oncologic surveillance for subjects with biallelic mismatch repair gene mutations: 10 year follow-up of a kindred. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(4):652-6.
- Levi Z, Kariv R, Barnes-Kedar I, Goldberg Y, et al. The gastrointestinal manifestation of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: from a single adenoma to polyposis-like phenotype and early onset cancer. *Clin Genet*. 2015; 88(5):474-8.
- Westdorp H, Kolders S, Hoogerbrugge N, de Vries JJ, et al. Immunotherapy holds the key to cancer treatment and prevention in constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) syndrome. *Cancer Lett*. 2017; 403:159-64.
- Peneau A, Savoye G, Turck D, Dauchet L, et al. Mortality and cancer in pediatric-onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(10):1647-53.
- Goldberg J, Furman W. Management of colorectal carcinoma in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 34(Suppl 2):S76-9.
- Hill D, Furman W, Billups C, Riedley S, et al. Colorectal carcinoma in childhood and adolescence: a clinicopathologic review. *J Clin Oncol*. 2007; 25(36):5808-14.
- Al-Tonbary Y, Darwish A, El-Hussein A, Fouda A. Adenocarcinoma of the colon in children: case series and mini-review of the literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*.

- 2013; 6(1):29-33.
34. Kaplan MA, Ozaydin S, Yerlikaya H, Karaagac M, et al. Clinicopathologic and prognostic differences between three different age groups (child/adolescent, young adults, and adults) of colorectal cancer patients: a multicentre study. *Oncol Res Treat.* 2019; 42(10):516-22.
 35. Shehata B, Shulman S. Pathology and Differential Diagnosis. In: Schneider DT, Brecht IB, Olson TA, Ferrari A (eds). Rare tumors in children and adolescents. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 2012. Pages.245-54.
 36. Chantada G, Perelli V, García Lombardi M, Amaral D, et al. Colorectal carcinoma in children, adolescents, and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 27(1):39-41.
 37. Karnak I, Ciftci A, Senocak M, Büyükpamukçu N. Colorectal carcinoma in children. *J Pediatr Surg.* 1999; 34(10):1499-504.
 38. Lamego C, Torloni H. Colorectal adenocarcinoma in childhood and adolescent. Report of 11 cases and review of the literature. *Pediatr Radiol.* 1989; 19(8):504-8.
 39. Indini A, Bisogno G, Cecchetto G, Vitellaro M, et al. Gastrointestinal tract carcinoma in pediatric and adolescent age: the TREP project experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(12):1-8.
 40. Kunawudhi A, Sereeborwornthanasak K, Promteangtrong C, Siripongpreeda B, et al. Value of FDG PET/Contrast-Enhanced CT in Initial Staging of Colorectal Cancer - Comparison with Contrast-Enhanced CT. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(8):4071-5.
 41. Ferrari A, Casanova M, Massimino M, Sultan I. Peculiar features and tailored management of adult cancers occurring in pediatric age. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010; 10(11):1837-51.
 42. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. Colon and rectum. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd F, et al. (eds). AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017. Pages.251-74.
 43. Mork M, You Y, Ying J, Bannon S, et al. High prevalence of hereditary cancer syndromes in adolescents and Young adults with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(31):3544-9.
 44. Weber M, Schneider D, Offenmüller S, Kaatsch P, et al. Pediatric Colorectal Carcinoma is Associated With Excellent Outcome in the Context of Cancer Predisposition Syndromes. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63(4):611-7.
 45. Zhou Z, Wu X, Wang R, Li L, et al. Optimal use of adjuvant chemotherapy in stage II colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2011; 26(7):867-73.
 46. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(23):2335-42.
 47. Saltz L, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008; 26(12):2013-9.
 48. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(13):3753-8.
 49. Saltz L. Adjuvant therapy for colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010; 19(4):819-27.
 50. Salman P, Panay S, Fernández R, Mahave M, Soza-Ried C. Evidence of response to pembrolizumab in a patient with Lynch syndrome-related metastatic colon cancer. *Oncol Targets Ther.* 2018; 11:7295-300.
 51. Benson A 3rd, Venook A, Cederquist L, Chan E, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15(3):370-98.

Teratoma oral: la importancia del diagnóstico prenatal y el trabajo interdisciplinario: un caso clínico

Epignathus, the importance of prenatal diagnosis and interdisciplinary work: A case report

Dra. Camila Parellada^a, Dra. Mónica N. Pose^a, Dra. Mariana Vázquez Durand^a, Dra. Yamile Rubies^a, Dra. Delcys Albas Maubett^a, Dr. Daniel Saint Genez^a y Dr. Santiago Vidaurreta^a

RESUMEN

Gracias al avance de la tecnología, es posible realizar el diagnóstico prenatal de distintas malformaciones congénitas que ponen en riesgo la vida del recién nacido. Entre estas, el teratoma oral o *epignathus* es una forma poco frecuente de teratoma congénito entre los que se localizan en cabeza y cuello. Suelen ser benignos y abarcan el 4% de los teratomas neonatales. A partir del desarrollo de la técnica de tratamiento intraparto extraútero (EXIT, por su sigla en inglés), que se implementó en los años 90 para mantener la circulación fetal hasta asegurar la vía aérea del recién nacido, se logra planificar una estrategia de manejo multidisciplinario que permite el abordaje correcto de estas patologías.

Se presenta un caso de teratoma oral gigante en una paciente de sexo femenino de 35 semanas de gestación, en quien se aplicó la técnica EXIT, y su evolución posterior.

Palabras clave: teratoma oral, *epignathus*, EXIT.

ABSTRACT

Thanks to technological advances, it has been possible to carry out the prenatal diagnosis of different life-threatening congenital malformations. Among these, oral teratoma, or *epignathus*, is a rare form of congenital teratoma within those located in the head and neck. They are generally benign and comprise 4% of neonatal teratomas.

From the development of the EXIT technique (ex utero intrapartum treatment), which has been implemented since the 90's to support fetal circulation until the newborn's airway is secured, it is possible to plan a multidisciplinary management strategy that enables the correct approach of these pathologies. We present a case of giant *epignathus* in a 35-week gestation female patient, whose airway was secured using the EXIT technique, and follow up.

Key words: oral teratoma, *epignathus*, EXIT.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e499>

Cómo citar: Parellada C, Pose MN, Vázquez Durán M, Rubies Y, et al. Teratoma oral: la importancia del diagnóstico prenatal y el trabajo interdisciplinario: un caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e499-e503.

INTRODUCCIÓN

Los teratomas congénitos se presentan en 1/4000 recién nacidos vivos. Entre estos tumores, el teratoma oral o *epignathus* constituye el 2 a 4% (1/35 000-1/200 000), y se presenta con mayor frecuencia en pacientes de sexo femenino, con una relación 3:1.¹ El tumor puede causar obstrucción grave de la vía aérea y se asocia con mortalidad neonatal elevada (80 a 100%).² El diagnóstico prenatal se realiza, en general, mediante ecografía durante el segundo o tercer trimestre de embarazo,³ y provee una oportunidad al equipo tratante de planificar un enfoque terapéutico multidisciplinario intraparto para asegurar la vía aérea y disminuir el riesgo de mortalidad perinatal.⁴ A continuación, se notifica un caso de *epignathus* gigante tratado de manera satisfactoria mediante la técnica de EXIT a las 35 semanas de gestación.

CASO CLÍNICO

Llega al servicio de obstetricia de alto riesgo una paciente de sexo femenino de 35 años embarazada, con diagnóstico de hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina. Es secundigesta, con cesárea previa sin antecedentes patológicos de relevancia.

A las 21 semanas de gestación se diagnostica, por ecografía prenatal, un tumor orofacial como probable teratoma de lengua en el feto. Se observa también polihidramnios que requirió amniorreducción en la semana 27. Se mantuvo conducta expectante, con evaluación de la extensión tumoral y seguimiento con resonancia magnética nuclear (RMN) en dos oportunidades hasta la semana 34,3 de edad gestacional, cuando se realiza maduración pulmonar fetal con corticoides, despegamiento de amnios y se

a. Sección Neonatología y Departamento de Pediatría, Hospital Universitario CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Camila Parellada: camilaparellada@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflictos de interés: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-10-2020

Aceptado: 15-4-2021

programa EXIT para la semana 35 de gestación.

Se realiza cesárea con anestesia general, con rotura artificial de membranas y líquido amniótico claro. Manteniendo la circulación placentaria, se recibe una recién nacida de sexo femenino, de 35 semanas de gestación y 2575 g de peso. Se coloca tubo endotraqueal mediante endoscopia flexible y se traslada a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) para el control evolutivo y posterior evaluación diagnóstica de la extensión (Figura 1).

Se coloca a la niña en asistencia respiratoria mecánica (ARM) y se canalizan los vasos umbilicales. Al examen físico, se constata fisura del paladar blando, labio leporino y masa tumoral que parece originarse en la lengua y se exterioriza por el orificio de la boca y la

narina derecha (Figura 2). Se coloca una cubierta plástica estéril que envuelve al tumor, se inicia nutrición parenteral (NPT) y se solicitan estudios complementarios de laboratorio (subunidad β , α -fetoproteína y cariotipo), de diagnóstico por imagen (ecografía cerebral, abdominal y angiotomografía de cabeza, cuello y tórax) y valoración cardiológica con ecocardiograma Doppler color.

FIGURA 1. Nacimiento por cesárea



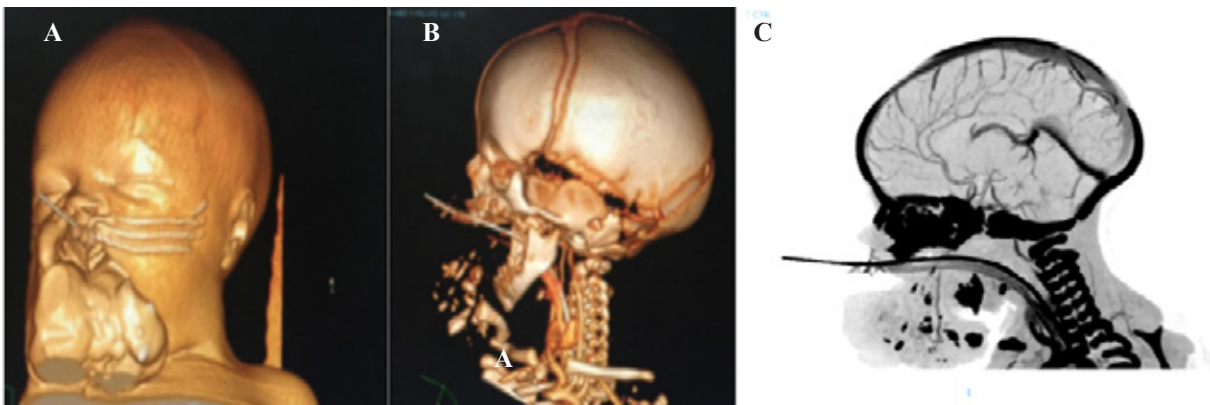
Se observa abdomen materno (*) con incisión de cesárea por donde se extrae al recién nacido (flecha).

FIGURA 2. Aspecto posnatal inmediato



Masa tumoral que parece originarse en la lengua y sale al exterior por el orificio de la boca y la narina derecha.

FIGURA 3. Angiotomografía



A-C: angiotomografía con reconstrucción 3D de cabeza y cuello.

La angiotomografía muestra una masa voluminosa heterogénea con áreas cálcicas en su interior y leve realce al administrar contraste, de 65 x 60 mm que compromete el paladar duro, el tabique nasal y la lengua, que impresiona depender de la fosa nasal derecha y el piso de la boca (Figuras 3a, 3b y 3c).

A los 5 días de vida, se efectúa la resección del tumor en quirófano y bajo anestesia general. Durante el procedimiento se observa tumor de origen palatino, fisurado, que compromete el pilar anterior izquierdo e invade la fosa nasal derecha, y se realiza la resección. El resto del tumor se encuentra adherido al pilar anterior izquierdo y se realiza la resección completa, con liberación de la vía aérea obstruida (Figura 4a).

Se envían muestras a anatomía patológica de las diferentes regiones de la tumoración, más dos fragmentos de la región nasal, uno del paladar blando y varios rotulados como pilar posterior izquierdo. En la masa de la región orofaríngea, se observa, a nivel macroscópico, una formación nodular lobulada de consistencia blanda y color parduzco, se reconocen áreas quísticas y sectores sólidos de consistencia cálcica, mixoide y otros sectores de color pardo-rojizos de aspecto hemorrágico.

A nivel microscópico, el material resecado de la región orofaríngea y nasal presentan revestimiento mucoso y, en la muestra de la fosa nasal, epitelio escamoso con anexos cutáneos y tejidos maduros correspondientes a teratoma, que incluyen mucosa intestinal, cartílago maduro, quistes con epitelio de tipo respiratorio, tejido muscular liso, tejido glial maduro, microcalcificaciones y áreas con

pigmento melánico. En parte de la superficie de las muestras se observa erosión de la mucosa de revestimiento y necrosis, recubierta de material fibrino-hemático. En la resección de la lesión nasal se observa, además, tejido pancreático, tanto acinar como islotes de Langerhans.

Durante la internación, la niña presentó enfermedad de membrana hialina y requirió 2 dosis de surfactante. Permaneció con ARM durante 8 días y con cánula nasal por 4 días, luego aire ambiente con buena tolerancia.

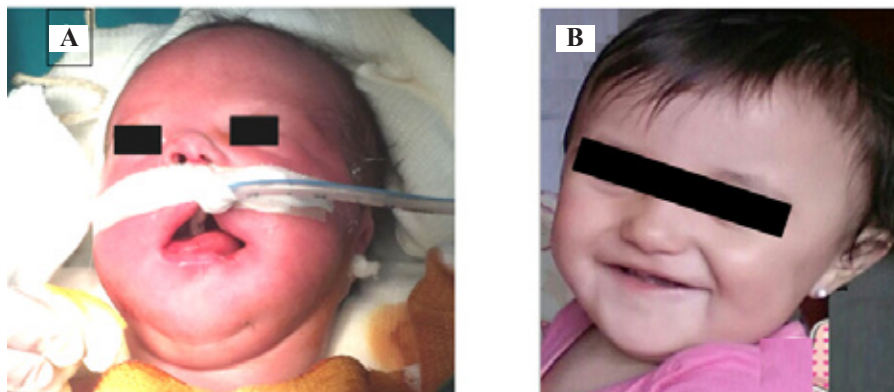
Recibió NPT por 17 días, luego comenzó con nutrición enteral por sonda nasogástrica y, debido a que no se registró pasaje de leche a narina y presentó buena coordinación deglutoria evaluada por videodeglución, comenzó a alimentarse por succión con tetina especial para paladar hendido, con buena tolerancia.

Se realizaron determinaciones inmunohistoquímicas. Se detectó citoqueratina AE1-AE3 en los epitelios maduros descritos y cromogranina A en los islotes pancreáticos. La fosfatasa alcalina placentaria y CD117 fueron negativos, OCT4 resultó positivo focal. El material enviado aparte, como el proveniente del paladar blando y del pilar posterior, muestran mucosa sin compromiso por la neoplasia. Esto permite confirmar el diagnóstico de teratoma maduro basicraneal (*epignathus*).

Al mes de vida se otorga el egreso hospitalario, con controles ambulatorios con pediatra de cabecera, fonoaudiología y odontología.

Cumplido un año de vida, la paciente no presenta evidencia de tumor, y está pendiente la corrección del paladar hendido (Figura 4b).

Figura 4. Evolución posoperatoria



A: paciente en el período posoperatorio inmediato. B: paciente al año de vida.

DISCUSIÓN

El teratoma oral o *epignathus* es una forma poco frecuente de teratoma congénito. El primer caso de este tumor habría sido descrito en 1856 y, desde entonces, se publicaron algunas notificaciones.⁵

Si bien hubo varias clasificaciones de acuerdo al lugar de implantación, en la actualidad se utiliza el término *epignathus* para denominar cualquier teratoma de la cavidad orofaríngea sin especificar el sitio de origen.⁶ Puede asociarse a otras malformaciones congénitas, como anoftalmia, displasia renal bilateral, meningoencefalocele, lengua bífida, síndrome de Pierre Robin e hipoplasia del cuerpo calloso.⁷ Cuando por su gran tamaño dificultan la deglución durante el período fetal, es frecuente que se acompañen de polihidramnios. Se desconoce su etiología, pero los estudios de citogenética han demostrado que el tumor tiene idéntico cariotipo al fetal, lo que apoya al origen mitótico de una célula diploide totipotencial.

La implantación puede ser única o múltiple y la mayoría tiene su punto de fijación en el paladar duro (39 %). Otras localizaciones son: nasofaringe (34 %), esfenoides (15 %), orofaringe (10 %), maxilar (5 %), etmoides (5 %) y tabique nasal (5 %).⁸ Los casos descritos con extensión intracraneal suelen tener una evolución terminal.⁹

La presentación clínica en el neonato varía según el tamaño de la lesión, puede estar asintomático, o presentar dificultad para alimentarse o dificultad respiratoria. Los *epignathus* gigantes que llenan la cavidad bucal causan compromiso respiratorio como consecuencia de la compresión de las vías aéreas superiores. Asegurar la vía respiratoria es el mayor desafío que debe enfrentarse en el momento del nacimiento.¹⁰

El diagnóstico prenatal de los teratomas, mediante las ecografías de control durante la gestación, es fundamental para un tratamiento adecuado y oportuno del recién nacido. El diagnóstico puede dificultarse por la baja frecuencia de aparición de este tumor, su distribución compleja y por su apariencia similar a otras lesiones como quiste dermoide, hamartomas y quiste gastrintestinal. Se puede lograr un diagnóstico prenatal más preciso mediante ecografía tridimensional y RMN, que definen mejor la ubicación y la extensión intracraneal de los tumores, lo que ayuda a disminuir la mortalidad perinatal y la recuperación de los recién nacidos.

La técnica EXIT, descrita por Norris y col. en 1989,¹¹ consiste en asegurar la vía aérea en forma controlada mediante intubación orotraqueal, fibrobroncoscopia rígida o traqueostomía (de acuerdo con la gravedad de la obstrucción) sin interrumpir la circulación materno-fetal a través del soporte placentario, que ejerce las funciones respiratoria y cardiaca.¹² Ha demostrado ser una técnica eficaz para el manejo de fetos con diagnóstico intrauterino de obstrucción de la vía aérea por diferentes causas.¹³ Se debe realizar bajo anestesia general para asegurar la hipotonía del útero y permitir así la adecuada circulación placentaria, disminuyendo el riesgo de prolapso del cordón umbilical y de desprendimiento placentario.¹⁴

Luego de asegurada la vía aérea del neonato, la TAC y RMN son los estudios por imágenes más útiles. La RMN permite una definición clara de la extensión del tumor y su relación con las estructuras circundantes, mientras que la TAC es particularmente útil para detectar calcificaciones (presentes en el 50 % de los teratomas) y defectos óseos. El contraste vascular permite evaluar la circulación sanguínea de la masa.

La escisión quirúrgica completa seguida de la reparación de las anomalías asociadas, tan pronto como se logre la estabilización del paciente, son el tratamiento de elección.

El pronóstico depende de la extensión y la ubicación de la lesión. El riesgo de una recaída maligna aumenta en caso de la resección incompleta y por la presencia de tejido neural en la lesión.¹⁵ Por lo general, los teratomas benignos tienen componentes de tejido maduro, aquellos con potencial maligno suelen contener tejido inmaduro. De acuerdo con algunas notificaciones, la recurrencia del teratoma no necesariamente implica su malignidad; sin embargo, se recomienda que los pacientes permanezcan en seguimiento clínico.

En resumen, los teratomas nasofaríngeos congénitos son tumores usualmente benignos, según su extensión y compromiso regional. El diagnóstico prenatal y el aseguramiento de la vía aérea durante el nacimiento son fundamentales para una evolución favorable. La resección quirúrgica completa es considerada el tratamiento definitivo, ya que asegura la permeabilidad de la vía aérea y evita las recurrencias. ■

REFERENCIAS

1. Clement K, Chamberlain P, Boyd P, Molyneux A. Prenatal diagnosis of an epignathus: A case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(2):178-81.

2. Kumar SY, Shrikrishna U, Shetty J, Sitaram A. Epignathus with fetiform features. *J Lab Physicians*. 2011; 3(1):56-8.
3. Takagi MM, Bussamra LC, Araujo Júnior E, Drummond CL, et al. Prenatal diagnosis of a large epignathus teratoma using two-dimensional and three-dimensional ultrasound: Correlation with pathological findings. *Cleft Palate Craniofac J*. 2014; 51(3):350-3.
4. Hames ME, El-Din MH, Abdelazim IA, Shikanova S, et al. Prenatal Diagnosis and Immediate Successful Management of Isolated Fetal Epignathus. *J Med Ultrasound*. 2019; 27(4):198-201.
5. Escobar GI, Poblete LA, Becker VJ, Zavala B A, et al. Epignathus: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2005; 70(3):173-9.
6. Vandenhoute B, Leteurtre E, Lecomte-Houcke M, Pellerin P, et al. Epignathus teratoma: report of three cases with a review of the literature. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000; 37(1):83-91.
7. Bale PM, Reye RD. Epignathus, double pituitary and agenesis of corpus callosum. *J Pathol*. 1976; 120(3):161-4.
8. Castillo JM, Drut R, Perroni C, Pollono D, et al. Epignathus- Revisión de casos en el Hospital Pediátrico Sor María Ludovica de La Plata. *FASO*. 2009; 16(2):1-3.
9. Smith NM, Chambers SE, Billson VR, Laing I, et al. Oral teratoma (epignathus) with intracranial extension: a report of two cases. *Prenat Diagn*. 1993; 13(10):945-52.
10. Jadhav SS, Korday CS, Malik S, Shah VK, et al. Epignathus Leading to Fatal Airway Obstruction in a Neonate. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(1):SD04-5.
11. Norris M, Joseph J, Leighton B. Anesthesia for perinatal surgery. *Am J Perinatol*. 1989; 6(1):39-40.
12. Laje P, Howell LJ, Johnson MP, Hedrick HL, et al. Perinatal management of congenital oropharyngeal tumors: the ex utero intrapartum treatment (EXIT) approach. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(10):2005-10.
13. Masahata K, Soh H, Tachibana K, Sasahara J, et al. Clinical outcomes of ex utero intrapartum treatment for fetal airway obstruction. *Pediatr Surg Int*. 2019; 35(8):835-43.
14. Hirose S, Farmer DL, Lee H, Nabuhara KK, et al. The Ex Utero Intrapartum Treatment Procedure: Looking Back at the EXIT. *J Pediatr Surg*. 2004; 39(3):375-80.
15. Hu R, Jiang RS. The recurrence of a soft palate teratoma in a neonate: a case report. *Head Neck Oncol*. 2013; 5(2):16.

Colesteatoma complicado en un niño con síndrome de Down: un caso clínico

Complicated cholesteatoma in a child with Down syndrome: a case report

Dra. Roxana Spini^a, Dra. Elena Arias^a, Dra. Florencia Bianchi^a y Dra. Daniela Cohen^a

RESUMEN

El colesteatoma adquirido en niños es una enfermedad agresiva debido a su rápido crecimiento y la alta tasa de recurrencia. Las complicaciones se dividen en dos grandes grupos: las relacionadas con el hueso temporal (dentro o fuera de él) y las complicaciones intracraneales.

El absceso subperióstico es la complicación extratemporal más común y es más frecuente en los niños más pequeños.

Los pacientes que padecen síndrome de Down tienen una prevalencia elevada (superior al 80 %) de otitis media con efusión, que puede estar determinada anatómicamente por la hipoplasia mediofacial con una nasofaringe estrecha y adenoides hipertrófica, junto a trastornos funcionales y mecánicos de la trompa auditiva.

Se presenta un niño de 8 años con síndrome de Down que desarrolló un absceso subperióstico como complicación de un colesteatoma que requirió abordaje quirúrgico inmediato para su resolución.

Palabras clave: colesteatoma, síndrome de Down, mastoidectomía, otitis media.

ABSTRACT

Acquired cholesteatoma in children is an aggressive disease due to its rapid growth and high recurrence rate. The complications are divided into intra- and extratemporal complications or intracranial complication. Subperiosteal abscess is the most common extratemporal complication. It is most frequent in young children. However, there are also other associated complications described in the literature.

Down syndrome patients have anatomical and functional predisposing factors that contribute to chronic cholesteatomatous otitis media. The prevalence is greater than 80 %.

In this report, we present a case of subperiosteal abscess in an 8-year-old child with Down's syndrome. This abscess presented as a complication of an extended cholesteatoma and required immediate surgery for resolution.

Key words: cholesteatoma, Down syndrome, mastoidectomy, otitis media.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e504>

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

Correspondencia:

Dra. Roxana Spini: roxanaspini@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-10-2020

Aceptado: 29-3-2021

Cómo citar: Spini R, Arias E, Bianchi F, Cohen D. Colesteatoma complicado en un niño con síndrome de Down: un caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e504-e507.

INTRODUCCIÓN

El colesteatoma es una patología grave del oído medio que afecta a niños y adultos. Es una lesión quística destructiva que contiene una capa de queratina proveniente del estrato espinoso rodeada de matriz.^{1,2} Puede afectar otras localizaciones en el hueso petroso. En los niños, la enfermedad es más agresiva, por su rápido crecimiento y por la tasa elevada de recurrencias.³

Hay escasos estudios epidemiológicos sobre la verdadera incidencia de colesteatoma: en el año 2000, hasta los 16 años es 3 por 100 000 niños.² Las cifras varían según el nivel socioeconómico y la accesibilidad al sistema de salud de su país.^{4,5}

Se presenta un niño de 8 años con síndrome de Down que desarrolló un absceso subperióstico como complicación de un colesteatoma, que requirió abordaje quirúrgico inmediato para su resolución.

CASO CLÍNICO

Niño de 8 años con síndrome de Down llevado a la consulta con el Servicio de Otorrinolaringología por presentar otorrea derecha de 4 días de evolución. Presenta trastorno de conducta medicado con ácido valproico y risperidona, por lo que no se puede constatar presencia de otodinia. No tiene antecedentes de supuración ni de haber cursado otitis media aguda. Al examen físico, presenta eritema y edema retroauricular del oído derecho (OD), borramiento del surco retroauricular y desplazamiento del pabellón hacia afuera y abajo. En la otomicroscopia se observa oído izquierdo (OI) ventilado y un pólipo que ocupa todo el conducto auricular externo (CAE) en el OD. Se extrae el pólipo en forma parcial y se envía a anatomía patológica. Con sospecha diagnóstica de mastoiditis por otitis media crónica, se decide su internación para tratamiento parenteral con ceftriaxona (50 mg/kg/día), clindamicina

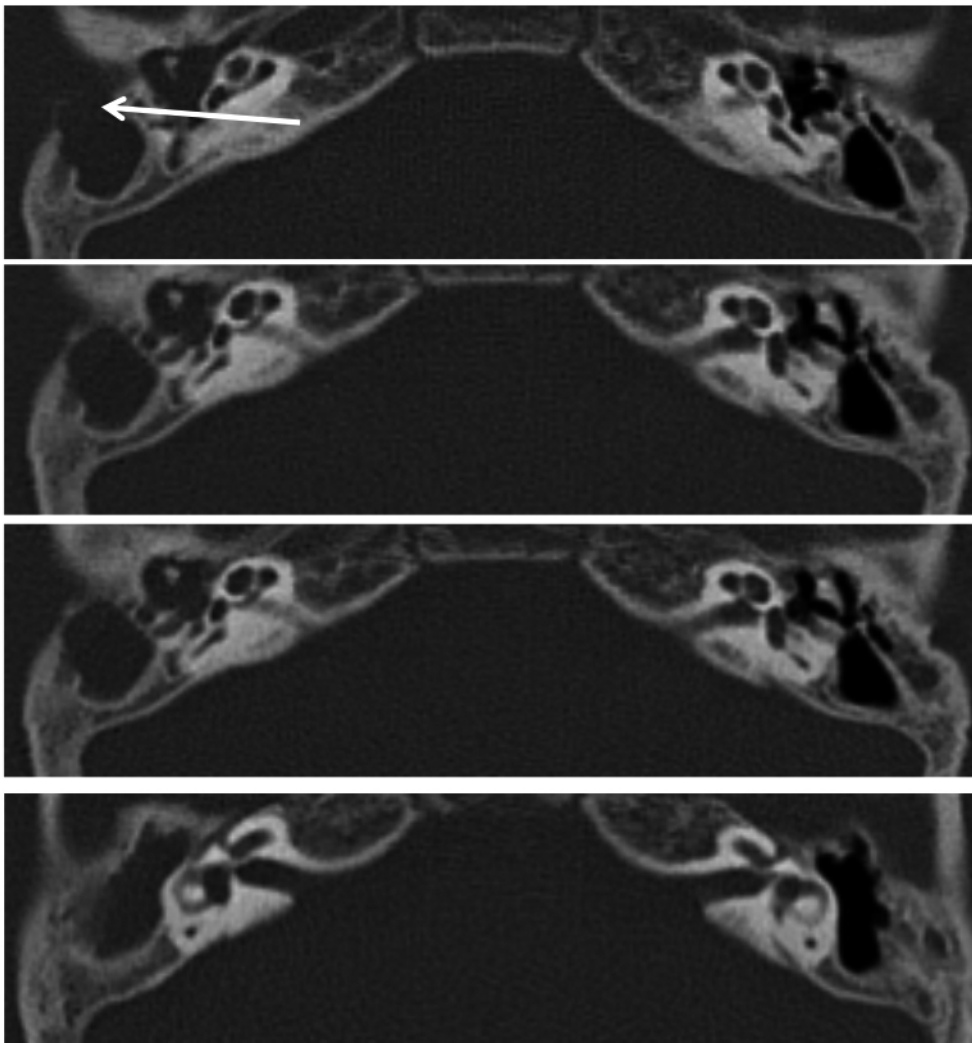
(30 mg/kg/día) y dexametasona (0,6 mg/kg/día). Se solicita una tomografía computada (TC) de ambos peñascos.

A las 72 horas, se constata en la otomicroscopia la persistencia del pólipo que no permite visualizar el oído medio, y caída de la pared posterior del CAE. En la TC (Figura 1) se observa una ocupación de densidad de partes blandas que compromete caja timpánica, ático y mastoides en el OD, con erosión de huesecillos y coalescencia de celdillas mastoideas y erosión de pared posterior del CAE. El OI es normal. El laboratorio presenta hemograma dentro de los

valores normales, excepto la eritrosedimentación con valores altos (68 mm en la primera hora). Se realiza audiometría, donde se constata hipoacusia conductiva moderada derecha con una brecha de 25-30 decibeles (dB), umbral de palabra en OI de 10 dB y en OD de 40 dB. Por la evolución tórpida del cuadro clínico y el diagnóstico presuntivo de colesteatoma extendido complicado, se decide el abordaje quirúrgico y se realiza una mastoidectomía radical modificada.

Durante la intervención (*ver vídeo*), encontramos dos soluciones de continuidad ósea en la pared posterior del CAE con una gran celda

FIGURA 1. Tomografía computada de ambos peñascos, cortes axiales



Oído derecho: ocupación de densidad de partes blandas que compromete la caja timpánica, el ático y la mastoides. Se observa erosión de los huesecillos, coalescencia de celdillas mastoideas y erosión a nivel de la pared posterior del conducto auditivo externo (flecha blanca). Oído izquierdo normal.

mastoidea ocupada por colesteatoma. Se observó una cadena osicular con el martillo indemne, el yunque erosionado y el estribo ausente. Se enviaron muestras a anatomía patológica, y al laboratorio para cultivo de microorganismos y para reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés) para tuberculosis.

El paciente presenta buena evolución posquirúrgica. El informe histológico de pólipo del CAE y las muestras quirúrgicas notifica la presencia de fragmentos de epitelio pavimentoso y material córneo laminar, compatible con colesteatoma.

Se recibe el resultado de los hemocultivos como negativos, el cultivo de la muestra quirúrgica es positivo para *Pseudomonas aeruginosa* (sensible a ceftazidime, ampicilina, gentamicina y ciprofloxacina) y la PCR para tuberculosis es negativa. Cumplidos 9 días de ceftriaxona y 8 días de clindamicina, se rota el antibiótico según el resultado de antibiograma a ceftazidime, en dosis de 150 mg/kg/día. Dicho tratamiento se administra por vía intravenosa durante 7 días y luego se otorga egreso hospitalario con ciprofloxacina por vía oral, para cumplir 21 días en total. El paciente presenta buena evolución, sin recidiva luego de 18 meses con controles periódicos cada 3 meses.

DISCUSIÓN

Las complicaciones del colesteatoma son las intracraneales y las del hueso temporal, que a su vez se clasifican en intratemporales y extratemporales.

Las complicaciones extratemporales son el absceso subperióstico (es la complicación extrapetrosa más común, se produce por erosión de la corteza mastoidea o por propagación venosa a través de trombosis de venas emisarias) y el absceso de Bezold (por erosión de la punta de la mastoides). Las complicaciones intratemporales son, en orden decreciente de frecuencia, la mastoiditis, la fístula laberíntica, la petrositis y la parálisis facial.²⁶ Por su parte, las complicaciones intracraneales son el absceso cerebral o subdural, y la meningitis, entre otras.

Es infrecuente diagnosticar colesteatoma sin encontrar alguna erosión. Gomma y col.,¹ estudiaron a 56 pacientes con diagnóstico de colesteatoma adquirido y detectaron destrucción de la cadena osicular completa (57 %), automastoidectomía (35 %), fístula de conducto semicircular externo (21 %), fístula de la pared mastoidea (17 %), absceso posauricular

y/o cigomático (17 %) y absceso mastoideo (3 %). El paciente aquí descrito presentaba una automastoidectomía con dos fistulas en la pared posterior del CAE sin erosión de la tabla externa de la mastoides. Las imágenes tomográficas coincidían con los hallazgos encontrados en la cirugía.

La edad promedio de diagnóstico de colesteatoma adquirido es $7,7 \pm 3,3$ años.⁷ El síntoma principal inicial es la otorrea fétida crónica con pérdida auditiva.^{1,8} Su origen es multifactorial.^{2,9}

Los pacientes con síndrome de Down tienen una prevalencia elevada (> 80 %) de otitis media con efusión, que puede estar determinada anatómicamente por la hipoplasia mediofacial con una nasofaringe estrecha y adenoides hipertrófica, junto a trastornos funcionales y mecánicos de la trompa auditiva. Se constató que la trompa es extremadamente pequeña, con mayor colapso y escaso desarrollo del cartílago lateral, que causa una obstrucción mecánica intrínseca. Además, existen trastornos funcionales tales como presión de cierre baja, constricción de la trompa durante la deglución, incapacidad para equilibrar presiones positivas o negativas del oído medio y resistencia pasiva baja. Esto lleva a que la mastoides no se neumatice de manera adecuada. La suma de todos estos factores en los pacientes con síndrome de Down contribuye a padecer la otitis media crónica colesteatomatosa.^{10,11}

El diagnóstico presuntivo suele realizarse con la clínica y la otoscopia.² La TC del hueso temporal orienta sobre la extensión del colesteatoma, además de detectar las variantes anatómicas y complicaciones. Los principales criterios de sospecha de colesteatoma en la TC son la presencia de una masa de densidad de partes blandas dentro de la cavidad timpanomastoidea con osteólisis de pared del receso epitimpático y/o osículos y/o *tegmen timpani* y/o cubierta de la pared externa del conducto semicircular externo.¹² Se evidencia una correlación entre los hallazgos preoperatorios en la TC y los hallados en la cirugía.¹ La resonancia magnética (RM) con secuencia de difusión no ecoplanar es el estudio por imágenes de elección para identificar colesteatoma residual o cuando hay dudas diagnósticas con la otomicroscopia en estadios muy tempranos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los niños, en comparación con los adultos, tienen menor sensibilidad y especificidad a la RM (65 % y 70 %, respectivamente). Esto se debe a la presencia de enfermedad inflamatoria

en el oído de un niño.^{9,13} El diagnóstico definitivo lo proporciona la anatomía patológica de la lesión.¹⁴

Existen enfermedades sistémicas como enfermedades granulomatosas, procesos infecciosos, tumores, disfunciones óseas, enfermedades de depósito y enfermedades vasculares que pueden afectar el oído medio y el hueso temporal que pueden confundirse con la otitis media crónica. El alto índice de sospecha y el conocimiento de los posibles diagnósticos diferenciales hacen posible la derivación oportuna al otorrinolaringólogo para un diagnóstico temprano y un tratamiento efectivo.¹⁴

El microorganismo aislado con mayor frecuencia es la *P. aeruginosa*. No se administran antibióticos en forma rutinaria, excepto en las complicaciones. En ese caso, se sugiere indicar antibióticos de amplio espectro y luego se adecua según el resultado de los cultivos microbiológicos.¹⁴

El principal objetivo del tratamiento es erradicar la enfermedad, de manera tal que se restaure la ventilación del oído medio.² La cirugía del oído medio en niños es más dificultosa por la hiperplasia de la mucosa y por la inflamación crónica ocasionada por la obstrucción de la trompa auditiva; esto aumenta el porcentaje de recurrencias y recidivas.

La elección del tipo de cirugía, la mastoidectomía radical o conservadora (bajar la pared posterior del CAE o conservarla, respectivamente) depende de la experiencia del cirujano y de la extensión de la enfermedad. En los últimos años, cada vez más casos se pueden resolver con éxito con una cirugía endoscópica mínimamente invasiva transcanal. Pero cuando la enfermedad se extiende posterior al *aditus ad antrum* o en la profundidad del seno timpánico o hay complicaciones como fístula o erosión del *tegmen*, la cirugía convencional de mastoidectomía con otomicroscopio continúa siendo el estándar de oro.^{9,15}

Es importante destacar la importancia del seguimiento por un otorrinolaringólogo de todos los pacientes con síndrome de Down en forma rutinaria desde el nacimiento. Se debe evaluar la audición, así como también el estado del oído medio. Son pacientes que tienen el conducto auditivo externo muy estrecho, y el examen físico suele ser muy difícil en la mayoría de estos niños, dado que no colaboran. Esto aumenta

la probabilidad de que tengan complicaciones de una patología crónica del oído medio o de un colesteatoma. El diagnóstico temprano del colesteatoma permite una resolución quirúrgica más conservadora, con un mejor pronóstico y menos recidivas.

VIDEO

Link: https://www.youtube.com/watch?v=_ZuuQeFNjwI

REFERENCIAS

- Gomma M, Rahim A, Karim A, Ghany H, et al. Evaluation of temporal bone cholesteatoma and the correlation between high resolution computed tomography and surgical finding. *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 2013; 6:21-8.
- Nevoux J, Lenoir M, Roger G, Denoyelle F. Childhood cholesteatoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2010; 127(4):143-50.
- Drahy A, Debarros A, Lerosey Y, Choussy O, et al. Acquired cholesteatoma in children' strategies and medium-term results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012; 129(5):225-9.
- Tos M. Treatment of cholesteatoma in children. A long-term study of results. *Am J Otol*. 1983; 4(3):189-97.
- Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, Ebmeyer J, et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004; 261(1):6-24.
- Smith JA, Danner CJ. Complications of chronic otitis media and cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006; 39(6):1237-55.
- Nelson M, Roger G, Koltai P, Garabedian E, et al. Congenital cholesteatoma: classification, management, and outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128(7):810-4.
- Mirza O, Varadarajan V, Youshani A, Willatt D. Escherichia coli positive intratentorial subdural empyema secondary to mastoiditis and underlying cholesteatoma. *BMJ Case Rep*. 2014; 2014:bcr2014204498.
- Ryan P, Patel N. Endoscopic management of pediatric cholesteatoma. *J Otol*. 2020; 15(1):17-26.
- Zúñiga PJ, Raggio PM. Síndrome de Down en otorrinolaringología. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2015; 75(1):49-54.
- Palacios Nieto S, Consentino ML, Caceres Narizzano O, Montes S. Manifestaciones otológicas en pacientes con síndrome de Down. *Rev FASO*. 2016; 23(3):26-31.
- Manolis EN, Filippou D, Tsoumakas C, Diomidous M, et al. Radiologic evaluation of the ear anatomy in pediatric cholesteatoma. *J Craniofac Surg*. 2009; 20(3):807-10.
- Clarke S, Mistry D, Al Thubaiti T, Khan M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of cholesteatoma using PROPELLER at 1.5T: a single-centre retrospective study. *Can Assoc Radiol J*. 2017; 68(2):116-21.
- Maniu A, Harabagiu O, Damian L, Stefanescu E, et al. Mastoiditis and facial paralysis as initial manifestations of temporal bone systemic diseases – the significance of the histopathological examination. *Rom J Morphol Embryol*. 2016; 57(1):243-8.
- Marchioni D, Soloperto D, Rubini A, Villari D, et al. Endoscopic exclusive transcanal approach to the tympanic cavity cholesteatoma in pediatric patients: our experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015; 79(3):316-22.

Aciduria argininosuccínica: informe de un caso de inicio neonatal

Argininosuccinic aciduria: Neonatal case report

Dra. María P. Zuza^a, Dr. Genaro Gerbaudo^a, Dr. Sergio O. Molina^a y Dra. Marcela Pereyra^b

RESUMEN

Los defectos del ciclo de la urea son enfermedades metabólicas hereditarias que se producen por defecto en una de las enzimas encargadas de la desintoxicación del amonio, lo que genera su acumulación en el organismo. Las manifestaciones clínicas pueden presentarse en la etapa neonatal, con morbilidad elevada, o de forma tardía. La heterogeneidad de los síntomas y la falta de sospecha clínica en neonatos conducen a un diagnóstico erróneo y se puede confundir con sepsis neonatal o hemorragias cerebrales. El aumento de amonio plasmático en el examen bioquímico orienta su diagnóstico hacia un defecto del ciclo de la urea.

La aciduria argininosuccínica es el tercer defecto más frecuente del ciclo de la urea y es causada por deficiencia de la enzima argininosuccinico liasa.

Se presenta el informe de un caso de inicio neonatal. Los objetivos son enfatizar en su sospecha diagnóstica y proponer herramientas diagnósticas tempranas, como su incorporación a la pesquisa metabólica neonatal.

Palabras clave: trastornos innatos del ciclo de la urea, aciduria argininosuccínica, hiperamonemia.

ABSTRACT

Urea cycle defects are inborn errors of metabolism produced by a defect in one of the enzymes responsible for the detoxification of ammonia, which generates its accumulation in the body. The clinical manifestations can present early, with high morbidity and mortality, or late onset. The heterogeneity of the symptoms and the lack of clinical suspicion in neonates leads to a wrong diagnosis, which can be confused with neonatal sepsis or cerebral hemorrhages. The increase in plasma ammonia in the biochemical examination orients his diagnosis towards a defect of the urea cycle.

Argininosuccinic aciduria is the third most frequent defect of the urea cycle, and is caused by a argininosuccinate lyase deficiency. A neonatal onset case report is presented. The objective is to emphasize its diagnostic suspicion, and to propose early diagnostic tools such as its incorporation into the neonatal metabolic screening.

Keywords: urea cycle disorders inborn, argininosuccinic aciduria, hyperammonemia.

a. Servicio de Neonatología, Hospital Teodoro J. Schestakow, San Rafael, Argentina.

b. Servicio de Crecimiento y Desarrollo, Hospital Pediátrico Dr. H. J. Notti, Mendoza, Argentina.

Correspondencia:

Dra. María P. Zuza: pilizuza@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Recibido: 30-10-2020

Aceptado: 9-3-2021

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e508>

Cómo citar: Zuza MP, Gerbaudo G, Molina SO, Pereyra M. Aciduria argininosuccínica: informe de un caso de inicio neonatal. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e508-e512.

Siglas y abreviaturas

DCU: defectos del ciclo de la urea.

OTC: ornitina transcarbamilasa.

RN: recién nacido.

ASA: aciduria argininosuccínica.

ASL: argininosuccinato liasa.

ARM: asistencia respiratoria mecánica.

VR: valor de referencia.

INTRODUCCIÓN

Los errores congénitos del metabolismo son un conjunto de enfermedades producidas por alteraciones genéticas que bloquean la función de distintas vías metabólicas.

Dentro de este grupo de patologías, se encuentran los defectos del ciclo de la urea (DCU), que incluyen 8 entidades metabólicas hereditarias, causadas por mutaciones en una de las 6 enzimas: deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC), deficiencia de argininosuccinato sintetasa (ASS), deficiencia de carbamilo fosfato sintetasa (CPS1), deficiencia de argininosuccinato liasa (ASL), deficiencia de arginasa (ARG) y deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS);¹⁻⁵ y mutaciones en los transportadores mitocondriales de ornitina y citrulina, y de glutamato y aspartato asociado con el síndrome hiperornitinemias-hiperamoniemia-homocitrulinuria y citrulinemia de tipo 2, respectivamente.^{4,6} Todas estas deficiencias se heredan de forma autosómica recesiva, excepto la deficiencia de OTC de herencia ligada al X.^{2,4}

En conjunto, tienen una frecuencia global de 1 en 35 000 recién nacidos (RN) vivos.^{4,7,8} Sin embargo, la incidencia global podría ser mayor debido al subdiagnóstico.^{4,7}

Se puede manifestar como forma grave de inicio neonatal con hiperamonemia en los primeros días de vida, o de forma tardía con

hiperamonemia episódica y/o complicaciones en el largo plazo.⁴

Ante la sospecha de un DCU, debe cuantificarse el amonio en plasma. La presencia de valores por encima de los normales ($< 110 \mu\text{mol/L}$ en neonatos)³ acompañados de las manifestaciones clínicas es indicativa de un DCU.

El tratamiento consiste en disminuir la producción de nitrógeno con restricción en la ingesta de proteínas y el uso de quelantes de amonio.

Se presenta el caso de un recién nacido con diagnóstico de aciduria argininosuccínica para dar a conocer su presentación más frecuente en etapa neonatal y así facilitar la sospecha diagnóstica y el reconocimiento por parte de los profesionales de la salud.

CASO CLÍNICO

Recién nacida de sexo femenino. Parto vaginal de 39 semanas, con peso al nacer de 2980 g y talla de 47 cm. Apgar 9/10. Padres no consanguíneos. Antecedentes familiares: dos hermanos varones fallecidos (al quinto y al décimo día de vida), ambos con diagnóstico de trombosis del seno venoso, sin evidencia comprobada por imágenes.

En vista de los antecedentes familiares, se decide su ingreso al Servicio de Neonatología. Se realiza monitoreo clínico, laboratorio, ecografía cerebral y ecocardiografía. Con resultados normales y buena evolución clínica; pasa a internación conjunta a las 48 horas de vida.

Al tercer día de vida presenta rechazo alimentario, hipotonía e hiporreactividad con

deterioro neurológico progresivo que requiere asistencia respiratoria mecánica. Ante la sospecha clínica de sepsis, se medica con antibióticos. Se realiza tomografía computarizada, con diagnóstico presuntivo de trombosis del seno venoso. En el electroencefalograma se observa hipovoltaje generalizado. Se inicia infusión de heparina.

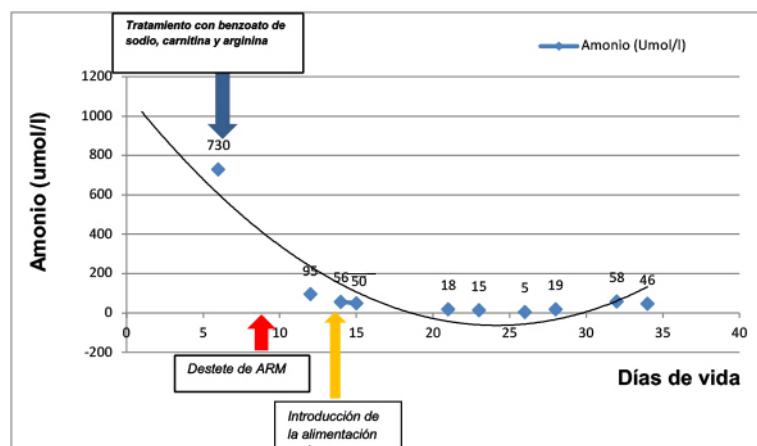
Al sexto día de vida, la paciente continúa en mal estado general, se incorpora a los diagnósticos presuntivos los errores congénitos del metabolismo y se solicita amonio $730 \mu\text{mol/l}$ (valor de referencia [VR]: $< 110 \mu\text{mol/l}$), ácido láctico 44 mg/dl (VR: $< 19 \text{ mg/dl}$). Se realiza interconsulta al Servicio de Crecimiento y Desarrollo, que sugiere tomar muestras críticas de sangre y orina, restricción proteica e iniciar tratamiento intravenoso con benzoato de sodio a $250\text{-}500 \text{ mg/kg/día}$, flujo de dextrosa $8\text{-}10 \text{ mg/kg/min}$, l-carnitina 200 mg/kg/día y arginina 250 mg/k/día .

La paciente evoluciona favorablemente, se observa disminución de los valores de amonio, como se muestra en la *Figura 1*. Presenta respuesta motora y apertura ocular espontánea; se logra el destete de la ARM a los 9 días de vida. Se incorpora alimentación por vía oral a los 14 días de vida con leche materna y aporte progresivo de proteínas.

A los 33 días de vida, se reciben los determinantes bioquímicos que apoyan el diagnóstico de aciduria argininosuccínica.

- Aminoácidos plasmáticos: citrulina $900 \mu\text{mol/dl}$ (VR: $2\text{-}30 \mu\text{mol/dl}$), arginina $23 \mu\text{mol/dl}$ (VR: $2\text{-}50 \mu\text{mol/dl}$) con suplementación,

FIGURA 1. Evolución clínica de la paciente



ARM: asistencia respiratoria mecánica.

glutamina 146,2 umol/dl (VR: 33,3-85 umol/dl) y ornitina 12,3 umol/dl (VR: 2-13,6 umol/dl). Presencia de bajos niveles de ácido argininosuccínico.

- Ácidos orgánicos: se detectan ácido orótico, uracilo y cetonas. Las acilcarnitinas en papel de filtro estaban dentro de los límites normales.

En la *Tabla 1* se observan las alteraciones bioquímicas en el ciclo de la urea.

La niña recibe el alta hospitalaria a los 41 días de vida, con valor de amonio de 46 umol/l. Continúa tratamiento ambulatorio con fórmula láctea y especial de aminoácidos esenciales enriquecida con polimerosa y triglicéridos de cadena media (aporte calórico de 130 cal/kg/día), benzoato de sodio, l-arginina y l-carnitina. Actualmente presenta bajo peso (puntaje Z: -2), baja talla (puntaje Z: -3,6) y microcefalia (puntaje Z: -2,08). No ha tenido descompensaciones desde el diagnóstico. Inició alimentación complementaria oportuna. La dieta excluye de forma permanente alimentos de origen animal y legumbres, y se limita la ingesta de otros alimentos con alto contenido proteico, como los cereales. Recibe el aporte calórico proteico (naturales y de aminoácidos esenciales) acorde a las recomendaciones de las guías internacionales para edad y sexo.

DISCUSIÓN

La aciduria argininosuccínica (ASA) es el tercer defecto más común del ciclo de la urea,⁴

causada por la deficiencia de argininosuccinato liasa (ASL).^{9,10} Tiene una prevalencia de 1 en 70 000 RN vivos.^{5,9,10}

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse de manera temprana o tardía dependiendo más de la actividad enzimática residual que del bloqueo en cierta enzima del ciclo.

Las manifestaciones tempranas aparecen en las primeras horas posteriores al nacimiento. El defecto enzimático suele ser grave. Presenta sintomatología por neurotoxicidad del amonio con alta morbilidad: rechazo del alimento, vómitos, letargia progresiva, encefalopatía, hipotonía y polipnea⁴ que conlleva una alcalosis respiratoria (característica de la encefalopatía hiperamonémica) con deterioro neurológico que requiere ARM.¹ Esta presentación suele confundirse con sepsis y hemorragia intraventricular,² por lo que requiere de un diagnóstico rápido y un tratamiento oportuno para reducir los niveles de amonio.

Las manifestaciones clínicas tardías aparecen con diferentes grados de gravedad.¹ Suelen ser leves y pueden ocurrir a cualquier edad, con episodios desencadenados por estrés catabólico (infecciones, cirugía, etc.) o con síntomas más insidiosos, como retraso de crecimiento, enfermedad hepática crónica, trastornos del comportamiento o deterioro cognitivo,^{5,9} hipertensión y tricorrexia nodosa.^{10,11}

La mayor incidencia de estas complicaciones es exclusiva de la ASA y no parecen estar relacionadas con la gravedad o duración de los

Tabla 1. Alteraciones bioquímicas en el ciclo de la urea

Enzima deficiente	Aminoácidos	Ácido orótico
Carbamilfosfato sintetasa	↑ glutamina ↑ alanina ↓ citrulina ↓ arginina	Normal
Ornitina transcarbamilasa	↑ glutamina ↑ alanina ↓ citrulina ↓ arginina	↑↑
Argininosuccínico sintetasa (citrulinemia)	↑↑ citrulina ↓ arginina	↑
Argininosuccínico liasa (aciduria argininosuccínica)	↑ citrulina ↑ ácido argininosuccínico ↓ arginina	↑
Argininasas	↑↑ arginina	↑
N-acetilglutamato sintetasa	↑ glutamina ↑ alanina	Normal

episodios de hiperamonemia.¹⁰ Se han informado casos de deterioro cognitivo de inicio tardío o trastornos de aprendizaje aun en ausencia de hiperamonemia¹⁰ e incluso con tratamiento adecuado.¹²

La aparición tardía de síntomas, asociada con una actividad enzimática parcial, a menudo puede retrasar el reconocimiento de esta patología y presentar, en algunos casos, una evolución clínica menos grave.¹³ En estos casos, el diagnóstico se realiza durante los momentos de estrés metabólico, como una enfermedad aguda o crónica significativa.¹⁴

Debido a la heterogeneidad del cuadro clínico, es importante considerar la posibilidad de una enfermedad metabólica ante un neonato que no evoluciona según lo esperado.³ Por tal motivo, y según lo relatado en el caso, creemos conveniente incluir la determinación de amonio plasmático en el tamizaje de sepsis³ y también en aquellos pacientes que presentan encefalopatía de etiología desconocida,¹⁴ ya que el no actuar tempranamente puede llevar a graves secuelas neurológicas⁵ y a la muerte.

La confirmación de una sospecha clínica de ASA se logra mediante análisis de aminoácidos plasmáticos que revelan niveles elevados de citrulina, ácido orótico y el aumento de ácido argininosuccínico en plasma y/u orina. El estudio genético molecular de ASL es importante para el asesoramiento genético y la planificación familiar, además del diagnóstico retrospectivo de los hermanos fallecidos.^{4,14}

El tratamiento depende del nivel de amonio y el estado general del paciente, así como también de la edad y la alteración específica del ciclo de la urea. Consiste en disminuir la producción de nitrógeno con restricción alimenticia de proteínas, permitiendo el mínimo indispensable para un buen desarrollo, sumado al aporte de calorías necesarias para evitar catabolismo endógeno.³ También se usan quelantes del amonio, como el benzoato de sodio y el fenilbutirato de sodio, que evitan el ciclo de la urea mediante la producción de metabolitos conjugados que luego son excretados por orina. Según el tipo de bloqueo enzimático, es necesario aportar arginina, citrulina y carnitina.^{1,3,10} Se debe iniciar hemodiálisis con niveles de amonio mayores a 500 $\mu\text{mol/L}$.

Para lograr adherencia al tratamiento y un buen control metabólico, es importante informar y educar a los padres sobre el diagnóstico y el manejo de la patología,³ teniendo en cuenta

su atención por un equipo multidisciplinario (pediatra, genetista, nutricionista, trabajo social, etc.).

A modo de conclusión, la experiencia nos muestra la importancia de no precipitarnos a concluir un diagnóstico sin antes haber comprendido la particularidad del caso y sus antecedentes. Se debe plantear la duda diagnóstica, cuando el cuadro clínico es incierto y el diagnóstico preliminar y no concluyente. También nos señala la importancia de la comunicación estrecha con centros de referencia y de los medios para el abordaje de estos pacientes desde el algoritmo de diagnóstico y del tratamiento.

Por otro lado, debido a la mejoría de la supervivencia de los pacientes durante los primeros años de vida luego de instaurado el tratamiento, nos parece importante plantear la detección de ASA en la pesquisa neonatal,⁴ ya que su diagnóstico oportuno y el tratamiento temprano podrían evitar secuelas y mejorar la evolución cognitiva de estos pacientes. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen al Servicio de Neonatología, Hospital Teodoro J. Schestakow, San Rafael, Mendoza, Argentina.

REFERENCIAS

- Carretero Colomer M. Trastornos del ciclo de la urea: vías metabólicas alternativas. *Offarm Farmacia y Sociedad*. 2004; 23(9):136-8.
- Flores JT. Aspectos integrales de los defectos del ciclo de la urea. *Rev Méd Costa Rica Centroam*. 2012; 69(603):379-86.
- Gómez López L, Ruíz Pons M, Sánchez Valverde Visus F, Dalmau Serra J, et al. Manejo de las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos. En: SEGHNPAEP. Protocolos diagnósticos-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Madrid: Ergon; 2010. Págs.365-70.
- Silvera-Ruiz SM, Arranz JA, Häberle J, Angaroni CJ, et al. Urea cycle disorders in Argentine patients: clinical presentation, biochemical and genetic findings. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14(1):203.
- Seminara J, Tuchman M, Krivitzy L, Krischer J, et al. Establishing a consortium for the study of rare diseases: the urea cycle disorders consortium. *Mol Genet Metab*. 2010; 100(Suppl 1):S97-105.
- Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, et al. The metabolic & molecular bases of inherited disease. 8a ed. New York: McGraw-Hill; 2001. Págs.1909-63.
- Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2013; 110(1-2):179-80.
- Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Mol Genetic Metab*. 2014; 113(1-2):127-30.
- Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase

- deficiency. *Genet Med.* 2012; 14(5):501-7.
10. Erez A, Nagamani SC, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency-Argininosuccinic aciduria and more. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011; 157C(1):45-53.
 11. Kim D, Ko JM, Kim YM, Seo GH, et al. Low prevalence of argininosuccinate lyase deficiency among inherited urea cycle disorders in Korea. *J Hum Genet.* 2018; 63(8):911-7.
 12. Billmeier G Jr, Molinary S, Wilroy R Jr, Duenas D, et al. Argininosuccinic Aciduria: Investigation of an affected family. *J Pediatr.* 1974; 84(1):85-9.
 13. Kleijer W, Garritsen V, Linnebank M, Mooyer P, et al. Clinical, enzymatic, and molecular genetic characterization of a biochemical variant type of Argininosuccinic Aciduria: prenatal and postnatal diagnosis in five unrelated families. *J Inherit Metab Dis.* 2002; 25(5):399-410.
 14. Smith W, Kishnani PS, Lee B, Singh RH, et al. Urea Cycle Disorders: Clinical presentation outside the newborn period. *Crit Care Clin.* 2005; 21(4 Suppl):S9-17.

Hematoma duodenal posvideoendoscopia digestiva alta para diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped en pediatría: a propósito de dos casos

Duodenal hematoma after upper gastrointestinal endoscopy in pediatric graft vs host disease: Report of two cases

Dra. Georgina Bergero^a, Dra. Daniela Frangi^b, Dra. Luciana Lerendegui^c, Dra. Verónica Busoni^b, Dr. Pablo A. Lobos^c, Dra. Marina Orsi^b y Dr. Julián Llera^a

RESUMEN

La enfermedad de injerto contra huésped es una complicación grave que se presenta después del trasplante de médula ósea, con morbilidad y mortalidad elevadas. El patrón de oro para evaluar su compromiso gastrointestinal es la endoscopia digestiva alta y baja con toma de biopsia. El desarrollo de hematoma duodenal intramural es una complicación poco frecuente asociada con este procedimiento.

Se presentan dos casos de hematoma duodenal intramural posendoscopia en pacientes con trasplante y sospecha de enfermedad injerto contra huésped que presentaron un cuadro agudo de dolor abdominal y sangrado intestinal. El diagnóstico se realizó por tomografía y recibieron tratamiento conservador, con un resultado favorable.

En ambos casos, el diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal se hizo a través de las biopsias colónicas con histología duodenal normal, lo que sugiere evitar la toma de muestras duodenales para prevenir esta grave complicación en pacientes de alto riesgo y, de este modo, disminuir la morbilidad.

Palabras clave: hematoma, enfermedades duodenales, endoscopia, enfermedad de injerto contra huésped.

ABSTRACT

Graft versus host disease is a serious complication that occurs following bone marrow transplant with significant morbidity and mortality. The gold standard to diagnose gastrointestinal graft versus host disease is upper and lower gastrointestinal endoscopy with histological validation. The development of intramural duodenal hematoma is a rare complication associated with this procedure.

- Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría.
- Servicio de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica.
- Servicio de Cirugía y Urología Pediátrica, Departamento de Pediatría.

Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Georgina Bergero: bergerogeorgina@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-11-2020

Aceptado: 7-4-2021

We present two cases of intramural duodenal haematoma after duodenal biopsies in bone marrow transplant patients that presented clinically with severe abdominal pain and intestinal bleeding. In both cases, CT scans confirmed the diagnosis and they were treated conservatively with favorable outcomes.

Final diagnosis of gastrointestinal graft versus host disease was based on the colonic samples with normal duodenal histoarchitecture, which could lead to avoiding duodenal samples in future patients in order to prevent this serious complication and thus diminish morbidity.

Key words: hematoma, duodenal diseases, endoscopy, graft vs host disease.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e513>

Cómo citar: Bergero G, Frangi D, Lerendegui L, Busoni V, et al. Hematoma duodenal posvideoendoscopia digestiva alta para diagnóstico de enfermedad de injerto contra huésped en pediatría: a propósito de dos casos. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e513-e517.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una complicación grave que puede presentarse luego del trasplante de médula ósea (TMO), con una morbilidad y mortalidad elevadas.¹ Esta entidad suele aparecer dentro de los 100 primeros días posteriores al TMO y se considera que es la principal causa de muerte en más del 20 % de los pacientes. Su génesis se explica por la activación de los linfocitos T del donante que reconocen las moléculas del sistema HLA o péptidos presentes en la superficie de las células presentadoras de antígenos del receptor. Este proceso tiene como órganos diana la piel, el hígado y el intestino.² Cuando el tracto gastrointestinal está involucrado, a menudo se presenta con diarrea secretora, anorexia, vómitos y, en casos graves, dolor abdominal y sangrado gastrointestinal.¹

El patrón de oro para el diagnóstico de la EICH gastrointestinal (EICH-GI) es la videoendoscopia alta y baja con toma de biopsia.³ El desarrollo de hematoma duodenal intramural (HDI) es una complicación poco frecuente asociada a

este procedimiento. Aunque se desconoce su incidencia, se estima que se produce en alrededor de 1:2000 endoscopias gastrointestinales altas,^{4,5} con una mayor proporción en pacientes pediátricos.^{6,7} Es excepcional que se presente en pacientes sin patología previa; se cree que la anatomía duodenal, el tipo de anestesia utilizada y la posición en la que se realiza la endoscopia podrían ser factores potencialmente asociados.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, el hematoma duodenal se ha relacionado frecuentemente con diferentes comorbilidades tales como coagulopatía, trombocitopenia, enfermedades oncohematológicas y malnutrición. Desde este punto de vista, el TMO parece desempeñar un papel central como factor predisponente.⁸

Se describen dos casos de hematoma duodenal tras la realización de biopsia duodenal endoscópica para evaluar EICH-GI luego de TMO.

Caso 1

Paciente de 10 años con antecedente de leucemia mieloide aguda, que cursa el segundo TMO. En el día 18 postrasplante, presentó diarrea y fiebre sin evidencia de infección. Debido a la persistencia de los síntomas, se realizó videoendoscopia digestiva alta y baja con toma de muestras para biopsia para evaluar la presencia de EICH-GI. Durante las primeras horas posoperatorias, el paciente experimentó hematemesis y dolor abdominal agudo, sin signos de inestabilidad hemodinámica. El hematocrito se mantuvo estable y no se evidenciaron signos de perforación intestinal. Sin embargo, 12 horas después del procedimiento endoscópico, el dolor abdominal y los vómitos se intensificaron.

El marcado aumento de los valores de amilasa (1900 UI/L) y lipasa (4580 UI/L), junto con una disminución tanto de los niveles de hematocrito como de hemoglobina, motivó la realización de una tomografía computarizada con contraste intravenoso, que mostró un gran hematoma parietal submucoso (39 mm x 43 mm x 82 mm) localizado entre la segunda y la tercera porción del duodeno, causando una obstrucción tanto del colédoco como del conducto pancreático (Figura 1).

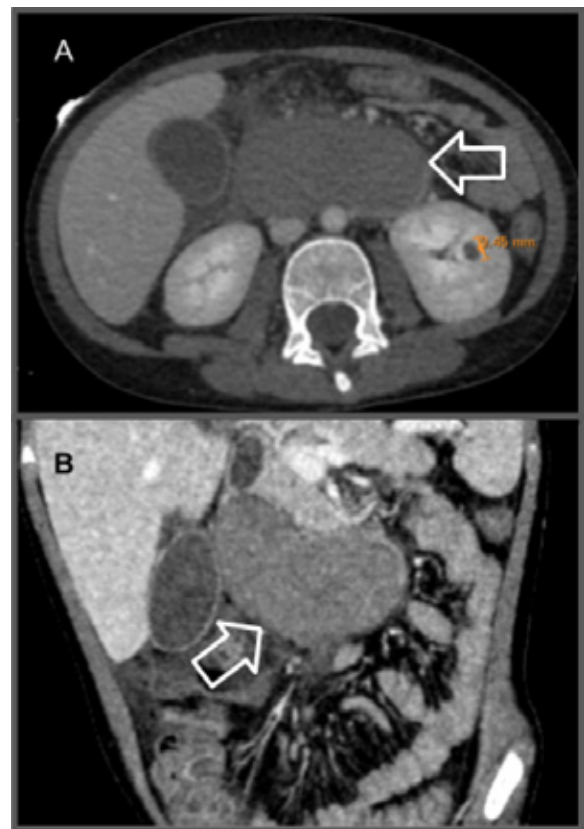
Se colocó una sonda nasogástrica descompresiva. Los valores de lipasa y amilasa se normalizaron dos días después. Se confirmó la presencia de EICH-GI en las biopsias de colon, sin anomalías histológicas en las muestras duodenales, y se inició tratamiento acorde. Se

administró nutrición parenteral total durante un período de 20 días, tras el cual se reinició el aporte por vía oral de forma progresiva hasta lograr alimentación enteral completa. Se utilizó la ecografía como método no invasivo para el seguimiento del tamaño del hematoma. El paciente evolucionó de manera favorable, con resolución completa del hematoma un mes posterior al evento.

Caso 2

Paciente de 20 meses con antecedente de leucemia mielomonocítica juvenil y TMO histoidéntico no relacionado, que recibió tratamiento profiláctico con tacrolimus como prevención de EICH postrasplante. El día 14 postrasplante presentó diarrea, a la que agregó hematoquecia en las siguientes semanas. Se decidió realizar una endoscopia digestiva alta y colonoscopia con toma de muestras para biopsia para descartar EICH-GI. Cinco horas después

FIGURA 1. Tomografía computarizada abdominal durante evento agudo posvideoendoscopia digestiva alta (caso 1)



Se observa la presencia de un gran hematoma dentro de la pared del duodeno (flecha blanca). A: vista axial; B: vista frontal.

del procedimiento, el paciente presentó dolor y distensión abdominal asociado a inestabilidad hemodinámica y anemia. No se identificaron signos de perforación en la radiografía abdominal. Se diagnosticó la presencia de un hematoma duodenal (28 mm x 65 mm x 55 mm) por medio de una tomografía abdominal, con realización posterior de angiografía que permitió excluir sangrado activo. El manejo conservador se decidió después de una compensación clínica inicial en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Presentó melena al reiniciar el tránsito intestinal.

Las biopsias duodenales resultaron ser normales, pero se confirmó EICH en las muestras de colon, y se indicó tratamiento acorde. Un mes más tarde, se realizó una nueva tomografía abdominal, que mostró una disminución moderada del hematoma (*Figura 2*). Se reinició la nutrición enteral después de 40 días de reposo digestivo y nutrición parenteral; se logró restaurar una alimentación enteral completa el día 50 después del evento. Durante el seguimiento, se evidenció persistencia del hematoma por ecografía a los dos meses del evento, pero sin repercusión clínica. Se realizó control periódico del paciente, quien no presentó interurrencias. Una nueva ecografía, realizada a los 9 meses del evento, confirmó la resolución completa del hematoma.

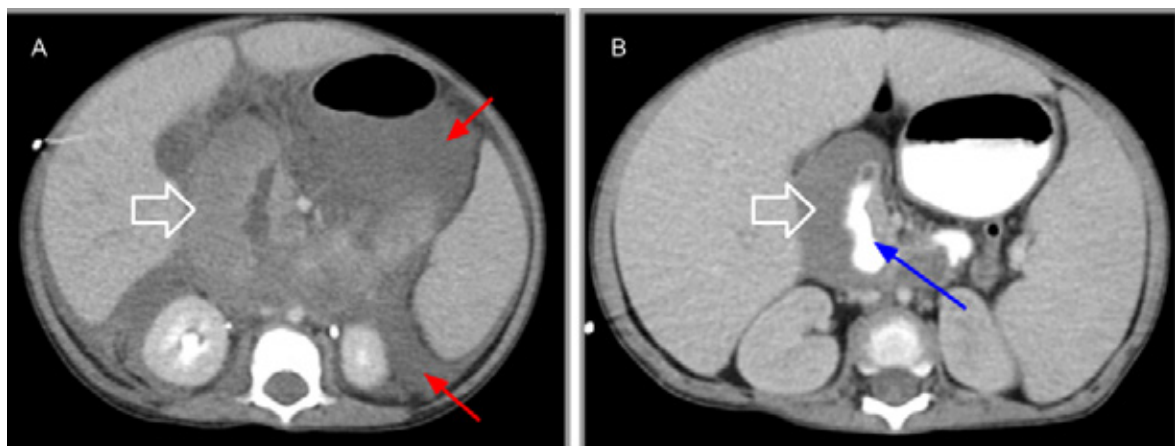
En la *Tabla 1* se muestran las principales características clínicas de ambos casos.

DISCUSIÓN

El desarrollo de un HDI después de una biopsia duodenal endoscópica es una complicación infrecuente. Se ha descrito su asociación con trastornos de la coagulación, leucemia y trasplante de órganos, pero, en los últimos años, se encontró que el HDI posprocedimiento es significativamente más frecuente en niños con TMO y con sospecha de EICH.¹⁰

El HDI suele causar síntomas gastrointestinales obstructivos, como vómitos biliosos y dolor abdominal intenso, que se presentan en las primeras horas o días después del procedimiento endoscópico. El hematoma también puede obstruir la papila duodenal, lo que lleva al desarrollo de pancreatitis y colestasis. Los dos pacientes aquí descritos se presentaron clínicamente con dolor abdominal graves, náuseas y sangrado digestivo. El primer paciente también presentó colestasis asociada y aumento de las enzimas pancreáticas. Estos hallazgos se han informado en la literatura en cerca del 50 % de los pacientes.¹⁰ Los síntomas clínicos, asociados a estudios por imágenes como la ecografía, la tomografía computarizada abdominal o la resonancia magnética, confirman el diagnóstico.¹⁰⁻¹² La tomografía abdominal fue la prueba diagnóstica de elección durante la fase aguda en los dos casos. En el segundo caso, debido a la presencia de líquido libre en la

FIGURA 2. Evolución imagenológica de hematoma duodenal (caso 2)



A: tomografía computada durante el cuadro agudo posvideoendoscopia digestiva alta. Se observa líquido libre (flechas rojas) y hematoma duodenal con oclusión de la luz duodenal (flecha blanca). **B:** tomografía computarizada diferida. Se observa pasaje de contraste (flecha azul) a través de la luz duodenal con reducción del hematoma mural duodenal (flecha blanca).

cavidad abdominal y a la anemia aguda grave temprana, también se realizó una angiografía para descartar una hemorragia activa. Se realizó un seguimiento con ecografías para evitar una alta exposición a la radiación. La resonancia magnética podría ser otro método alternativo de diagnóstico por imágenes.

No existe consenso en cuanto al tratamiento del HDI, aunque, con base en los datos publicados, se debería preferir un tratamiento conservador. La terapia de reemplazo hidroelectrolítica, la descompresión abdominal con sonda nasogástrica, el manejo del dolor y el apoyo con nutrición parenteral son suficientes como tratamiento de apoyo hasta la resolución del

hematoma. La bibliografía notifica una resolución completa de los síntomas, en general, en un plazo de 2 a 3 semanas, sin necesidad de intervención quirúrgica.^{12,13} En nuestra experiencia, el manejo conservador fue posible en ambos casos, a pesar de la presentación inusualmente grave del segundo caso.

Varios estudios en adultos sugieren que la endoscopia alta no aumenta de manera significativa la precisión diagnóstica de la EICH digestiva en comparación con la ileocolonoscopia.¹⁰ También se ha notificado en la literatura que la combinación de toma de muestras de biopsia del área rectosigmoidea con el tubo digestivo superior tendría una sensibilidad

TABLA 1. Análisis comparativo de las principales características clínicas de ambos casos

Características clínicas principales	Caso 1	Caso 2
Sexo y edad	Masculino, 10 años	Masculino, 20 meses
Enfermedad de base	Leucemia mieloide aguda	Leucemia mielomonocítica juvenil
Tipo de TMO	2° TMO, haploidéptico	1° TMO, histoidéptico no relacionado
Profilaxis para EICH	No	Sí, con tacrolimus
Síntomas clínicos que orientan a la EICH intestinal	Diarrea	Diarrea con sangre
Recuento de plaquetas previo al procedimiento endoscópico	41 200/mm ^{3a}	22 500/mm ³
Macroscopia de la mucosa duodenal durante la endoscopia	Sin anormalidades	Reducción del número de pliegues duodenales
Macroscopia de la mucosa colónica durante la endoscopia	Sin anormalidades	Pérdida completa del patrón vascular y petequias hemorrágicas submucosas Hiperplasia nodular
Toma de biopsia duodenal	Sí	Sí
Diagnóstico de EICH en biopsia duodenal	No	No
Diagnóstico de EICH en biopsia colónica	Sí	Sí
Características de la complicación		
Cuadro clínico instaurado dentro de las primeras horas posendoscopia	Sí	Sí
Inestabilidad clínica	No	Sí
Dolor abdominal	Sí	Sí
Sangrado gastrointestinal	Sí (hematemesis)	Sí (melena)
Análisis de laboratorio	Caída tardía del hematocrito (16 h después del evento) Amilasa y lipasa aumentadas (1900 UI/L y 4580 UI/L, respectivamente)	Anemia grave aguda temprana
Tomografía computada	Hematoma duodenal (39 mm x 43 mm x 82 mm)	Hematoma duodenal (28 mm x 65 mm x 55 mm)
Tratamiento	SNG para descompresión y NPT	SNG para descompresión y NPT
Tiempo hasta la alimentación completa	20 días	50 días

EICH: enfermedad de injerto contra huésped, TMO: trasplante de médula ósea, TC: tomografía computada, NPT: nutrición parenteral, SNG: sonda nasogástrica.

similar para el diagnóstico de EICH-GI a la de la ileocolonoscopia sola.¹⁴ En esta misma línea, se habían comunicado resultados similares en un estudio prospectivo que incluía una población mixta de niños y pacientes adultos, lo que sugería, incluso, que si la evaluación endoscópica del rectosigma es altamente sugestiva de EICH podría no requerirse una evaluación más alta en pacientes con diarrea, sin síntomas digestivos superiores.¹⁵ En nuestros casos, la EICH-GI se confirmó en muestras de colon y, aunque en ambos pacientes se tomaron muestras para biopsia del duodeno, estas no mostraron signos de la enfermedad.

Aunque el HDI es una complicación poco frecuente después de una biopsia duodenal, es importante contar con un alto índice de sospecha, ya que un diagnóstico temprano conduce a un tratamiento adecuado y a un mejor resultado. En los pacientes con factores de riesgo y síntomas compatibles, se debe realizar una resonancia magnética o una tomografía computarizada para confirmar el diagnóstico. Dado que en ambos casos presentados el diagnóstico de EICH-GI fue confirmado en el colon, y en ninguno de ellos la biopsia duodenal mostró signos de la enfermedad, el alto riesgo de esta complicación sugiere evitar las biopsias duodenales en este tipo de pacientes, en particular cuando el aspecto endoscópico es normal, con el objetivo de disminuir la morbilidad asociada. ■

REFERENCIAS

- Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. *Exp Hematol*. 2001; 29(3):259-77.
- Sullivan KM. Graft-vs.-Host-Disease. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds). *Thomas' Hematopoietic cell transplantation*. 3rd ed. Victoria, Australia: Blackwell Publishing; 2004. Págs.635-64.
- Thomson M, Tringali A, Dumonceau J-M, Tavares M, et al. Paediatric Gastrointestinal Endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(1):133-53.
- Guzman C, Bousvaros A, Buonomo C, Nurko S. Intraduodenal hematoma complicating intestinal biopsy: case reports and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93(12):2547-50.
- Sahn B, Anupindi SA, Dadhania NJ, Kelsen JR, et al. Duodenal Hematoma Following EGD: comparison with blunt abdominal trauma-induced duodenal hematoma. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(1):69-74.
- Diniz-Santos DR, de Andrade Cairo RC, Braga H, Araújo-Neto C, et al. Duodenal hematoma following endoscopic duodenal biopsy: a case report and review of the existing literature. *Can J Gastroenterol*. 2006; 20(1):39-42.
- Grasshof C, Wolf A, Neuwirth F, Posovszky C. Intramural Duodenal Haematoma after Endoscopic Biopsy: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Gastroenterol*. 2012; 6(1):5-14.
- Hameed S, McHugh K, Shah N, Arthurs OJ. Duodenal haematoma following endoscopy as a marker of coagulopathy. *Pediatr Radiol*. 2014; 44(4):392-7.
- Ramakrishna J, Treem WR. Duodenal hematoma as a complication of endoscopic biopsy in pediatric bone marrow transplant recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 25(4):426-9.
- Sierra A, Ecochard-Dugelay E, Bellaïche M, Tilea B, et al. Biopsy-Induced Duodenal Hematoma Is Not an Infrequent Complication Favored by Bone Marrow Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 63(6):627-32.
- Dunkin D, Benkov KJ, Rosenberg HK. Duodenal and rectal hematomas complicating endoscopic biopsy: use of sonography in pediatrics. *J Ultrasound Med*. 2009; 28(11):1575-80.
- Antoniou D, Zarifi M, Gentimi F, Christopoulos-Geroulanos G. Sonographic diagnosis and monitoring of an intramural duodenal hematoma following upper endoscopic biopsy in a child. *J Clin Ultrasound*. 2009; 37(9):534-8.
- Clendenon JN, Meyers RL, Nance ML, Scaife ER. Management of duodenal injuries in children. *J Pediatr Surg*. 2004; 39(6):964-8.
- Mårtensson T, Szakos A, Mellgren K, Toporski J, et al. Choice of Endoscopic Procedure in Children With Clinically Suspected Gastrointestinal Graft-versus-host Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66(5):744-50.
- Thompson B, Salzman D, Steinhauer J, Lazenby AJ, Wilcox CM. Prospective endoscopic evaluation for gastrointestinal graft-versus-host disease: determination of the best diagnostic approach. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38(5):371-6.

Tiroiditis aguda supurada en una paciente con fístula del seno piriforme: presentación de un caso

Acute suppurative thyroiditis in a patient with a piriform sinus fistula: A case report

Dra. María F. Courtois^a, Dr. Nicolás F. Colom^a, Dra. María A. Rodas^a, Dra. Vanina Magnanelli^a,
Dra. Florencia Palmieri^a, Dra. Lorena Mirón^a y Dra. Beatriz Muracciole^a

RESUMEN

La tiroiditis aguda supurada es una entidad poco frecuente en pediatría; de origen infeccioso, cuya etiología más frecuente es bacteriana. Su presentación típica en niños es la aparición de una tumoración en la cara anterior del cuello, con signos de flogosis, dolorosa, caliente y eritematosa, que excursiona con la deglución, y puede o no estar acompañada de fiebre, disfagia o disfonía.

En niños, las anomalías congénitas, principalmente la fístula del seno piriforme, predisponen a la infección de la glándula, por lo que es importante la resolución quirúrgica del defecto anatómico para prevenir las recurrencias. El diagnóstico rápido, basado en la clínica y los estudios por imágenes, es importante para comenzar en forma temprana con un tratamiento antibiótico adecuado.

Se presenta una paciente de 3 años, previamente sana, con tumoración cervical izquierda dolorosa y asociada a fiebre. Durante la internación, se arribó al diagnóstico de tiroiditis aguda supurada secundaria a fístula de seno piriforme.

Palabras clave: tiroiditis, niño, fístula, seno piriforme.

ABSTRACT

Acute suppurative thyroiditis is an infectious disease, uncommon in children, caused by various microorganisms, being bacteria the most frequently involved. The typical presentation includes the appearance of a tumor in combination with signs of swelling in the anterior aspect of the neck, which is painful on palpation and is associated with warmth and erythema. It usually moves with swallowing and the patient can suffer fever, dysphagia or dysphonia.

In children, congenital anomalies can lead to the gland's infection, and the surgical excision of them is important to prevent recurrence. A quick diagnosis, based on clinical manifestations and imaging studies, is necessary to install an adequate antibiotic treatment.

We present the case of a 3-year-old patient, who was previously healthy, with a painful left cervical tumor associated with fever.

During the hospitalization, we reached the diagnosis of acute suppurative thyroiditis caused by an underlying piriform sinus fistula.

Key words: thyroiditis, child, fistula, piriform sinus.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e518>

Cómo citar: Courtois MF, Colom NF, Rodas MA, Magnanelli V, et al. Tiroiditis aguda supurada en una paciente con fístula del seno piriforme: presentación de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e518-e521.

INTRODUCCIÓN

La tiroiditis aguda supurada (TAS) es infrecuente en pediatría, y se la considera una emergencia endocrinológica por su potencial gravedad. Su incidencia varía entre el 0,1 % y el 0,7 % de todas las enfermedades tiroideas.¹ Su origen infeccioso es causado principalmente por agentes bacterianos. Suele presentarse como una tumoración cervical, duro-elástica, dolorosa, eritematosa y con aumento de la temperatura local. También puede manifestarse con fiebre, disfagia y, con menor frecuencia, disfonía.² En los niños, el lóbulo izquierdo es el más afectado, lo que podría reflejar la presencia de un trayecto fistuloso congénito desde el seno piriforme hasta la glándula,³ por lo que todos los pacientes deberían ser estudiados para identificar la presencia de dicha condición.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 3 años y 5 meses de edad, previamente sana, cuyos padres consultan por dolor y tumoración en región cervical izquierda de 48 horas de evolución asociado a único registro febril de 38,2 °C. Dos semanas antes de la consulta presentó antecedente de faringoamigdalitis tratada en forma empírica con amoxicilina por 10 días, sin realización previa de hisopado de fauces.

Durante la consulta se realizó una ecografía de la región cervical donde se observó la glándula tiroidea de tamaño adecuado, con alteración difusa de la ecoestructura del lóbulo izquierdo

a. Unidad 6 de Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Florencia Palmieri: flor.palmieri@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 6-11-2020

Aceptado: 23-3-2021

y zonas hiperecoicas e hipocóicas (compatibles con un absceso) con contenido aéreo y solución de continuidad de 3,5 mm en planos profundos de trayecto fistuloso hacia la vía aérea superior (Figura 1).

Al ingresar, se la evalúa en buen estado general y eutrófica. La tumoración duro-elástica en la región lateral izquierda del cuello compromete desde la región posterior del músculo esternocleidomastoideo hacia la línea media, con áreas eritematosas y aumento de la temperatura local, sin zonas de reblandecimiento y dolorosa a la palpación superficial (Figura 2).

Los estudios de laboratorio realizados inicialmente fueron normales, a excepción de un aumento de la proteína C reactiva (PCR) con un valor de 70,6 mg/l, e incluyeron una evaluación hematológica con leucocitos de 13 200/mm³, hemoglobina de 10,8 g/dl y plaquetas de 470 000/mm³ y parámetros función renal y hepática. Además, se realizó un perfil tiroideo dentro de límites normales y un par de hemocultivos con resultado negativo.

Para ampliar los estudios diagnósticos, se realizó tomografía axial computada (TAC) de cuello y tórax con contraste, en la cual se observó una masa con densidad de partes blandas en la base del cuello del lado izquierdo en contacto con la glándula tiroides y en el espesor del músculo esternocleidomastoideo, con compromiso predominante del tercio distal de este músculo. La imagen presenta un refuerzo heterogéneo luego de la administración de contraste intravenoso (IV) y un diámetro aproximado de 3,5 cm; se

determina que puede corresponder a un absceso (Figura 3).

Debido a la consistencia duro-elástica de la tumoración, se decidió no realizar una toma de muestra por medio de punción aspiración con aguja fina, y se inició tratamiento antibiótico por vía IV con clindamicina, y fomentos.

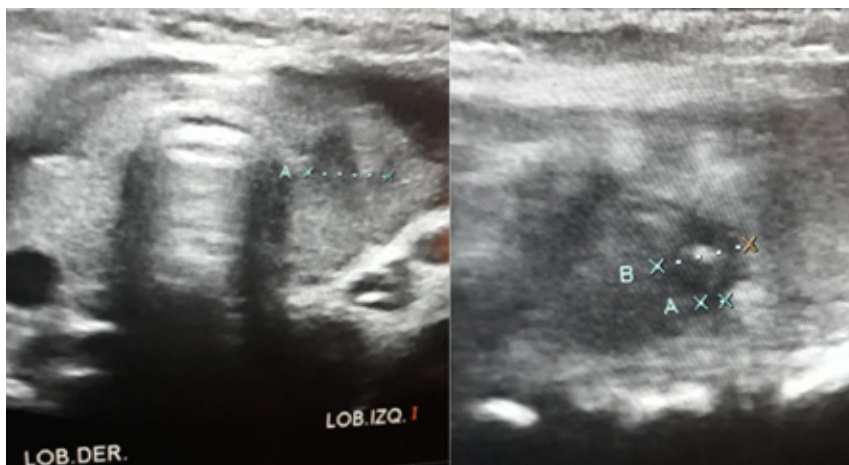
La paciente evolucionó favorablemente durante la internación, afebril, con buena respuesta al manejo del dolor y disminución del tamaño de la tumoración. Recibió 14 días de antibioticoterapia por vía IV con clindamicina; luego se rotó a la vía oral con amoxicilina-ácido clavulánico y trimetoprima sulfametoxazol durante 23 días totales hasta la resolución completa de la lesión.

En cuanto a la fístula del seno piriforme, se realizará la corrección quirúrgica de forma diferida.

DISCUSIÓN

La TAS es una condición infrecuente en la población infantil, incluso en pacientes inmunocomprometidos, pero que debe considerarse una emergencia debido al dolor y el estado tóxico que podría producir en el niño.⁴ Se trata de una infección de instalación hiperaguda,⁵ causada por diversos microorganismos, de los cuales las bacterias son los más frecuentes. Las bacterias grampositivas, en especial el *Staphylococcus aureus* y, en menor medida, el *Streptococcus pyogenes* y el *S. pneumoniae*, son los causantes más comunes, tanto en niños como en adultos. Le siguen en frecuencia *Haemophilus*

FIGURA 1. Ecografía tiroidea



Se observa lóbulo izquierdo con áreas hiperecogénicas e hipocogénicas y solución de continuidad de 3,5 mm en planos profundos de trayecto fistuloso hacia la vía aérea superior.

influenza, *Klebsiella spp.* y *Salmonella spp.*, y algunos microorganismos anaerobios (*Bacteroides spp.* y *Fusobacterium*). Sin embargo, se han notificado casos producidos por hongos, parásitos y virus.³

Su diseminación puede producirse por vía hemática, linfática o por continuidad. Diferentes anomalías congénitas, como la persistencia del conducto tirogloso o la fístula de seno piriforme,

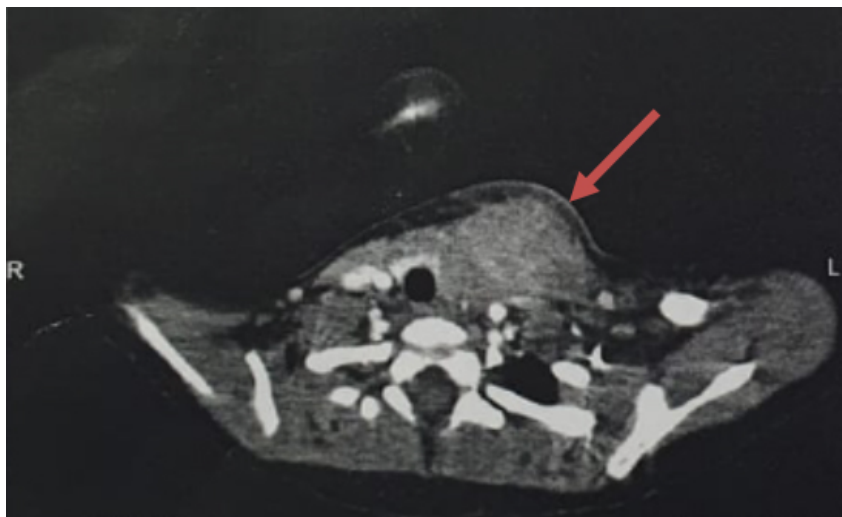
vestigio embriológico del 3° o 4° arco branquial, proveen una comunicación directa para la llegada de microorganismos causantes de la TAS.³ En niños, la mayoría de los casos son secundarios a este tipo de malformaciones, que fue la principal sospecha diagnóstica en la paciente aquí presentada.

Las fístulas del seno piriforme, situado en la hipofaringe, se extienden desde este hasta la glándula tiroidea o el espacio peritiroideo. Se pueden originar en la base o el ápice del seno, según provengan del 3° o 4° arco, y en su trayecto se relacionan con los nervios glossofaríngeo, laríngeo superior y recurrente.⁶ El defecto anatómico puede visualizarse de manera directa por laringoscopia o mediante otros exámenes complementarios como el esofagograma con bario o la TAC, con un rédito de detección del 100 %, 50 % y 80 %, respectivamente.¹ Diversos autores concuerdan en que estos estudios deben realizarse de 4 a 6 semanas luego de resuelto el proceso infeccioso agudo ya que, durante este, el trayecto podría estar ocupado por material inflamatorio que impide su correcta identificación. Particularmente en el caso mencionado, al haberse identificado el trayecto fistuloso por ecografía, no fue necesario realizar otro estudio contrastado para evidenciarlo. No se visualizó el trayecto fistuloso en la TAC, aunque es probable que se deba a que dicho estudio se realizó durante el período agudo.

FIGURA 2. Tumoración cervical duro-elástica, con aumento de la temperatura local y eritema



FIGURA 3. Tomografía axial computada de la región cervical, corte axial



Se evidencia una masa con densidad de partes blandas en contacto con la glándula tiroidea y en el espesor del músculo esternocleidomastoideo (flecha) de 3,5 cm de diámetro. Presenta un refuerzo heterogéneo luego de la administración de contraste por vía intravenosa, compatible con un absceso.

Las manifestaciones clínicas típicas son la presencia de una tumoración dolorosa en la región anterior del cuello, que suele acompañarse de otros signos de flogosis como edema, eritema y aumento de la temperatura local.² Otros signos y síntomas que acompañan el cuadro son la fiebre, la disfagia, linfadenopatías y malestar general.⁴ La presencia de sintomatología respiratoria debe alertar sobre una probable compresión de la vía aérea. El cuadro suele estar precedido por una infección de vía aérea superior,⁴ como ocurrió en la paciente aquí presentada, que luego evolucionó con la signo-sintomatología típica mencionada.

En relación con los exámenes complementarios, en el laboratorio es frecuente observar leucocitosis y aumento de la PCR y de la eritrosedimentación como reactantes de fase aguda. En cuanto al perfil tiroideo, más del 90 % de los pacientes permanecen eutiroideos, como en este caso.⁴

Se recomienda realizar una biopsia con aguja fina para la tinción de Gram y cultivo con el fin de diagnóstico microbiológico.³ En el caso presentado, no fue posible realizarla porque la consistencia de la lesión no lo permitía y la paciente presentó una respuesta rápida y favorable ante la instauración del tratamiento antibiótico por vía IV.

Los estudios por imágenes más utilizados para el diagnóstico de la TAS son la ecografía y la TAC.

Los diagnósticos diferenciales que deben ser considerados son las infecciones, sobre todo la adenitis, y otros cuadros no infecciosos como las tiroiditis subagudas (de Quervain), hemorragias de nódulos preexistentes o procesos crónicos, incluidos los de naturaleza maligna.^{3,4}

El tratamiento de la TAS se basa en la antibioticoterapia, que deberá instaurarse por vía IV hasta la resolución sintomática con disminución del tamaño de la tumoración. Los antibióticos utilizados deberán ser de amplio espectro; es decir, se deben escoger aquellos que, empíricamente, actúan contra patógenos más frecuentes en estas infecciones (aerobios y anaerobios). Luego se adecúa según la sensibilidad antimicrobiana si hubiera rescate

en el cultivo.^{2,3} Algunas alternativas podrían ser el uso de clindamicina, como en el caso relatado, o el uso de betalactámicos, como amoxicilina/ácido clavulánico, garantizando de esta manera la cobertura de las especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus* y otras presentes en la flora orofaríngea.^{2,3} Se recomienda la realización de drenaje quirúrgico de las lesiones abscedadas.²

No se ha establecido el porcentaje de recurrencia en pacientes con tiroiditis aguda secundaria a fístula del seno piriforme, pero se presume que es elevado, por lo que se encuentra recomendada la resolución quirúrgica luego del primer episodio de infección.⁴

Las complicaciones de la TAS pueden ser infecciosas, como la mediastinitis; mecánicas, que causan obstrucción de la vía aérea y trombosis de estructuras vasculares; o endocrinas, como la tirotoxicosis transitoria o, menos frecuentemente, el hipotiroidismo.²

En síntesis, si bien la infección de la glándula tiroidea es una entidad rara durante la infancia, el alto índice de sospecha es fundamental para el diagnóstico debido a su prevalencia baja pero potencial gravedad. Por otro lado, debido a la gran asociación con anomalías congénitas, es imperioso descartar las mismas ante un primer episodio, y de este modo prevenir recurrencias. ■

REFERENCIAS

1. Paes JE, Burman KD, Cohen J, Franklyn J, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid*. 2010; 20(3):247-55.
2. Brook I. Microbiology and management of acute suppurative thyroiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003; 67(5):447-51.
3. Shah SS, Baum SG. Diagnosis and management of infectious thyroiditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2000; 2(2):147-53.
4. Chirinos JL, Uzcategui L, Paoli M, Briceno Y. Tiroiditis aguda supurada: presentación de dos casos pediátricos. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2010; 8(3):108-15.
5. Barbero Alonso S, Ferrer García JC, Sánchez JC, Galbis Carvajal J, et al. Presentación atípica de tiroiditis aguda supurada en paciente inmunocompetente. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(4):211-3.
6. Cuestas G, Rodríguez V, Bellia Munzón P, Bellia Munzón G. Absceso retrofaríngeo por fístula congénita del seno piriforme en una adolescente. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(1):e81-4.

Infección por *Mycobacterium bovis* en una adolescente con síndrome febril prolongado

Mycobacterium bovis infection in an adolescent with prolonged febrile syndrome

Dra. María I. Galvagno^a, Dra. María L. Donato^a, Dra. Mariela Buscio^a, Dr. Juan Aguirre^a,
Dra. Guadalupe Pérez^b, Dra. Verónica Ceballos^a y Dra. Lucrecia Arpi^a

RESUMEN

La tuberculosis bovina es una zoonosis causada por *Mycobacterium bovis*.

El bovino es el huésped primario. Otras especies pueden ser infectadas (cerdos, cabras y caballos, entre otras).

En el ser humano, el contagio puede ser por vía aérea (enfermedad pulmonar), clínicamente indistinguible de la producida por *Mycobacterium tuberculosis*, o por vía oral o cutánea, (formas extrapulmonares: digestiva, ganglionar, cutánea). Su contagio se ha relacionado principalmente al contacto con el ganado y al consumo de lácteos sin pasteurizar. También se notificó el posible contagio interpersonal.

Se describe el caso de una paciente adolescente, proveniente de la provincia de Buenos Aires, con síndrome febril prolongado y conglomerado ganglionar abdominal, con antecedente de ingestión de leche no pasteurizada.

Es fundamental alertar acerca de la importancia del procesamiento correcto de los alimentos, sobre todo en esta época en la que las nuevas tendencias alimentarias (ingestión de lácteos caseros o comprados en ferias informales) pueden poner en riesgo la salud.

Palabras clave: Zoonosis, *Mycobacterium bovis*, pasteurización, manipulación de alimentos, tuberculosis.

ABSTRACT

Bovine tuberculosis is an infectious, zoonotic disease, caused by *Mycobacterium bovis*.

The bovine is the primary host. Other species can be infected (pigs, goats, horses, etc).

Man can be infected by air (lung disease), clinically indistinguishable from that produced by *Mycobacterium tuberculosis* or by oral or cutaneous route (extrapulmonary forms: digestive, lymph node, skin). Contagion has been mainly related to contact with livestock and the consumption of unpasteurized dairy products. It was also reported the possible contagion between people.

It is described the case of an adolescent patient, from the province of Buenos Aires, with prolonged febrile syndrome and abdominal lymph node conglomerate, with a history of ingestion of unpasteurized milk.

We consider the importance of warning about the correct processing of food, especially at this time when new food trends (homemade dairy intake or bought at informal fairs) could put the health of the population at risk.

Key words: Zoonosis, *Mycobacterium bovis*, pasteurization, food handling, tuberculosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e522>

Cómo citar: Galvagno MI, Donato ML, Buscio M, Aguirre J, et al. Infección por *Mycobacterium bovis* en una adolescente con síndrome febril prolongado. Arch Argent Pediatr 2021;119(5):e522-e525.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis, ya sea en los humanos o en los animales, representa un problema para la salud pública, no sólo por las pérdidas económicas que implica, sino también por su alta incidencia en el ser humano. Los agentes etiológicos forman parte de un complejo (*Mycobacterium tuberculosis complex*) que incluye a *M. tuberculosis*, agente causal de la tuberculosis humana y a *M. bovis*, agente causal de tuberculosis en animales, principalmente del ganado bovino.¹ Cuando el ser humano se enferma por *M. bovis*, se habla de zoonosis. En ocasiones especiales, en particular los huéspedes con inmunocompromiso grave pueden presentar infección por *M. bovis* vaccinal, presente en la vacuna antituberculosa con bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

La incidencia reportada de tuberculosis bovina en Argentina es baja,¹ pero podría estar subestimada por las dificultades técnicas que existen para el aislamiento y la identificación correctos del agente causal.³

M. bovis puede ingresar a través de la vía respiratoria en ambientes contaminados, y causar una tuberculosis bovina pulmonar, o a través de la vía digestiva,⁴ por ingestión de leche y derivados sin pasteurizar, y causar formas extrapulmonares. También se ha notificado el posible contagio entre personas.

a. Cuidados Intermedios y Moderados.

b. Servicio de Epidemiología e Infectología.

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

Correspondencia:

Dra. María I. Galvagno: igalvagno78@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de interés: Ninguno que declarar.

Recibido: 18-11-2020

Aceptado: 6-4-2021

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de una paciente con síndrome febril prolongado, con antecedente de ingestión de leche sin pasteurizar en su hogar, en quien se diagnosticó infección por *M. bovis* por aislamiento del microorganismo en la muestra de la biopsia de conglomerado ganglionar.

CASO CLÍNICO

Paciente de 12 años de sexo femenino, eutrófica, sin antecedentes de enfermedades previas, oriunda de la ciudad de Tandil, provincia de Buenos Aires, que consultó por presentar fiebre, sudoración nocturna y dolor abdominal de tres semanas de evolución.

En su ciudad de origen se realizaron análisis de laboratorio que incluyeron hemograma, hepatograma, función renal y proteinograma, donde sólo se destacaba un leve ascenso de transaminasas. También se realizó una ecografía de abdomen, en la que se observó un conglomerado ganglionar periumbilical, y una tomografía computada de abdomen en la que se observó una masa polilobulada, retroperitoneal, de 62 x 43 x 80 mm, con límites parcialmente definidos y que realizaba de manera heterogénea con el contraste (Figura 1).

Ante la sospecha de una enfermedad oncológica, la paciente fue derivada a un hospital de tercer nivel.

Al ingreso se encontraba en buen estado general, eutrófica, sin otras adenopatías ni hallazgos en el examen físico. Persistía con registros febriles diarios, que no se acompañaban de otros signos ni síntomas. En la anamnesis no surgieron antecedentes patológicos familiares ni personales. Sin embargo, en el interrogatorio dirigido, la madre refirió que la niña consumía lácteos sin pasteurizar en su domicilio.

Se realizaron los siguientes estudios: hemograma completo normal (sin presencia de blastos), hepatograma, función renal, medio interno, lactato deshidrogenasa (LDH), todos dentro de límites normales. Las serologías para el virus de inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, *Toxocara canis*, *Bartonella henselae*, y las reacciones de Widal y de Huddleson fueron negativas. Se solicitaron también hemocultivos (HMC) para microorganismos comunes y para micobacterias, que fueron negativos. La radiografía de tórax no mostraba ensanchamiento mediastínico ni imágenes patológicas en campos pulmonares. La prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD) también fue negativa. El resultado de la punción aspiración de médula ósea (PAMO) fue normal. Se realizaron radiografías de tórax a ambos padres, que fueron normales.

Por último, se realizó una biopsia del conglomerado ganglionar abdominal, se envió

FIGURA 1. Tomografía computada de abdomen



Masa polilobulada, retroperitoneal, de 62 x 43 x 80 mm, con límites parcialmente definidos que realizaba de manera heterogénea con el contraste.

una muestra para anatomía patológica y otra para cultivo de microorganismos comunes, hongos y micobacterias, y se otorgó el egreso hospitalario a la espera de resultados. Los cultivos para microorganismos comunes y hongos fueron negativos. Dos semanas después, se recibió el informe de anatomía patológica con infiltrado granulomatoso y cultivo positivo para *M. tuberculosis complex*, con resistencia a la pirazinamida. En el centro de referencia se confirmó, mediante pruebas moleculares, que se trataba de *M. bovis* zoonótico. La paciente recibió levofloxacina, isoniazida, rifampicina y etambutol los primeros dos meses y continuó con isoniazida y rifampicina siete meses más. Luego de los nueve meses de tratamiento, presentó resolución de los síntomas y mejoría de la lesión. Se realizaron ecografía abdominal y radiografía de tórax a todo el grupo familiar y no se identificó otro conviviente enfermo.

DISCUSIÓN

La tuberculosis bovina representa un problema para la salud pública, no sólo por las pérdidas económicas que implica, sino también por su alta incidencia en el ser humano. Es una zoonosis que afecta principalmente a aquellas personas en contacto con animales infectados, tanto por actividades laborales y recreativas, como por el consumo de leche no pasteurizada o subproductos crudos.⁵ Asimismo, cabe recordar que se ha notificado el posible contagio interhumano.⁶⁻⁸

Desde el año 2012 existe en nuestro país una resolución del Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (N° 128/2012) que establece un Plan Nacional de Control y Erradicación de la Tuberculosis Bovina.⁹ Esta resolución determina el control de los frigoríficos y la detección de los animales infectados en todo el territorio de la República Argentina, uno de los países con mayor porcentaje de tuberculosis de origen bovino en el mundo.⁹ El objetivo de la búsqueda activa de casos animales es controlar y disminuir la transmisión y el impacto que produce esta enfermedad.

En la actualidad, y desde el año 1970, la prevalencia de tuberculosis bovina ha ido en descenso; las áreas más afectadas son las de mayor producción lechera: Buenos Aires, Córdoba y Santa Fe.

Se estima que existe un subregistro de esta enfermedad¹⁰ en América Latina, posiblemente porque las manifestaciones clínicas y radiológicas

son muy similares a las producidas por *M. tuberculosis*. Su identificación requiere la tipificación molecular y antibiograma de la micobacteria identificada y, en muchos casos, no se realiza.

La identificación de este agente causal permite orientar el tratamiento de manera adecuada, ya que naturalmente *M. bovis* es resistente a pirazinamida; a su vez nos permite notificar a las autoridades sanitarias para la realización de un control adecuado del foco.^{2,3,9}

Las infecciones por *M. tuberculosis complex* incluyen las producidas por *M. bovis* vaccinal. Este tipo de infecciones se presentan sobre todo en niños con inmunodeficiencias primarias, en los primeros meses luego de aplicada la vacuna BCG. Es por ello que, frente a una infección por micobacterias diferentes de tuberculosis se sugiere realizar estudio de la inmunidad celular y de la vía del interferón.^{11,12}

La prevención a través de la información a la población acerca de las medidas higiénico-dietético ambientales, la detección temprana de los animales afectados y el diagnóstico y tratamiento adecuados de la población infectada permitirán mejorar el control de esta enfermedad, a fin de disminuir su impacto.¹³ El consumo de leche no pasteurizada debe ser contraindicado en todas las situaciones.

En nuestro medio, ante un niño con síndrome febril prolongado o sospecha de infección por micobacterias debe considerarse la infección por *M. bovis* de origen zoonótico en la anamnesis y al diseñar el plan de estudios diagnósticos. ■

REFERENCIAS

1. Torres P. Situación de la Tuberculosis Bovina en la República Argentina. [Acceso: 7 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/situacion_tuberculosis_bovina_rep.argentina_2016.pdf
2. de la Rua-Domenech R. Human Mycobacterium bovis infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2006; 86(2):77-109.
3. Rivas C, Greif G, Coitinho C, Araujo L, et al. Primeros Casos de Tuberculosis Pulmonar por *Mycobacterium Bovis*. Una zoonosis reemergente en Uruguay. *Rev Méd Urug*. 2012; 28(3):209-14.
4. de Kantor IN, LoBue PA, Thoen CO. Human tuberculosis caused by Mycobacterium bovis in the United States, Latin America and the Caribbean. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14(11):1369-73.
5. Thoen C, Lobue P, de Kantor I. The importance of Mycobacterium bovis as a zoonosis. *Vet Microbiol*. 2006; 112(2-4):339-45.
6. Buss BF, Keyser-Metobo A, Rother J, Holtz L, et al. Possible Airborne Person-to-Person Transmission of Mycobacterium bovis - Nebraska 2014-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65(8):197-201.

7. Evans JT, Smith EG, Banerjee A, Smith RM. et al. Cluster of human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: evidence for person-to-person transmission in the UK. *Lancet*. 2007; 369(9569):1270-6.
8. Sunder S, Lanotte P, Godreuil S, Martin C, et al. Human-to-human transmission of tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in immunocompetent patients. *J Clin Microbiol*. 2009; 47(4):1249-51.
9. de Kantor IN, Torres PM, Morcillo N, Imaz MS, Sequeira MD. La tuberculosis zoonótica en la Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2012; 72(6):514-20.
10. Olea-Popelka F, Muwonge A, Perera A, Dean AS, et al. Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis*-a call for action. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(1):e21-5.
11. Mussini S, Highton E, Sormani I, et al. Infecciones por Bacilo Calmette-Guerin (BCG) empediátrica: serie de casos 2006-2015. Presentación Oral. 8° Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. Buenos Aires, 24-26 de abril de 2017.
12. Amanati A, Pouladfar G, Kadivar M, Dashti AS, et al. A 25-year surveillance of disseminated *Bacillus Calmette-Guérin* disease treatment in children in Southern Iran. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(52):e9035.
13. de Kantor IN, Ambroggi M, Poggi S, Morcillo N, et al. Human *Mycobacterium bovis* infection in ten Latin American countries. *Tuberculosis (Edinb)*. 2008; 88(4):358-65.

Malformación de Dandy-Walker asociada a malformaciones extracraneales en un neonato

Dandy-Walker malformation associated with extracranial abnormalities in a newborn

Dra. Andrea Álvarez-Álvarez^a, Dra. Marta Costa-Romero^a, Dra. Sonsoles Suárez Saavedra^b, Dr. Juan C. Rial^c, Dra. Alicia M. Lois Bermejo^d, Dra. Noelia García González^e y Dra. Helena Fernández-Rodríguez^a

RESUMEN

La hidrocefalia es una condición clínica que consiste en un cúmulo de líquido cefalorraquídeo a nivel encefálico. Una de las causas, poco frecuente, es el síndrome de Dandy-Walker. Se presenta el caso de un recién nacido con diagnóstico prenatal de hidrocefalia secundaria a una malformación de Dandy-Walker y sospecha de genitales ambiguos. Tras el nacimiento, se confirma el diagnóstico prenatal de malformación de Dandy-Walker asociado a manifestaciones extracraneales poco frecuentes como hipospadias interesrotal y dilatación del seno coronario secundario a persistencia de la vena cava superior izquierda. Con este caso clínico queremos exponer la complejidad del síndrome de Dandy-Walker debido a sus múltiples asociaciones, que marcarán el pronóstico del paciente y la necesidad de tratamiento multidisciplinar.

Palabras clave: Síndrome de Dandy-Walker, hidrocefalia, hipospadias, seno coronario.

ABSTRACT

Hydrocephalus is a clinical condition that consists of an accumulation of cerebrospinal fluid around the brain; Dandy-Walker syndrome is a rare cause of it. We present the case of a newborn with prenatal diagnose of hydrocephalus due to a Dandy-Walker malformation, as well as ambiguous genitalia. After birth, diagnosis of Dandy-Walker malformation associated with uncommon extracranial manifestations is confirmed. Specifically, the baby presents intersrotal hypospadias and coronary sinus dilatation due to the persistence of the left superior vena cava. With the exposition of this case, we bring

out the complexity of the Dandy-Walker syndrome due to the malformations associated with it; the ones that will determine the prognosis and the need of a multidisciplinary treatment.

Key words: Dandy-Walker syndrome, hydrocephalus, hypospadias, coronary sinus.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e526>

Cómo citar: Álvarez-Álvarez A, Costa-Romero M, Suárez Saavedra S, Rial JC, et al. Malformación de Dandy-Walker asociada a malformaciones extracraneales en un neonato. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e526-e530.

INTRODUCCIÓN

La hidrocefalia consiste en la acumulación de líquido cefalorraquídeo alrededor del encéfalo. Según su etiología, puede ser congénita o adquirida. En la etapa neonatal, el mielomeningocele y la hemorragia intraparenquimatosa son las causas más habituales.¹

El complejo o síndrome de Dandy-Walker constituye una causa poco frecuente de hidrocefalia en niños. Es una malformación congénita definida por un conjunto de anomalías de la fosa cerebral posterior. En función de las estructuras alteradas, se pueden distinguir tres entidades clínicas:²⁻⁵

- Malformación de Dandy-Walker: es la forma más frecuente de presentación. Se produce una alteración en el cierre del cuarto ventrículo, lo que causa un aumento de la fosa posterior, agenesia total o parcial de vermis cerebeloso y elevación de la tienda del cerebelo.
- Variante de Dandy-Walker: hipoplasia del vermis cerebeloso con o sin aumento de la fosa posterior.
- Megacisterna magna: aumento del tamaño de la cisterna magna con cuarto ventrículo y vermis cerebeloso sin alteraciones.

El tratamiento se basa en solucionar problemas asociados y valorar la necesidad de tratamiento de la hidrocefalia. El pronóstico varía en función de las anomalías asociadas.⁶

- a. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España.
- b. Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España.
- c. Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.
- d. Servicio de Radiología, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España.
- e. Servicio de Genética, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Correspondencia:

Dra. Marta Costa Romero: Marta.costar78@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-12-2020

Aceptado: 2-3-2021

CASO CLÍNICO

Recién nacido de término (38 semanas) de sexo masculino, hijo de padres consanguíneos (primos hermanos), sin antecedentes familiares de patología neurológica. En la ecografía prenatal de la semana 22 se establece la sospecha diagnóstica de malformación de Dandy-Walker, que se confirma en controles ecográficos posteriores con distorsión anatómica de ambos hemisferios cerebelosos y agenesia de vermis.

Parto vaginal eutócico, puntaje de Apgar 5/8/9. Nace hipotónico y bradicárdico, precisa ventilación con presión positiva intermitente durante los primeros 5 minutos de vida, con mejora progresiva. Posteriormente, comienza con dificultad respiratoria que requiere ventilación mecánica no invasiva en modo CPAP durante las primeras 24 horas de vida. Datos antropométricos al nacimiento: peso de 2 860 g (Pc 15), longitud de 46 cm (Pc 1, -2,33 desviaciones estándares [DE]), perímetro cefálico de 36,5 cm (Pc 91).

Al ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) presenta exploración neurológica sin hallazgos ni dismorfias faciales aparentes; se observa bolsa escrotal bífida en la que se palpan dos estructuras compatibles

con testículos, así como un orificio en línea media compatible con hipospadias interescrotal (*Figura 1*).

Se realizan controles ecográficos cerebrales sucesivos (*Figura 2*) y resonancia magnética (RM) (*Figura 3*), en los que se aprecia la fosa posterior aumentada de tamaño ocupada por un gran quiste que se continúa con el cuarto ventrículo, hipoplasia de vermis y hemisferios cerebelosos con elevación de la tienda del cerebelo. Estos hallazgos confirman el diagnóstico de malformación de Dandy-Walker.

Se realiza también una ecografía abdominal y escrotal, que confirma la presencia de testículos en las bolsas escrotales y descarta la presencia de alteraciones intraabdominales. Las pruebas auditivas realizadas durante el ingreso fueron normales.

Se solicita valoración por el genetista clínico, que solicita cariotipo (46 XY), *array*-CGH (normal) y exoma clínico. En el exoma realizado por secuenciación masiva no se identifican variantes patogénicas que expliquen de manera inequívoca la posible etiología genética para el fenotipo del paciente; solo se detectan seis variantes en heterocigosis de significado clínico incierto

FIGURA 1. Bolsa escrotal bífida



Se palpa en su interior dos estructuras redondeadas que se corresponden con testículos. En línea media del periné se aprecia orificio de aproximadamente 1 cm de longitud que corresponde con hipospadias interescrotal.

(*GLI2, MEGF8, MED12, USP9X* y *BCORL1*). No se solicitan más estudios, dado que la mayoría de los casos de malformación de Dandy-Walker son de presentación esporádica y no suele haber antecedentes familiares.

El decimotercer día de vida empeora el cuadro clínico, con dificultad respiratoria, sudoración y desaturación de oxígeno relacionadas con las tomas de leche, junto con auscultación de un soplo sistólico *de novo* 2/6. Se realiza un ecocardiograma, en el que se observa dilatación del seno coronario en relación con la vena cava superior izquierda persistente y datos de disfunción diastólica. Se inicia tratamiento con furosemida, espironolactona y captopril. El niño presenta mejora clínica progresiva, por lo que se suspenden los fármacos luego de una semana.

A los diecinueve días de vida, se aprecia un aumento llamativo del perímetro cefálico y un aumento del percentil 88 a las dos semanas de vida a un percentil >99 (+2,44 DE) con separación de suturas; se observa también una duplicación del tamaño ventricular en la ecografía. Se solicita interconsulta con el servicio de Neurocirugía, que desestima en ese momento la necesidad de colocar una válvula de derivación ventrículo-peritoneal, dada la ausencia de sintomatología.

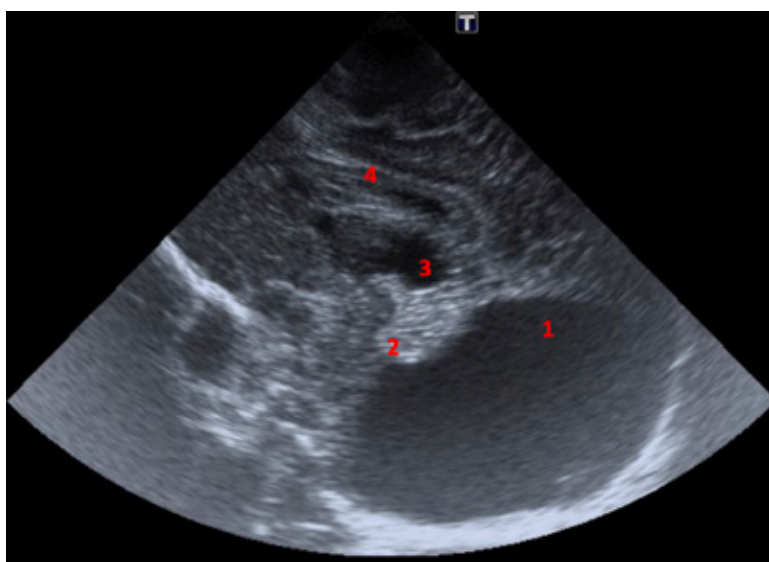
El niño recibe el alta a los 28 días de vida, sin indicaciones ni tratamientos. Se realiza el seguimiento con controles clínicos y ecográficos en los servicios de Pediatría y Neurocirugía. Se comprueba la estabilización del perímetro cefálico, la ausencia de sintomatología y un desarrollo psicomotor adecuado por lo que, por el momento, no ha sido necesario colocar una válvula de derivación ventrículo-peritoneal. Por otra parte, se realiza seguimiento con el servicio de Cardiología, se observa persistencia de la dilatación del seno coronario sin sintomatología asociada.

COMENTARIO

La malformación de Dandy-Walker es una malformación congénita esporádica que se produce por una disembrigogénesis a nivel del cerebro medio. Su incidencia estimada es de 1/25 000-30 000 nacidos vivos, con predominio en el sexo femenino (3:1).^{3,7} Se considera responsable del 4 % al 12 % de los casos de hidrocefalia en la infancia.² En un estudio europeo publicado en el año 2019, se estimó una prevalencia real de esta malformación, incluyendo nacidos vivos y fetos muertos, de 6,7 por cada 100 000 embarazos.⁷

La forma clínica de presentación varía en

FIGURA 2. Ecografía cerebral



Corte parasagital izquierdo en el que se aprecia: 1- lesión quística en fosa posterior en contigüidad con el IV ventrículo que condiciona efecto masa con desplazamiento anterior y superior del vermis, 2- ambos hemisferios cerebelosos que se encuentran hipoplásicos, así como desplazamiento cefálico del tentorio, 3- dilatación de la tala ventricular supratentorial en relación con hidrocefalia obstructiva, 4- cuerpo calloso adelgazado en relación con displasia del mismo.

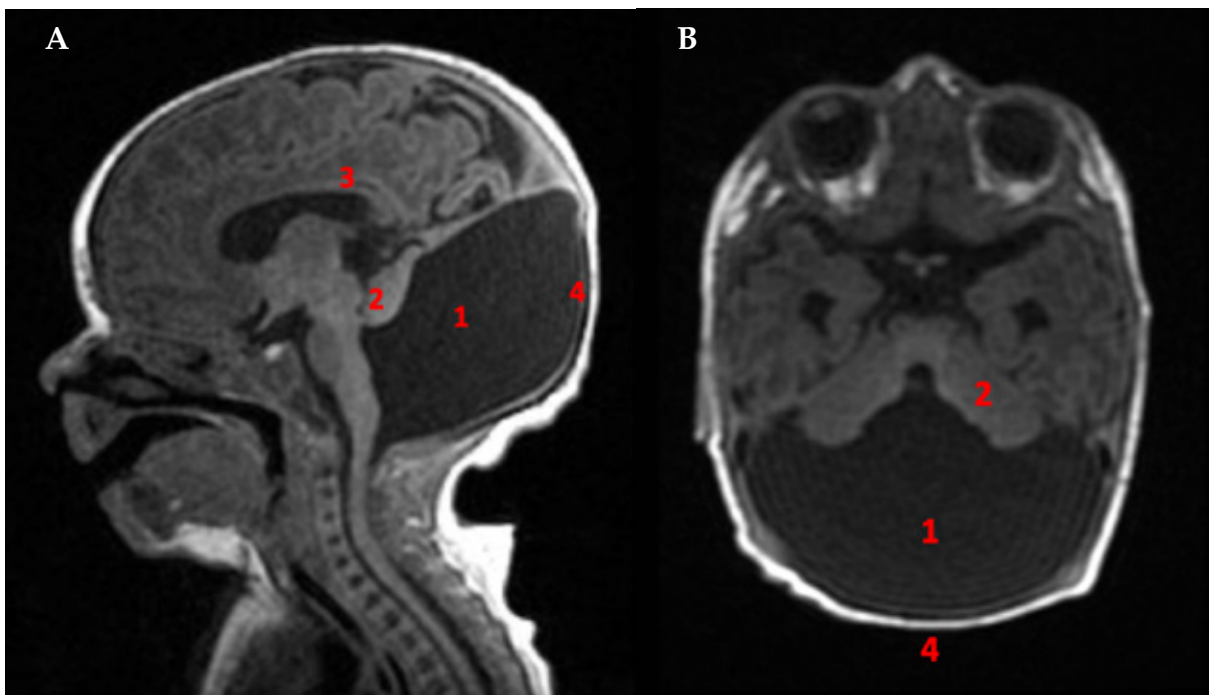
función de la asociación o no de otras alteraciones a nivel cerebral. Estos niños pueden presentar síntomas compatibles con hipertensión intracraneal, disfunción cerebelosa, hipotonía o retraso psicomotor. La mayoría presenta síntomas en los primeros meses de vida, aunque también puede diagnosticarse como hallazgo incidental en personas adultas asintomáticas.⁸

El diagnóstico se basa en estudios por imágenes como ecografía, resonancia magnética y tomografía computarizada. También puede realizarse el diagnóstico prenatal con ecografía cerca de la semana gestacional 18, cuando se completa la formación del vermis y de la fosa cerebral posterior.^{7,9,10} La tríada clásica es la presencia de dilatación quística del cuarto ventrículo, hipoplasia o agenesia del vermis cerebeloso y aumento de la fosa posterior con elevación de la tienda del cerebelo.

Entre el 50 % y 70 % de los pacientes presentan malformaciones asociadas, que, pueden ser tanto a nivel intracraneal como extracraneal, y tienen siempre una repercusión negativa

en la evolución de los pacientes.^{2,11} Dentro de las alteraciones a nivel intracraneal, puede haber agenesia del cuerpo caloso, macrocefalia, ventriculomegalia, estenosis del acueducto de Silvio, espina bífida o siringomielia. En relación con las alteraciones extracraneales, las más habituales son las malformaciones cardíacas, que están presentes hasta en el 29 % de los casos.¹⁰ Las más frecuentes son los defectos del tabique interventricular, el ductus arterioso persistente, la transposición de grandes vasos y la estenosis pulmonar congénita. En nuestro caso, el único hallazgo fue la dilatación del seno coronario en relación con la persistencia de la vena cava superior izquierda. El seno coronario es una estructura que recibe la mayoría de las venas del corazón, está localizado en la cara posterior, entre la aurícula y el ventrículo izquierdos, y drena en la aurícula derecha. En la mayoría de los casos, su dilatación se debe a la persistencia de la vena cava superior izquierda que drena en él. Aunque en general es de curso benigno y no presenta sintomatología asociada ni repercusión

FIGURA 3. Resonancia magnética. Corte sagital (A) y axial (B) potenciados en T1



1- Fosa posterior ensanchada con una gran colección isointensa con el líquido cefalorraquídeo que comunica con el IV ventrículo, 2- desplazamiento craneal de la tienda del cerebelo y anterosuperior del vermis y hemisferios cerebelosos que se encuentran hipoplásicos, 3- cuerpo caloso presente, de morfología normal y adelgazado, 4- remodelación con discreto adelgazamiento del hueso occipital.

hemodinámica (siempre que el techo del seno esté íntegro¹²), de forma excepcional, se han descrito cuadros de obstrucción supraválvular mitral por la dilatación del seno.¹³

Pueden asociarse también alteraciones en extremidades (sindactilia, clinodactilia y acortamiento de falanges), urogenitales (hidronefrosis y riñones poliquísticos, hipoplasia de genitales e hidrocele), displasias óseas y anomalías craneofaciales. También se describen asociaciones con alteraciones cromosómicas, como trisomía de los cromosomas 13 y 18 y el síndrome de Turner. Puede formar parte de diferentes síndromes polimalformativos como el síndrome de Meckel o el síndrome oro-facio-digital, entre otros^{2,10,11} o aparecer en contexto de otros síndromes con alteraciones genitourinarias, retraso intelectual y problemas de la audición.¹⁴

El tratamiento varía en función de los síntomas asociados y el abordaje debe ser multidisciplinar. El tratamiento más habitual es la colocación de una válvula de derivación ventrículo-peritoneal. El pronóstico varía según las comorbilidades asociadas con una mortalidad general del 70 % en fetos. La mortalidad neonatal e infantil se sitúa en torno al 14 % y 25 %, respectivamente,⁷ y hasta el 50-65 % de los recién nacidos tendrán un desarrollo intelectual normal.^{3,11,15}

Se realizó búsqueda en la base de datos "OMIM" como "Dandy-Walker malformation and hipospadias" sin encontrar coincidencias. Varios síndromes presentan las dos alteraciones mencionadas, pero se descartaron por asociar anomalías craneofaciales, no presentes en nuestro caso.

Se presenta el caso por la asociación de malformaciones extracraneales poco frecuentes como son la hipospadias interescrotal y la dilatación del seno coronario secundario a persistencia de la vena cava superior izquierda.

Hoy en día, a los 12 meses de vida, se mantiene seguimiento estrecho multidisciplinar con exploración neurológica y presenta desarrollo psicomotor acorde a su edad. En cuanto al pronóstico, es importante resaltar que es aún incierto, dada la edad del paciente en el momento de la publicación. ■

REFERENCIAS

1. Haridas A, Tomita T. Hydrocephalus in children: Physiology, pathogenesis, and etiology. *UpToDate*. 2018. [Acceso: 3 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/hydrocephalus-in-children-physiology-pathogenesis-and-etiology>
2. De Paco Matallana C, Carmona Sánchez E, Padilla Vinuesa C, Fresneda Jaimez MD, et al. Variante de Dandy Walker. A propósito de un caso clínico. *Clin Invest Gin Obst*. 2008; 35(5):180-3.
3. Stambolliu E, Ioakeim-Ioannidou M, Kontokostas K, Dakoutrou M, et al. The most common comorbidities in Dandy-Walker Syndrome patients: a systematic review of case reports. *J Child Neurol*. 2017; 32(10):886-902.
4. Treviño Alanís MG, González Cantú N, Montes Cruz JV, García Flores JB, et al. Malformación de Dandy Walker. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(1):103-4.
5. González PT, Gil Mira M, Valero de Bernabé J, Zapardiel I. Diagnóstico diferencial de las distintas variantes del síndrome de Dandy-Walker. *Ginecol Obstet Mex*. 2012; 80(8):534-9.
6. Navarrina Martínez J, Alzola Elizondo I. Variante del síndrome de Dandy Walker. Diagnóstico y consejo prenatal. *Prog Obstet Ginecol*. 2009; 52(2):124-7.
7. Santoro M, Coi A, Barišić I, Garne E, et al. Epidemiology of Dandy-Walker Malformation in Europe: A EUROCAT Population-Based Registry Study. *Neuroepidemiology*. 2019; 53(3):169-79.
8. Ryan M, Grenier E, Castro A, Nemeroff CB. New-onset psychosis associates with Dandy Walker variant in an adolescent female patient. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012; 24(2):241-6.
9. Figueroa-Ángel V, Reyes-Moreno I, García López R, Rodríguez-Aceves C, et al. Síndrome de Dandy Walker. *Arch Neurol (Mex)*. 2013; 18(2):92-8.
10. Quesada Segura GE, Cantos García C, Redondo Llorente MC, Arias Valdés EM, et al. Complejo Dandy-Walker asociado a síndrome polimalformativo. *Prog Obstet Ginecol*. 2013; 56(7):374-7.
11. Cueva-Núñez JE, Lozano-Bustillo A, Irias-Álvarez MS, Vásquez-Montes RF, et al. Variante de Dandy Walker: reporte de un caso. *Rev Chil Pediatr*. 2016; 87(5):406-10.
12. Zuluaga Santamaría A, Aldana Sepulveda N, Muñoz Gómez PC, Bustamante Zuluaga S, et al. Anomalías congénitas y variantes anatómicas del seno coronario. *Rev Colomb Radiol*. 2017; 28(1):4643-8.
13. Vargas FJ. Vena cava superior izquierda persistente asociada con cardiopatías congénitas. *Rev Argent Cardiol*. 2008; 76(3):219-25.
14. Zaki MS, Masri A, Gregor A, Gleeson JG, et al. Dandy-Walker malformation, genitourinary abnormalities, and intellectual disability in two families. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A(11):2503-7.
15. Jiménez Caballero PE, Fermín Marrero JA, Casado Naranjo I. Malformación de Dandy-Walker de diagnóstico tardío revelado por hipertensión intracraneal. *Arch Med Int*. 2014; 36(2):96-8.

Presentación de un caso novedoso de síndrome de dificultad respiratoria aguda neonatal con infección por SARS-CoV-2: posible transmisión perinatal

A novel case of neonatal acute respiratory distress syndrome with SARS-CoV-2 infection: potential perinatal transmission

Dra. Ezgi Yangin Ergon^a, Dra. Sinem Akbay^a, Dra. Gokce Aytemiz^b, Dra. Esma C. Avcı Çelik^b, Dra. Arzu Çaliskan Polat^b, Dra. Zuhale Umit^c y Dra. Sebnem Paytoncu^d

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), se convirtió en la primera pandemia del siglo XXI. La infección por SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de las gotículas. Si bien se han informado algunos casos de transmisión perinatal, no es claro si estas infecciones fueron resultado de la vía de contagio transplacentario o transcervical o de la exposición ambiental.

En este artículo, presentamos el caso de un recién nacido que falleció por síndrome de dificultad respiratoria aguda neonatal con compromiso pulmonar grave. El bebé nació por cesárea de una madre con una PCR positiva para COVID-19 y se detectó que tenía una PCR positiva para COVID-19 mediante un hisopado nasofaríngeo en el transcurso de las 24 horas posteriores al parto debido a una sospecha de transmisión transplacentaria del SARS-CoV-2 de la madre al feto.

Palabras clave: recién nacido, COVID-19, SARS-CoV-2, placenta, transmisión infecciosa, vertical.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e531>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e531>

Cómo citar: Yangin Ergon E, Akbay S, Aytemiz G, Avcı Çelik CE, et al. Presentación de un caso novedoso de síndrome de dificultad respiratoria aguda neonatal con infección por SARS-CoV-2: posible transmisión perinatal. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e531-e535.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), es una nueva enfermedad que se transmite a través de las gotitas respiratorias. Desde diciembre de 2019, la infección se ha propagado en todo el mundo.¹

Cuando se detectó el SARS-CoV-2 por primera vez, no se observó evidencia de transmisión vertical de la madre al feto.² Sin embargo, no es claro si se produce por contagio transplacentario o transcervical o por exposición ambiental.³ Hasta donde sabemos, actualmente existen dos publicaciones en la bibliografía que demostraron eficazmente la transmisión vertical.⁴

El caso que presentamos en este artículo corresponde a un recién nacido con compromiso pulmonar grave. Su madre tenía COVID-19, y se detectó COVID-19 en el bebé en el transcurso de las 24 horas posteriores al parto con sospecha de transmisión transplacentaria de SARS-CoV-2.

A PROPÓSITO DE UN CASO

Se trató de un bebé de sexo masculino nacido a las 34 semanas de gestación, con un peso al nacer de 2460 gramos, de una madre de 34 años que era positiva para COVID-19 y tenía fiebre, trombocitopenia y linfopenia y cuya tomografía computada de tórax mostraba neumonía bilateral por COVID-19. El bebé nació por cesárea de urgencia, ya que la madre presentó hemorragia vaginal y se le administró presión positiva continua nasal (PPCn) con una FiO₂ del 30 %. Luego se lo monitoreó en una habitación aislada con presión negativa. El puntaje de Apgar al primer y quinto minuto fue de 4 y 7, respectivamente. La frecuencia cardíaca era de 140/min; la presión arterial (PA), 64/33 (37) mmHg; la frecuencia respiratoria, 64/min y la SpO₂, 96 % con una PPCn a los 30 min. Las pruebas funcionales hepáticas fueron normales

a. Departamento de Neonatología.

b. Departamento de Pediatría.

c. Departamento de Infectología Pediátrica.

d. Departamento de Cardiología Pediátrica.

Hospital Manisa Şehir Hastanesi, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Ezgi Yangin Ergon: yanginezgi@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 17-12-2020

Aceptado: 13-4-2021

y las proteínas de la fase aguda (PFA) fueron negativas a las 6 horas de vida. Sin embargo, la linfopenia y la trombocitopenia estaban en valores limítrofes (Tabla 1). La serología del panel TORCH (toxoplasmosis, otros, rubéola, citomegalovirus y herpes) fue normal y la prueba de Coombs directa fue negativa. El valor del dímero D era de 6,59 $\mu\text{g/ml}$. El panel de trombosis era normal. En la radiografía de tórax, se observaron opacidades en vidrio esmerilado bilaterales (Figura 1). Dado que no fue posible descartar la presencia de neumonía congénita, se inició la administración de ampicilina y gentamicina. Debido a que la madre tenía COVID-19, al bebé se le hizo un hisopado nasal (tras la limpieza posterior al nacimiento) en dos ocasiones con un intervalo de 24 horas. Según los resultados de esta prueba, el bebé también tenía COVID-19.⁵

Dado que el requerimiento de FiO_2 siguió siendo superior al 40 % a pesar de recibir asistencia

respiratoria, al bebé se le administró surfactante (Curosurf, Chiesi, EE. UU.) con el método INSURE (intubación-surfactante-extubación). Sin embargo, al segundo día, se lo intubó y se le administró ventilación mecánica (modo A/C; presión inspiratoria máxima [PIM]: 22 cmH_2O ; presión positiva al final de la espiración [PPFE]: 5 cmH_2O ; frecuencia: 40; tiempo de inspiración: 0,35; FiO_2 del 40 %, con un respirador Leoni plus de Heinen + Löwenstein) debido a taquipnea y tiraje subcostal e intercostal a pesar de recibir asistencia respiratoria nasal. Se le administró una segunda dosis de surfactante. El resultado del ecocardiograma se informó como normal. Al tercer día, el resultado de las PFA fue positivo. Se aumentó la concentración de ampicilina y se añadieron cefotaxima y azitromicina.

Al quinto día, el requerimiento de asistencia respiratoria y de aporte de oxígeno del paciente aumentó. Se le administró una tercera dosis de

TABLA 1. Hallazgos de laboratorio del recién nacido

	Día 1	Día 3	Día 5	Día 8	Día 11	Día 17
Hemograma						
Leucocitos (/mm ³)	11 400	6600	4300	3700	7000	
Linfocitos (/mm ³)	1420	1320	500	1340	1440	
Neutrófilos (/mm ³)	8760	4260	3110	1800	4930	
Plaquetas (/mm ³)	73 000	71 000	70 000	65 000	82 000	
Eritrocitos (10 ³ /mm ³)	5360	4950	3620	3480	4430	
Hb (g/dl)	19	17,6	13	11	14,2	
Hematocrito (%)	54	51,2	39,6	34,5	41,8	
Análisis bioquímico de sangre						
AST (U/l)	55	91	95	92		
ALT (U/l)	6	<5	6	6		
CK (U/l)	290			49		
Troponina I (ng/ml)				0,3		
PCR (mg/l)	<5	11,7	16,1	4,6	2,9	
Coagulación						
TP (s)	24,1		17,5			
TP-RIN	1,8		1,29			
TTPa (s)	62,5		47			
Dímero D (ug/ml)	6,59		5,2			
Proteína C (%)			46,8			
Proteína S (%)			30,8			
Antitrombina III (mg/dl)			30,7			
Cultivo						
Hemocultivo	negativo	negativo	negativo		negativo	
Urocultivo		negativo	negativo			
Aspirado traqueal			negativo		negativo	negativo
Prueba de COVID-19						
PCR nasal	+++	+++		+++	+++	+++
IgM			+++			
IgG			+++			

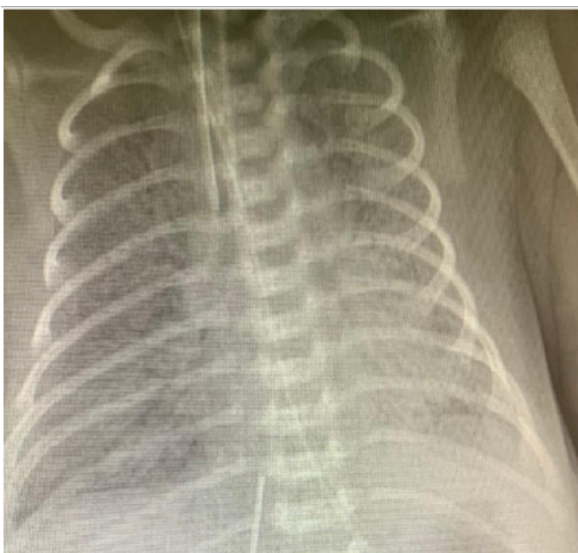
Hb: hemoglobina; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; CK: creatina-cinasa; PCR: proteína C-reactiva; TP: tiempo de protrombina; TP-RIN: tiempo de protrombina-razón internacional normalizada; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

surfactante. Las pruebas de anticuerpos IgM e IgG de la COVID-19 fueron positivas. Las PFA aumentaron, y los valores de trombocitopenia y linfopenia fueron más pronunciados (*Tabla 1*). Se inició la administración de vancomicina y meropenem debido a la sospecha de sepsis intrahospitalaria. Además, tanto el paciente como la madre tenían trombocitopenia, por lo que no fue posible descartar una trombocitopenia aloinmune neonatal; en consecuencia, se le administró inmunoglobulina intravenosa.

FIGURA 1. Radiografía de tórax. Ventilación nasal. Día 1

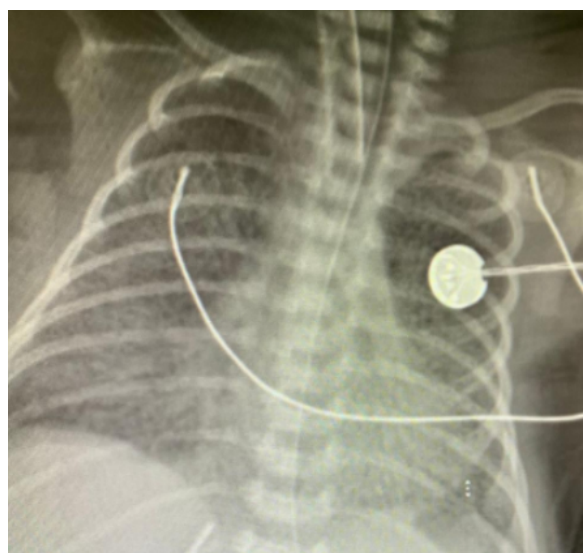


FIGURA 2. Radiografía de tórax. Ventilación de alta frecuencia. Día 7



Al séptimo día, el paciente requirió la administración de presión elevada mediante ventilación mecánica convencional (PIM: 27 cmH₂O y presión media de la vía aérea [PMVA]: 12 cmH₂O). Se inició la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) (PMVA: 14 cmH₂O; frecuencia: 10; amplitud: 30 y FiO₂ del 80 %) (*Figura 2*). Durante el seguimiento, se aumentó la VAFO gradualmente. Se administraron otras dos dosis de surfactante debido a la degradación secundaria del surfactante. Mientras tanto, en el ecocardiograma se observó hipertensión pulmonar (HP) grave. Se inició la administración de dopamina, dobutamina y sildenafil. El paciente tenía un índice de oxigenación de 25. A pesar de la administración de la VAFO y de las dosis repetidas de surfactante, el requerimiento de FiO₂ del paciente siguió aumentando y su cuadro clínico se deterioró incluso más rápidamente tras el sexto día.⁶ Se inició la administración de óxido nítrico inhalado (ONi). Fue posible reducir el requerimiento de FiO₂ al 65 % con el ONi. Se hizo una maniobra de reclutamiento alveolar como parte de la VAFO para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), mientras se aumentó gradualmente la PMVA a 30 cmH₂O (presión de apertura) y se redujo a 24 cmH₂O (presión de cierre) con intervalos de 2-3 minutos, en cuyo contexto se usó una PMVA de 26 cmH₂O, ya que se consideró la presión ideal. Como resultado, fue posible reducir el requerimiento de FiO₂ al 55 % (*Figura 3*). Se consideró que el paciente tenía SDRA neonatal grave conforme a la definición

FIGURA 3. Radiografía de tórax. Ventilación de alta frecuencia + óxido nítrico + maniobra de reclutamiento alveolar. Día 8



de Montreux.⁷ Dado su estado inestable, no se lo consideró apto para recibir oxigenación por membrana extracorporal y su seguimiento continuó con la asistencia disponible. Se repitieron las PCR con aspirados traqueales y se detectó COVID-19.⁵

El día 11, a pesar de tener PFA negativas, seguía con linfopenia y trombocitopenia, pero no se observó proliferación bacteriana en el hemocultivo, el urocultivo ni en los cultivos de aspirado traqueal. Se inició la administración de lopinavir-ritonavir como tratamiento antiviral para la COVID-19. Se intubó al paciente mientras recibía VAFO más ONi, pero su estado general era malo, con un requerimiento de FiO₂ del 90 % y SpO₂ del 80 % al 85 %. El paciente no respondió al tratamiento de apoyo y lamentablemente falleció en el día 17.

La madre del bebé estuvo hospitalizada durante tres días tras el parto y recibió el alta para continuar con el tratamiento, ya que no tenía dificultad respiratoria. Ya no tenía síntomas hacia el día 14 de su cuarentena y luego tuvo una PCR negativa para COVID-19.

DISCUSIÓN

Los estudios que demuestran la transmisión vertical son limitados en la bibliografía existente.⁴ Sin embargo, Shah y col., publicaron una clasificación que incluye la “definición de caso de SARS-CoV-2” y evalúa la posible transmisión perinatal.⁸ Según esto, se incluyó a nuestro paciente en la categoría “infección neonatal adquirida durante el parto, confirmada”. No fue posible incluir al paciente en la categoría definitiva de “infección neonatal congénita” porque no se pudo obtener una muestra del cordón umbilical ni del líquido amniótico. Sin embargo, no se puede descartar una posible transmisión perinatal, ya que nuestro paciente tenía compromiso pulmonar grave sintomático y manifestaciones clínicas de SARS-CoV-2, y tanto la madre como el bebé tenían síntomas y sus análisis de sangre coincidían con COVID-19. Se sabe que la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2) es la receptora objetivo del SARS-CoV-2 y que está abundantemente presente en la placenta.⁹ Según estudios en animales, la concentración de ECA-2 llega a su máximo entre el final del embarazo y los primeros días después del parto.⁹ Con estos datos, se confirma la transmisión transplacentaria, en especial durante las últimas semanas de la gestación. Además, el hecho de que, en este estudio, la viremia neonatal fuera mortal y más grave que la viremia

materna contradice el concepto de carga viral, y esto podría ser el resultado de la concentración placentaria más alta de ECA-2 observada durante los primeros días después del parto.

La probabilidad de desarrollar formas graves de SARS-CoV-2 está asociada con la expresión de ECA-2 en algunas personas.¹⁰ La función del estrógeno en el aumento regulado de la ECA-2 y la circulación rápida de esta en los niños podría explicar las formas menos graves de infección por SARS-CoV-2 observadas en ellos.¹⁰ No obstante, aparte de la edad, el sexo y las comorbilidades, también se describieron algunos factores de riesgo de laboratorio para las formas graves del SARS-CoV-2.¹¹ Estos están relacionados con hiperinflamación, inmunodesregulación e hipercoagulopatía. En la bibliografía, se informaron concentraciones altas de ferritina, IL-6 y dímero D en algunos pacientes con síntomas clínicos graves.¹² Asimismo, se observó que la linfopenia presente en el 72 % al 85 % de los casos graves de COVID-19 es la clave de la infección por SARS-CoV-2. Un recuento bajo de linfocitos, un recuento elevado de leucocitos y un índice de neutrófilos/linfocitos (INL) alto podrían indicar una enfermedad de curso grave.¹³ En nuestro paciente, la disminución progresiva del recuento de linfocitos y el aumento del INL, además del sexo del paciente, indicaron la presencia de una infección por SARS-CoV-2 grave.

En este caso, es muy difícil determinar si la dificultad respiratoria fue a causa del SARS-CoV-2 o del parto prematuro. También es posible que la infección por SARS-CoV-2 de la madre fuera el motivo de la cesárea urgente y del parto prematuro. La presencia del SARS-CoV-2 quedó respaldada por los resultados positivos de las repetidas PCR para detectar la COVID-19, la linfopenia pronunciada concurrente y el aumento de la dificultad respiratoria, que se tornó más marcada el día 15. Además, el paciente mostró HP persistente grave y SDRA neonatal con respuesta inadecuada a la asistencia respiratoria. En la bibliografía existente, solo se ha informado el caso de un recién nacido con síntomas respiratorios graves y neumonía grave, similar a nuestro paciente.¹⁴

Según algunos estudios, las variantes genéticas que causan pérdida de la función del gen *TLR7* del cromosoma X produjeron SARS-CoV-2 grave y mortal al afectar las respuestas del interferón tipo 1 y 2.¹⁵ Sin embargo, no se detectaron variaciones en los exones del gen *TLR7*. Aún quedan muchas preguntas sin respuesta sobre

la gravedad de la enfermedad transmitida y su existencia y el momento de la transmisión vertical. En este artículo, se informa sobre el caso de un recién nacido con SDRA neonatal mortal secundario a viremia neonatal, en el contexto del cual la presencia de una posible transmisión perinatal quedó respaldada por varios aspectos. Si bien este caso nos dio la oportunidad de abordar un cuadro clínico que no se ha descrito a menudo en la bibliografía, también generó nuevas preguntas sobre el SARS-CoV-2 neonatal y su evolución clínica. ■

REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506.
2. Alserahi H, Wali G, Alshukairi A, Alraddadi B. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis*. 2016; 16:105.
3. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanpoor Mir S, Rahmani Z, et al. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenat Diagn*. 2020; 40(13):1759-61.
4. Patanè L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 2(3):100145.
5. Yu XS, Sun S, Shi Y, Wang H, et al. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Crit Care*. 2020; 24(1):170.
6. Bollaga WB, Gonzales JN. Phosphatidylglycerol and surfactant: A potential treatment for COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020; 144:110277.

A novel case of neonatal acute respiratory distress syndrome with SARS-CoV-2 infection: potential perinatal transmission

Ezgi Yangin Ergon, M.D.^a, Sinem Akbay, M.D.^a, Gokce Aytemiz, M.D.^b, Esma C. Avci Çelik, M.D.^b, Arzu Çaliskan Polat, M.D.^b, Zuhul Umit, M.D.^c and Sebnem Paytoncu, M.D.^d

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is the first pandemic of the 21st century. SARS-CoV-2 infection is mainly transmitted via droplets. Although some cases of perinatal transmission have been reported, it is unclear whether these infections occurred via transplacental or transcervical routes or via environmental exposure.

Herein, we present the case of a newborn who died with neonatal acute respiratory distress syndrome exhibiting severe pulmonary involvement. The baby was born to a COVID-19 PCR (+) mother by C-section and was found to be COVID-19 PCR (+) from a nasopharyngeal swab sample tested within 24 hours of birth due to the suspected transplacental transmission of SARS-CoV-2 from the mother to the fetus.

Key words: Infant newborn, COVID-19, SARS-CoV-2, placenta, infectious disease transmission, vertical.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e531>

To cite: Yangin Ergon E, Akbay S, Aytemiz G, Avci Çelik CE, et al. A novel case of neonatal acute respiratory distress syndrome with SARS-CoV-2 infection: potential perinatal transmission. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e531-e535.

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is a novel disease that is transmitted via droplets. Since December 2019, the infection has been spreading worldwide.¹

- a. Department of Neonatology.
 - b. Department of Pediatrics.
 - c. Department of Child Infection.
 - d. Department of Child Cardiology.
- Manisa City Hospital, Turkey.

E-mail address:

Ezgi Yangin Ergon, MD: yanginezgi@yahoo.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 12-17-2020

Accepted: 4-13-2021

When SARS-CoV-2 was first detected, there was no evidence of vertical transmission from mother to fetus.² However, it is unclear whether these occurred via transplacental or transcervical routes or via environmental exposure.³ To the best of our knowledge, there are two publications in the existing literature that effectively prove the vertical transmission.⁴

The case presented here is that of a newborn with severe pulmonary involvement. His mother was infected with COVID-19, and the baby was found to be COVID-19(+) within 24 hours of birth with suspected transplacental transmission of SARS-CoV-2.

CASE:

A male baby born weighing 2460 grams at 34 weeks of gestation, to a 34-year-old COVID-19(+) mother with fever(+), thrombocytopenia and lymphopenia(+), and chest CT scan consistent with bilateral COVID-19 pneumonia. He was delivered by emergency C-section because of maternal vaginal bleeding and placed on nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) with FiO₂ 30 %. He was then monitored in an isolated negative pressure room. The Apgar score on 1st and 5th minutes was 4/7. The heart rate was 140 / min; blood pressure(BP) was 64/33 (37) mmHg; respiratory rate was 64 / min; and SpO₂ was 96 % under NCPAP at 30th min. His liver function tests were normal, and acute phase reactants (AFRs) were negative at 6th hour of life. However there was a borderline lymphopenia and thrombocytopenia (Table 1). TORCH serology was normal and direct Coombs was negative. D-dimer was 6.59 µg / mL. A thrombosis panel was found to be normal. Chest X-ray revealed bilateral ground-glass opacities (Figure 1). Since congenital pneumonia could not be ruled out, ampicillin and gentamicin was initiated. Due to the maternal COVID-19 positivity, a nasal swab sample was obtained from the baby (post cleaning following birth) twice at 24-hour intervals. The results of this test revealed that the baby was also COVID-19(+).⁵ As the FiO₂ requirement continued to be >40 %

despite respiratory support, the patient was administered a surfactant (Curosurf, Chiesi, USA) by the INSURE (intubation-surfactant-extubation) method. However, on 2nd day, he was intubated and provided with mechanical ventilation (A/C mode, PIP: 22 cmH₂O, PEEP: 5 cmH₂O, frequency: 40, insp. time: 0.35, FiO₂ 40 %, Heinen Löwenstein Leoni plus) due to tachypnea, intercostal and subcostal retractions, despite the nasal ventilation support. A second dose of the surfactant was administered. The echocardiogram (ECHO) was reported to be normal. On 3rd day, AFRs became positive. The concentration of ampicillin was increased, cefotaxime and azithromycin were added.

On 5th day, the patient, exhibited an increased need for ventilator support and oxygen supply. A third dose of the surfactant was administered. COVID-19 IgM and IgG serology tests were positive. The patient exhibited increased

AFRs, more profound thrombocytopenia, and pronounced lymphopenia (Table 1). Vancomycin and meropenem were initiated for the possibility of nosocomial sepsis. Furthermore, the patient and her mother had thrombocytopenia; neonatal alloimmun thrombocytopenia could not be ruled out, therefore intravenous immunoglobulin was administered.

On 7th day, the patient had high pressure requirement in conventional mechanical ventilation [PIP 27 cmH₂O and Mean Airway Pressure (MAP) 12 cmH₂O]. He was placed on high-frequency ventilation (HFOV) (MAP 14 cmH₂O, frequency 10, amplitude 30, and FiO₂ 80 %) (Figure 2). During follow-up, HFOV support was gradually increased. Two more surfactant therapies were administered due to secondary surfactant breakdown. Meanwhile, severe pulmonary hypertension (PH) was observed on ECHO. Dopamine, dobutamine

TABLE 1. Laboratory findings of the newborn

	Day 1	Day 3	Day 5	Day 8	Day 11	Day 17
Blood count						
WBC (/mm ³)	11 400	6600	4300	3700	7000	
Lymphocyte (/mm ³)	1420	1320	500	1340	1440	
Neutrophil (/mm ³)	8760	4260	3110	1800	4930	
Platelet (/mm ³)	73 000	71 000	70 000	65 000	82 000	
RBC (10 ³ /mm ³)	5360	4950	3620	3480	4430	
Hb (g/dL)	19	17.6	13	11	14.2	
Htc (%)	54	51.2	39.6	34.5	41.8	
Blood biochemistry						
AST (U/L)	55	91	95	92		
ALT (U/L)	6	<5	6	6		
CK (U/L)	290			49		
Troponin I (ng/mL)				0.3		
CRP (mg/L)	<5	11.7	16.1	4.6	2.9	
Coagulation						
PZ (sec)	24.1		17.5			
PZ-inR	1.8		1.29			
aPTZ (sec)	62.5		47			
D-Dimer (ug/mL)	6.59		5.2			
Protein C (%)			46.8			
Protein S (%)			30.8			
Anti-thrombin 3 (mg/dL)			30.7			
Culture						
Blood	negative	negative	negative		negative	
Urine		negative	negative			
Tracheal aspirate			negative		negative	negative
Covid-19 test						
Nasal PCR	+++	+++		+++	+++	+++
IgM			+++			
IgG			+++			

WBC: White blood cell, RBC: Red blood cell, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematocrit, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine transaminase, CK: Creatine kinase, CRP: C-reactive protein, PZ: prothrombin time, PZ-inR: PZ-International Normalized Ratio, aPTZ: activated partial thromboplastin time, Nasal PCR: Nasal Polymerase Chain Reaction.

and sildenafil were started. The oxygenation index of the patient was 25. Despite HFOV and repeated surfactant dose administration, FiO_2 requirement continued to increase and the clinical picture started to deteriorate even more rapidly after 6th day.⁶ Inhaled nitric oxide (iNO) was started. FiO_2 requirement could be reduced to 65 % with iNO. A lung recruitment maneuver was performed in HFOV for acute

respiratory distress syndrome (ARDS), wherein the MAP value was gradually increased to 30 cmH_2O (opening pressure) and reduced to 24 cmH_2O (closing pressure) at 2-3 minute intervals, wherein 26 cmH_2O MAP was used as it was considered the optimal pressure. As a result, the FiO_2 requirement could be reduced to a maximum of 55 % (Figure 3). The patient was considered to have severe neonatal ARDS according to the Montreux definition.⁷ Because of his unstable condition, he was considered not eligible for extracorporeal membrane oxygenation and his follow-up continued with the existing available support. Repeated PCR tests using tracheal aspirates for COVID-19 was found to be positive.⁵ On 11th day, although AFRs were negative, he still had lymphopenia and thrombocytopenia, but no bacterial growth in the blood, urine and tracheal aspirate cultures were observed. Lopinavir-ritonavir was started as an antiviral treatment for COVID-19. The patient, who was intubated under HFOV+iNO support and had a poor general condition with 90 % FiO_2 and 80 %-85 % SpO_2 , did not respond to supportive therapy and died on 17th day, unfortunately.

The baby's mother was hospitalized for 3 days following birth and was discharged to receive the rest of her treatment due to the absence of respiratory distress. She became asymptomatic at the end of her 14-day quarantine period and was later found to be PCR-negative for COVID-19.

FIGURE 1. Chest x-ray. Nasal ventilation, Day 1



FIGURE 2. Chest x-ray. High frequency ventilation. Day 7

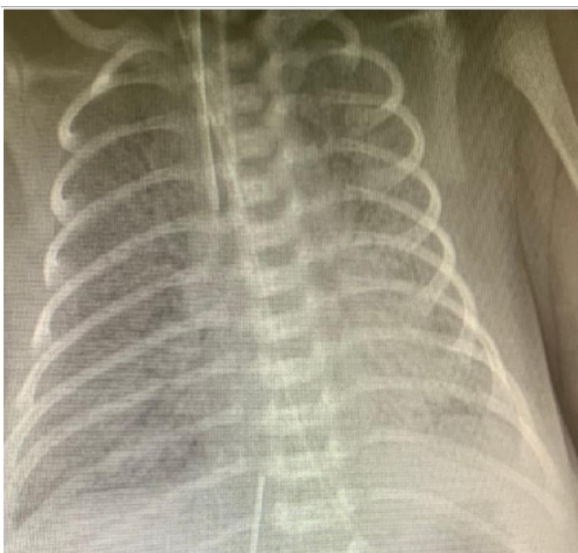
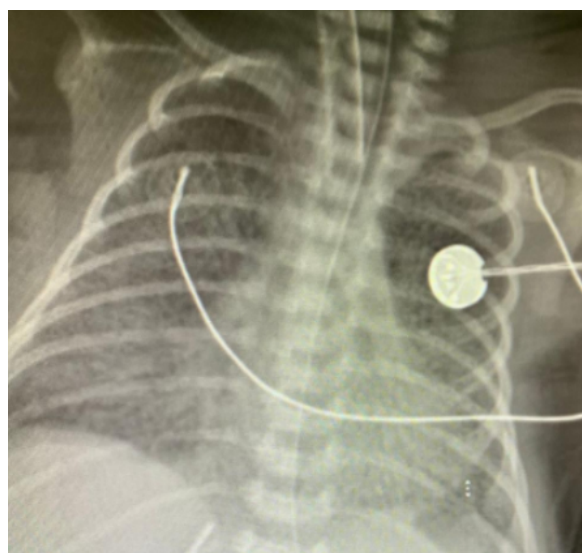


Figure 3. Chest x-ray. High frequency ventilation + nitric oxide + lung recruitment maneuver. Day 8



DISCUSSION

Studies proving the vertical transmission are limited in the existing literature.⁴ Whereas, Shah et al. published a classification that includes the “SARS-CoV-2 case definition” and evaluates the potential perinatal transmission.⁸ According to this, our patient was included in the “neonatal infection acquired intrapartum, confirmed” category. The patient could not be included definitely in the “neonatal congenital infection” category because umbilical cord or amniotic fluid sampling could not be performed. However, a potential perinatal transmission cannot be ruled out as our patient showed symptomatic severe pulmonary involvement and clinical manifestations of SARS-CoV-2 and both the mother and baby were symptomatic with blood test results consistent with COVID-19. It is known that angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) is the target receptor for SARS-CoV-2 and is present abundantly in the placenta.⁹ The level of ACE-2 reaches its peak between the end of pregnancy and the early postnatal (PN) days on the animal studies.⁹ These data confirm the transplacental transmission, especially during the last weeks of pregnancy. Additionally, the fact that neonatal viremia was fatal and more severe than maternal viremia in this study contradicts the concept of viral load, and this may have resulted from the high ACE-2 levels in the placenta observed during the early PN days.

The likelihood of developing severe forms of SARS-CoV-2 is associated with ACE-2 expression in some individuals.¹⁰ The role of estrogen in ACE-2 upregulation and rapid circulation of ACE-2 in children may account for the less severe forms of SARS-CoV-2 infection observed in them.¹⁰ However, apart from age, gender, and comorbidities, some laboratory risk factors for severe forms of SARS-CoV-2 have also been described.¹¹ These are related to hyperinflammation, immunodysregulation, and hypercoagulopathy. In the literature, high levels of ferritin, IL-6, and D-dimer have been reported in cases presenting with such severe clinical symptoms.¹² Moreover, lymphopenia observed in 72 %-85 % severe SARS-CoV-2 cases is the hallmark of COVID-19 infection. A reduced lymphocyte count, elevated leukocyte count, and high neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) may indicate a severe course of the disease.¹³ In our patient, the gradually decreasing lymphocyte count and increasing NLR, along with the patient’s sex, indicated the presence of a severe

SARS-CoV-2 infection.

It is very difficult to determine whether the respiratory distress was due to SARS-CoV-2 or prematurity in this case. It is also possible that the maternal SARS-CoV-2 was the reason for the emergency C-section and premature birth. The presence of SARS-CoV-2 is supported by the fact that repeated PCR tests for COVID-19 were positive, pronounced lymphopenia coexisted, and respiratory distress increased and became more marked on 15th day. Also, he exhibited severe persistent PH and neonatal ARDS with a poor response to respiratory support. In the existing literature, only one case of newborn with severe respiratory symptoms and severe pneumonia, similar to our patient, has been reported.¹⁴

Some studies showed that the genetic variants causing loss of function in X chromosomal *TLR7* resulted in severe and fatal SARS-CoV-2 by impairing type 1 and 2 interferon responses.¹⁵ *TLR7* was performed; however, no variation in *TLR7* gene exons was detected.

There are still many unanswered questions regarding the severity of the transmitted disease and its existence and time of transmission from the mother to the baby. In this article, we report the case of a newborn patient with fatal neonatal ARDS secondary to neonatal viremia, wherein the presence of a potential perinatal transmission was supported by various aspects. While this case provided the opportunity to address a clinical picture that has not been described often in the literature, it also engendered new questions on neonatal SARS-CoV-2 and its course. ■

REFERENCES

- Huang C, Wang Y, Li X, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506.
- Alserehi H, Wali G, Alshukairi A, Alraddadi B. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis*. 2016; 16:105.
- Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanian Mir S, Rahmani Z, et al. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenat Diagn*. 2020; 40(13):1759-61.
- Patanè L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020; 2(3):100145.
- Yu XS, Sun S, Shi Y, Wang H, et al. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Crit Care*. 2020; 24(1):170.
- Bollaga WB, Gonzales JN. Phosphatidylglycerol and surfactant: A potential treatment for COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020; 144:110277.

7. De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, Courtney SE, et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(8):657-66.
8. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, Morris SK, et al. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99(5):565-8.
9. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, et al. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PloS One.* 2020; 15(4):e0230295.
10. Da Silva JS, Gabriel-Costa D, Wang H, Ahmad S, et al. Blunting of cardioprotective actions of estrogen in female rodent heart linked to altered expression of cardiac tissue chymase and ACE2. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2017; 18(3):1470320317722270.
11. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020; 130(5):2620-9.
12. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, et al. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19-A systematic review. *Life Sci.* 2020; 254:117788.
13. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis.* 2020; 221(11):1762-9.
14. Algadeeb KB AlMousa HH, AlKadhem SM, Alduhilan II MO, et al. A Novel Case of Severe Respiratory Symptoms and Persistent Pulmonary Hypertension in a Saudi Neonate With SARS-CoV-2 Infection. *Cureus.* 2020; 12(9):e10472.
15. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van der Heuvel G, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(7):1-11.

Melanoma: un desafío para el pediatra. Dos casos clínicos

Melanoma: A pediatric challenge. A two cases report

Dra. Tatiana Bendersky,^a Dra. Daniela Berlingieri,^a Dra. Sonia Rojas^a y Dr. Ignacio Nuñez^a

RESUMEN

El melanoma es la forma más grave de cáncer de piel. La morbimortalidad es variable, ya que se relaciona con las medidas de prevención implementadas, la detección temprana y el acceso al tratamiento temprano. La incidencia ha aumentado en los últimos años a pesar de la mayor concientización con respecto a la exposición a la luz solar y la utilización de cremas protectoras. A su vez, el rango etario se ha ampliado, y esta enfermedad afecta a individuos cada vez más jóvenes. Se estima que del 1 % al 4 % de todos los casos de melanoma ocurren en menores de 20 años.

Se presentan dos casos pediátricos, con evolución prolongada y diagnóstico inicial erróneo. Es fundamental para el pediatra general, primer contacto del paciente con el sistema de salud, conocer las características de estas lesiones. Un alto índice de sospecha permitiría la derivación al especialista de forma temprana.

Palabras clave: melanoma, pediatría, diagnóstico.

ABSTRACT

Melanoma is the most serious skin cancer. Morbimortality is variable as it is related to the preventive measures, early detection, and access to early treatment. The incidence has increased in recent years, despite the raise in awareness of avoiding sun exposure and the use of sunscreen. What is more, the disease age range has expanded, affecting increasingly younger individuals. It is estimated that 1 to 4% of all melanoma cases occurred in people younger than twenty years old.

We present two pediatric cases with prolonged evolution and wrong initial diagnosis. Since the general pediatrician is the patient's first contact with the health system, it is extremely important to know the characteristics of these lesions. A high index of suspicion would allow an early referral to the specialist.

Key words: melanoma, pediatrics, diagnosis.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e536>

Cómo citar: Bendersky T, Berlingieri D, Rojas S, Nuñez I. Melanoma: un desafío para el pediatra. Dos casos clínicos. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e536-e539.

a. Clínica Pediátrica. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Tatiana Bendersky: tatianabendersky@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-12-2020

Aceptado: 30-3-2021

INTRODUCCIÓN

El término *melanoma* se refiere a aquella neoplasia maligna que proviene de las células melanocíticas de la piel. Estas células también están presentes en los folículos pilosos, las leptomeninges, el oído interno y la coroides del ojo.

A pesar de que en pediatría continúa siendo infrecuente, durante el período 2000-2016 se notificaron en Argentina 80 casos nuevos de melanoma en niños, de los cuales el 55 % ocurrió entre los 10 y los 14 años, con un promedio de 4,7 casos/año.¹

Debido a la baja incidencia en esta población, quedan aspectos sin definir en relación a la presentación clínica o al comportamiento biológico de estos tumores, siendo frecuente que se presente como una lesión inespecífica, no pigmentada o de aspecto benigno que lleva a realizar un diagnóstico erróneo inicial, tratamiento tardío y por lo tanto peor pronóstico.²

Caso clínico 1

Paciente de 3 años, sin antecedentes personales ni familiares, es llevado a la consulta con el pediatra por presentar lesión cutánea de un año y medio de evolución en el antebrazo derecho, amelanótica, no dolorosa ni pruriginosa, de 0,4 x 0,6 cm. Se indicó sulfadiazina argéntica local sin evidenciar mejoría clínica (*Figura 1*). Se derivó al Servicio de Dermatología, donde se realizó una biopsia de la lesión. La anatomía patológica informó "Melanoma nodular. Márgenes de resección laterales libres de melanoma, focalmente comprometidos por nevo displásico. Margen profundo libre. Clark IV. Breslow 2,2 mm".

Se derivó a la niña a un centro de mayor complejidad para evaluación. Al ingreso presentaba, en el antebrazo derecho, una cicatriz en la región biopsiada, sin otra signosintomatología para destacar. El laboratorio general y la tomografía computada con emisión de positrones (PET-TC, por su sigla en inglés) no informaron hallazgos relevantes. Se realizó marcación y resección del ganglio centinela axilar y epitroclear, ninguno mostró infiltración. La ampliación de márgenes de la lesión no evidenció enfermedad maligna. Por no presentar

enfermedad diseminada, la resección previa se consideró curativa y no realizó tratamiento sistémico.

Continuó el seguimiento en los servicios de Oncología y Dermatología con controles trimestrales con PET-TC. Luego de doce meses, presenta una evolución favorable, con últimos estudios sin evidencia de enfermedad.

Caso clínico 2

Paciente de 9 años, sin antecedentes personales o familiares de relevancia, llevado a la consulta por presentar en el brazo izquierdo una lesión violácea, sobreelevada, de 0,7 x 0,5 cm, de consistencia duro-elástica, superficie escoriada, no dolorosa ni pruriginosa, de un año de evolución (Figura 2). Se diagnosticó molusco contagioso y recibió tratamiento tópico con distintas cremas, sin observar mejora y con progresión del tamaño y la consistencia de la lesión. Realizó una consulta en el Servicio de Dermatología, donde se indica biopsia de la lesión. La anatomía patológica informó "Melanoma epitelióide con márgenes de resección que pasan por la lesión, Clark V. Inmunohistoquímica de la lesión positiva para S100, Bcl-2, ciclina D1 y p53". Se realizó PET-

TC, con resultado normal, y se internó para completar la evaluación. Al ingreso, el paciente no presentaba hallazgos patológicos al examen físico, solo la lesión cicatricial posbiopsia. Presentaba laboratorio general dentro de límites normales. Se realizó la ampliación de márgenes de resección de la lesión y la marcación del ganglio centinela axilar izquierdo. La nueva biopsia informó melanoma epitelióide (Clark V Breslow 7 mm) con márgenes laterales libres de lesión. De los dos ganglios centinelas marcados, uno presentaba infiltración metastásica. Por enfermedad diseminada, inició tratamiento sistémico con pembrolizumab.

Luego de doce meses de seguimiento, continúa con este tratamiento y se realizan PET-TC seriadas cada 3 meses, las cuales se mantienen con resultados normales.

DISCUSIÓN

Los factores de riesgo para padecer melanoma son la alta exposición a la luz solar, el antecedente de quemaduras solares, presentar fototipo cutáneo I y II, tener pecas, historia de melanoma en familiares de primer grado y patologías que afectan la reparación del ADN como es la

FIGURA 1. Lesión sobreelevada, amelanótica, de 0,4 x 0,6 cm con bordes eritematosos en antebrazo derecho (paciente del caso 1)



FIGURA 2. Lesión sobreelevada de 0,7 mm x 0,5 mm, de consistencia duro-elástica, violácea, con superficie escoriada en el brazo izquierdo (paciente del caso 2)



xerodermia pigmentosa (Tabla 1).^{3,4} A pesar de que muchos melanomas surgen de nevos congénitos, en los pacientes pediátricos la mayoría surgen *de novo*.^{5,6}

Uno de los factores evitables es la exposición a la luz solar. El 80 % del daño que genera se produce en los primeros 18 años de vida, y es acumulativo.^{2,6} A su vez, la piel en este grupo etario es más fotosensible, y los factores de riesgo de desarrollar melanoma ya se encuentran presentes.⁴ Esto explica que en la adolescencia el lugar de aparición del melanoma es más frecuente en zonas de alta exposición, mientras que en la infancia se manifiesta en zonas expuestas y no expuestas por igual,⁷ principalmente en cabeza y cuello.^{5,6}

En el 2009, la Organización Mundial de la Salud clasificó a la exposición a los rayos ultravioletas (UV) como un carcinógeno de grado I.⁸ Aquí radica la importancia de las recomendaciones de la Sociedad Americana de Pediatría, que indica evitar la exposición a la luz solar al mediodía, usar ropa adecuada que proteja del sol, lentes con protección UV, sombrero que proteja la cara, y usar crema protectora (para rayos UVB y UVA, con un factor de protección mínimo de 15) y reponerla cada 2 horas. Se recomienda no exponer al sol a los menores de 6 meses.^{8,9}

La presentación de la enfermedad difiere según la edad. En los niños, es más frecuente la presentación atípica con lesiones de mayor espesor, sobreelevadas, ulceradas y con más probabilidad de lesiones metastásicas, ya

que suelen ser de rápido crecimiento y más agresivos.^{5,6} El 80 % de los melanomas son amelanóticos, lesiones rojas o rosadas mientras que, en los adolescentes solo un 23 % de las lesiones tienen estas características.¹⁰

Estas diferencias en pediatría suelen demorar y confundir el diagnóstico, y constituyen un desafío aun para los especialistas, tal como sucedió con el paciente del caso 1, en quien la forma de presentación fue una lesión amelanótica que, al inicio, no fue sospechosa de malignidad.

El estudio de Cordoro et al.,¹¹ demostró que la regla de ABCDE (asimetría, bordes irregulares, variación de color, diámetro > 6 mm y evolución) utilizada en los pacientes adultos no fue útil en niños. En este estudio retrospectivo, la mayoría de los pacientes pediátricos de entre 0 y 9 años se presentaban con lesiones amelanóticas, bordes regulares, color uniforme, simetría y diámetro de 6 mm o menos; en los pacientes de entre 10 años y 20 años, la mitad cumplía con la regla.

Estos autores proponen nuevos criterios para la evaluación de lesiones en pediatría siguiendo con el mismo acrónimo, pero con mayor sensibilidad en este grupo etario. Establecen que: A = amelanosis, B = lesiones sangrantes, sobreelevadas, C = color uniforme, D = *de novo* con cualquier diámetro. Cabe destacar que la letra E (evolución) también resulta de importancia en el seguimiento de cualquier lesión de piel.^{9,11} Familiarizarse con estos criterios nuevos aceleraría el diagnóstico ya que, de no tenerlos en cuenta, el 82 % se demoraría más de 6 meses,⁹ como sucedió en los casos presentados.

Tabla 1. Factores de riesgo para padecer melanoma

Factores de riesgo mayores

- Antecedente familiar de melanoma.
- Xeroderma pigmentario.
- Nevos congénitos.
- Numerosos lunares o pecas.
- Numerosos lunares de gran tamaño.
- Lunares atípicos y nevos displásicos personales (únicos o múltiples).
- Lunares atípicos y nevos displásicos familiares.
- Inmunosupresión causada por medicamentos o enfermedades.

Factores de riesgo menores

- Ojos de color claro, piel clara, quemaduras solares que se generan con facilidad.
- Antecedentes familiares de cáncer de piel no melanoma.
- Pestañas pelirrojas, rubias o de color marrón claro.
- Ascendencia celta, especialmente británica o escandinava.
- Nacionalidad australiana o canadiense.
- Numerosas quemaduras solares durante la infancia, en particular antes de los 12 años.
- Exposición frecuente al sol sin uso de protectores solares en los últimos 10 años.

Los diagnósticos diferenciales incluyen nevos de Spitz atípicos, nevos melanocíticos congénitos y adquiridos, *nevus spilus*, molusco contagioso y el nevo azul.⁵

Una vez que se identifica una lesión sospechosa, la biopsia escisional está indicada. No se recomienda hacer curetaje.⁹ El manejo posterior y el pronóstico están relacionados con el estadio de la enfermedad, determinado por la profundidad de la lesión expresado en el nivel de Clark (nivel de invasión respecto a las estructuras de la piel) y el espesor de Breslow (medida del grosor del melanoma en milímetros),³ así como también con la presencia de metástasis.

El manejo quirúrgico de la lesión depende de la estadificación tumoral. En aquellas lesiones menores de 1 mm ulceradas o con elevado índice mitótico y en aquellas mayores de 1 mm de espesor, se realiza la biopsia del ganglio centinela y, si resulta positiva, se procede a su exéresis. Aquellos ganglios que se encuentran clínicamente comprometidos son removidos.⁹ Los niños con biopsia de ganglio centinela positivo presentan mayor sobrevida en comparación con los adultos, pero aquellos niños con ganglio centinela positivo presentan peor sobrevida que aquellos que no lo tienen.¹²

El papel diagnóstico de la PET-TC también depende del estadio del melanoma. Para los estadios I y II no se recomienda su realización, ya que presenta tasas elevadas de falsos positivos en detectar metástasis. Sin embargo, para los estadios III y IV, es la imagen con mayor sensibilidad y especificidad para detectarlas.¹³

El tratamiento adyuvante con quimioterapia se extrapola de estudios realizados en adultos. Faltan estudios de investigación destinados a comprobar la eficacia de estos fármacos en pediatría.⁹

Los casos presentados enfatizan que el papel del pediatra es fundamental a la hora de reconocer los factores de riesgo de melanoma,

así como también proporcionar a los pacientes las recomendaciones para evitar su aparición. Está comprobado que su identificación, el reconocimiento temprano de las lesiones primitivas, evitar la exposición solar y la fotoprotección desde temprana edad pueden ayudar a reducir la morbilidad y la mortalidad de esta patología. ■

REFERENCIAS

- Moreno F, Chaplin MA. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. 6ta ed. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2018. [Acceso: 21 de junio 2020]. Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/registro-oncopediatrico-argentino-digital.pdf>
- Averbook BJ, Lee SJ, Delman KA, Gow KW, et al. Pediatric melanoma: analysis of an international registry. *Cancer*. 2013; 119:4012-9.
- Orlow SJ. Melanomas in Children. *Pediatr Rev*. 1995; 16(10):365-9.
- Brodtkin RH, Altman EM. Controlling Malignant Melanoma: A Focus on Pediatricians. *Am J Dis Child*. 1993; 147(8):875-81.
- Slade AD, Austin MT. Childhood melanoma: an increasingly important health problem in the USA. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26(3):356-61.
- Dinulos J. Childhood melanoma: what every pediatrician should know. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21(4):472-4.
- Lange JR, Palis BE, Chang DC, Soong SL, Balch CM. Melanoma in children and teenagers: an analysis of patients from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*. 2007; 25(11):1363-8.
- Long M. Sun Exposure. *Pediatr Rev*. 2017; 38(9):446-7.
- Saiyed FK, Hamilton EC, Austin MT. Pediatric melanoma: incidence, treatment, and prognosis. *Pediatric Health Med Ther*. 2017; 8:39-45.
- Austin MT, Xing Y, Hayes-Jordan AA, Lally KP, Cormier JN. Melanoma incidence rises for children and adolescents: an epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(11):2207-13.
- Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(6):913-25.
- Kim J, Sun Z, Gulack BC, Adam MA, et Al. Sentinel lymph node biopsy is a prognostic measure in pediatric melanoma. *J Pediatr Surg*. 2016; 51(6):986-90.
- Kaste SC. Imaging of pediatric cutaneous melanoma. *Pediatr Radiol*. 2019; 49(11):1476-87.

Compromiso hepatoesplénico, un hallazgo inusual secundario a enfermedad por arañazo de gato: a propósito de un caso

Hepato-splenic involvement, an unusual finding secondary to cat-scratch disease: a clinical case

Dr. Andrés Carvajal Jaimes^a y Dra. Alexandra Yamasque Arias^a

Colaborador: Dr. Juan P. Piccolomini^a

RESUMEN

La infección por *Bartonella henselae* (BH) que causa la enfermedad por arañazo de gato puede cursar de manera asintomática, así como presentar manifestaciones locales y sistémicas. El objetivo de este caso es documentar que el compromiso hepatoesplénico es poco habitual en este tipo de infección y el tratamiento, que debe ser personalizado, aún genera controversia. Se presenta un caso de una paciente de 11 años con fiebre de origen de desconocido con hallazgos en tomografía y ecografía abdominal de abscesos hepatoesplénicos, y confirmación de infección por BH a través de métodos serológicos. Se realiza una revisión bibliográfica donde se evidencia la baja frecuencia de compromiso hepatoesplénico. De esta manera, la anamnesis y el examen físico son fundamentales para realizar un rápido diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: absceso abdominal, *Bartonella henselae*, enfermedad por arañazo de gato, fiebre de origen desconocido, pediatría.

ABSTRACT

The infection by *Bartonella henselae* (BH), the cause of cat scratch disease, it could be asymptomatic or produce local and multisystem illness. The objective of this case report is to document that the hepato-splenic involvement is unusual in BH infection, and the treatment is discussed and individualized in each patient. This case is about an eleven-year girl who presented with findings in abdominal tomography and ultrasound of hepato-splenic abscesses, with later positive serology for BH. In this way, a bibliographic review is carried out to show the low prevalence and incidence of hepato-splenic involvement where the anamnesis and the physical examination are essential to make an early diagnosis and treatment.

Key words: abdominal abscess, *Bartonella henselae*, cat-scratch disease, fever of unknown origin, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e540>

Cómo citar: Carvajal Jaimes A, Yamasque Arias A. Compromiso hepatoesplénico, un hallazgo inusual secundario a enfermedad por arañazo de gato: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e540-e544.

a. Servicio de Pediatría. Hospital Dr. Claudio Zin, Malvinas Argentinas, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Andrés Carvajal Jaimes: andres.carvajal.jaimes@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-12-2020

Aceptado: 4-5-2021

INTRODUCCIÓN

La infección por *Bartonella henselae* (BH), un bacilo gramnegativo, transmitida en su mayoría por el arañazo de un gato, puede cursar como una infección asintomática hasta desarrollar infección multiorgánica y, en ocasiones, la muerte.¹⁻³ El compromiso hepatoesplénico en pacientes inmunocompetentes es poco habitual, pero de relevancia en la edad pediátrica. Por lo anterior, sospechar este tipo de infección es fundamental para implementar un tratamiento oportuno y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se presenta un caso de infección por BH con compromiso hepatoesplénico como causa de fiebre de origen de desconocido (FOD), siendo esta una manifestación poco habitual en este tipo de infección.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 11 años, con cuadro clínico de 16 días de evolución con 3 registros febriles diarios entre 38 °C y 40 °C, intermitentes, sin referir otro síntoma asociado. Consultó al séptimo día; se interpretó el cuadro como faringoamigdalitis y le indicaron amoxicilina más ácido clavulánico en dosis de 50 mg/kg/día. Ante la persistencia de registros febriles, astenia y adinamia, volvió a consultar, por lo cual se decidió su ingreso al servicio de urgencia. Se constató fiebre de 38,1 °C, y se observó una lesión tumoral en la región coronal de 4 × 3 cm, no móvil, dolorosa a la palpación; y una adenopatía inguinal izquierda de 1 cm, móvil y dolorosa. Como antecedente epidemiológico, la madre refirió un viaje a Venezuela y a Brasil en los últimos 3 meses, así como la exposición a un gato, que causó una herida por arañazo en el miembro inferior izquierdo 1 mes atrás. El laboratorio mostró anemia normocítica normocrómica y elevación de proteína C reactiva (PCR) con un valor de 118,5 mg/dl; función renal y hepática, ionograma y orina completa normales. Se solicitaron serologías para virus

de la inmunodeficiencia humana (VIH), prueba serológica no treponémica para sífilis (VDRL, por su sigla en inglés), virus de las hepatitis A, B y C, citomegalovirus; anticuerpos para virus de Epstein-Barr y para *Bartonella henselae*.

Se realizó la búsqueda de focos profundos con ecocardiograma sin evidencia de patología estructural y funcional ni de vegetaciones. La tomografía axial computada (TAC) de cerebro y de tórax fueron normales. La TAC de abdomen, con y sin contraste, mostró un hígado heterogéneo con imágenes redondeadas (la mayor, de 5 mm), de densidad líquida que no realzaron con contraste, y el bazo con imágenes de iguales características (la mayor, de 13 mm) (Figura 1). Se asumieron como microabscesos y, luego de realizar la interconsulta con infectología, se inició tratamiento con ceftriaxona en dosis de 80 mg/kg/día, azitromicina a 10 mg/kg/día y metronidazol a 30 mg/kg/día.

Se informaron serologías positivas para IgG (1:20) e IgM (1:32) para BH; el resto de los cultivos fueron negativos, por lo que se suspendió la ceftriaxona al séptimo día y se mantuvo el esquema con metronidazol y azitromicina. A los 7 días de tratamiento se solicitó una TAC abdominal de control, que mostró un aumento del tamaño de las imágenes hepatoesplénicas: en el hígado, la más grande estaba en el segmento VI y medía 10 mm; en el bazo, la más grande medía 15,4 mm y se localizaba en el polo superior; ambas imágenes eran compatibles con abscesos. Se indicó rotar esquema antibiótico a rifampicina en

dosis de 300 mg cada 12 horas y trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) en dosis de 10 mg/kg/día por vía oral. A los 5 días de tratamiento, la paciente evolucionó favorablemente, sin registros febriles y con resolución de la lesión en la región coronal y la adenopatía inguinal, se realizó ecografía abdominal de control, en la que se observó disminución del tamaño de lesiones hepatoesplénicas (Figura 2) respecto a la TAC abdominal y se otorgó egreso hospitalario. Un mes después, se realizó control clínico y con ecografía abdominal, sin evidencia de lesiones, por lo cual se suspendió el tratamiento antibiótico (Figura 3).

DISCUSIÓN

La BH es un bacilo gramnegativo, con reservorio en diferentes animales, mayormente en gatos, quienes transmiten esta bacteria al ser humano por un arañazo, una mordedura o por la exposición de sus secreciones a través de lesiones en la piel. Puede provocar una infección local o generalizada, como se presentó en el caso clínico, hasta comprometer la vida del paciente.¹

Luego de la infección por BH, se produce una invasión bacteriana en las células progenitoras CD34+ que afecta directamente las células eritroides diferenciadas; esto causa una replicación intracelular que desencadena una respuesta granulomatosa y supurativa en personas inmunocompetentes, y vasoproliferativa en personas inmunosuprimidas.¹

FIGURA 1. Tomografía axial computada de abdomen con contraste. Se observan imágenes quísticas de 5 mm a nivel hepático en el segmento VI y lesiones quísticas de 5 mm a nivel del bazo, las cuales se asumen como microabscesos



Esta infección presenta un espectro variable de manifestaciones clínicas, desde el contexto de un cuadro de FOD, en el que debe pensarse como probable etiología, independientemente de la exposición de los pacientes a gatos. En la piel, como en el caso presentado, pueden aparecer nódulos cutáneos, así como lesiones pustulares en el sitio de inoculación, o lesiones menos graves como pápulas o eritema. Otras veces, no hay ninguna reacción local, pero existe el antecedente de alguna. También se puede manifestar, con menor frecuencia, como eritema multiforme o púrpura.^{1,4,5}

FIGURA 2. *Ecografía abdominal de control posterior al cambio de tratamiento antibiótico. Se observan imágenes redondeadas, hipoeoicas, menores a 10 mm, en el bazo (flecha)*

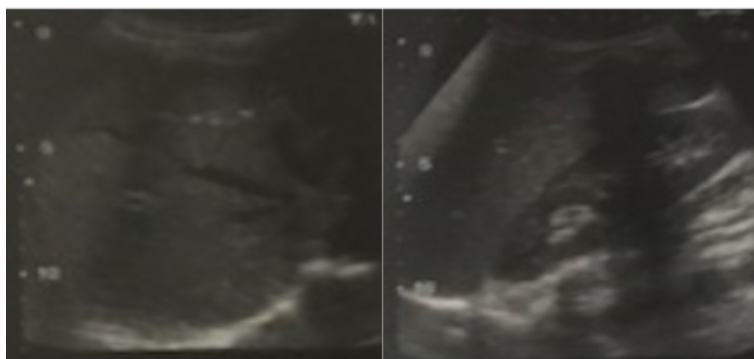


Otro tipo de lesiones son las linfadenopatías, que aparecen próximas al sitio de la inoculación dentro de los 7 a 60 días posteriores; los sitios más frecuentes son las regiones axilar, epitrocLEAR, cervical, supraclavicular, submandibular y, como se evidenció en la paciente del caso clínico, a nivel inguinal. Las linfadenopatías pueden ser eritematosas, no induradas y el 10-15 % puede supurar.^{1,3,5}

Aunque el compromiso visceral (microabscesos hepatoesplénicos) es inusual, es relevante su diagnóstico sobre todo en niños, porque se presenta en el 2 % al 25 % de los pacientes descritos en algunas series. Esta infección suele presentarse con síntomas sistémicos como fiebre prolongada y microabscesos en el hígado y/o el bazo, que tienen una típica forma estrellada en estudios complementarios, como ecografía y TAC abdominal. También se caracterizan por una eritrosedimentación elevada, enzimas hepáticas normales y títulos elevados de anticuerpos contra BH. Todos estos hallazgos estuvieron presentes en la paciente del caso clínico presentado.^{1,3,6}

Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes no evidenciadas en la paciente presentada son las oculares: el síndrome oculoglandular de Parinaud, que consiste en fiebre, conjuntivitis folicular (inyección conjuntival, secreción serosa, sensación de cuerpo extraño), y también se puede presentar como neurorretinitis, panuveítis, y desprendimiento de retina.^{1,7} Las complicaciones neurológicas se han observado en menos del 2 % de los pacientes. La más frecuente es la encefalopatía que se manifiesta con cefalea y convulsiones y se presenta de 1 a 3 semanas después del desarrollo de las linfadenopatías. El análisis del líquido cefalorraquídeo presenta pleocitosis e

FIGURA 3. *Control ecográfico abdominal luego de un mes de tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol y rifampicina. No se observan lesiones en hígado ni en bazo*



hiperproteíorraquia, la resonancia magnética nuclear puede revelar cambios en la materia blanca y gris, el tálamo y los ganglios basales. El compromiso óseo tiene una baja frecuencia, del 0,2 % al 0,5 %.⁸ El pronóstico suele ser bueno: en el 90 % de los casos, el cuadro se resuelve con tratamiento adecuado.^{1,3,5}

En relación con el diagnóstico, la literatura documenta los criterios de Margileth en el año 2000: 1) contacto con gatos o pulgas, independientemente de la presencia del sitio de inoculación; 2) serologías negativas para otras causas de adenopatía; un análisis de PCR positivo y/o lesiones hepatoesplénicas observadas en la tomografía computarizada; 3) inmunoensayo enzimático (EIA) positivo o inmunofluorescencia indirecta (IFA) con una proporción de título de 1:64, en esta paciente se tomó como positivo un título de 1:32 según referencias del laboratorio; y 4) biopsia que muestra inflamación granulomatosa y tinción de plata positiva de Warthin-Starry. Para el diagnóstico de la enfermedad por arañazo de gato deben cumplirse al menos 3 criterios (descritos en el caso clínico), y aunque se informaron títulos serológicos más bajos en la paciente presentada, el rango de laboratorio los sugería como positivo débil.^{5,9-12}

El método más utilizado es la detección de anticuerpo IgG por inmunofluorescencia o inmunoenzimático. Otros métodos son la PCR, con una especificidad del 100 %, y el cultivo para BH, que es el menos utilizado por el tiempo de espera para el crecimiento bacteriano.^{9,11}

Existen datos limitados y no estandarizados acerca del tratamiento de la enfermedad por arañazo de gato diseminada, por lo cual este es controvertido. En pacientes inmunocompetentes, se ha observado resolución del compromiso hepatoesplénico sin tratamiento hasta en un período de 6 meses. Se han realizado estudios comparando placebo versus tratamiento antibiótico con el cual se evidencia mejoría de los síntomas (período de defervescencia en 5 días) así como del compromiso sistémico.¹³ Se ha evidenciado que la asociación de TMP-SMX y rifampicina durante 2 a 4 semanas tiene una buena eficacia; este fue el tratamiento al cual se rotó la paciente del caso clínico con posterior mejoría de la clínica inicial, así como resolución completa del compromiso hepatoesplénico. Una alternativa es el uso de azitromicina como monoterapia o asociado a rifampicina, ciprofloxacina o clotrimoxazol

con respuesta variable en cada paciente.^{1,3,11,12} En pacientes inmunocomprometidos, se debe realizar tratamiento antibiótico por un período de 6 semanas y, si ocurre una recaída, durante 4 a 6 meses, según la evolución. El uso de corticoides ha mostrado beneficio en pacientes con enfermedad sistémica (encefalitis, compromiso hepático y ocular) que no responden al tratamiento antibiótico. En algunos pacientes no se ha observado respuesta a los corticoides, por lo cual es necesario realizar más estudios clínicos para determinar su eficacia.¹⁴

No existen marcadores específicos o títulos de anticuerpos para el control de tratamiento. Se ha planteado la realización de estudios por imágenes para evidenciar la regresión del proceso patológico; la ecografía abdominal es un método adecuado, con el cual se realizó el control en nuestra paciente. Aun así, diferentes estudios han considerado esto último innecesario si se ha documentado una mejoría clínica notable.¹

Desde hace décadas, la enfermedad por arañazo de gato producida por BH sigue teniendo relevancia, sobre todo en la población pediátrica. Es fundamental evaluar siempre el compromiso abdominal en búsqueda de abscesos hepatoesplénicos ya que, aunque poco habitual, se presenta hasta en un 25 % de los pacientes pediátricos. La anamnesis, el examen físico y los estudios complementarios son importantes para el diagnóstico y para indicar el tratamiento antibiótico. Aunque se proponen diversos esquemas de tratamiento, es necesario ampliar la experiencia y la investigación para optimizar y estandarizar el manejo, y así mejorar la calidad de vida de estos pacientes. ■

REFERENCIAS

1. Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: Widening spectrum of Bartonella henselae infection. *Pediatrics*. 2008; 121(5):e1413-25.
2. Liston TE, Koehler JE. Granulomatous hepatitis and necrotizing splenitis due to Bartonella henselae in a patient with cancer: Case report and review of hepatosplenic manifestations of bartonella infection. *Clin Infect Dis*. 1996; 22(6):951-7.
3. Lindeboom JA. Pediatric cervicofacial lymphadenitis caused by Bartonella henselae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015; 120(4):469-73.
4. Lins K de A, Drummond MR, Velho PENF. Cutaneous manifestations of bartonellosis. *An Bras Dermatol*. 2019; 94(5):594-602.
5. Hurtado IC, Laufer M. Enfermedad por arañazo sistémica (infección por Bartonella henselae): una causa de fiebre prolongada que no debemos olvidar, reporte de caso. *Infectio*. 2016; 105:69-72.
6. Landes M, Maor Y, Mercer D, Habot-Wilner Z, et al. Cat scratch disease presenting as fever of unknown origin is a

- unique clinical syndrome. *Clin Infect Dis*. 2020;71(11):2818-24.
7. Kalogeropoulos C, Koumpoulis I, Mentis A, Pappa C, et al. Bartonella and intraocular inflammation: A series of cases and review of literature. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5(1):817-29.
 8. Slaifstein C, Borin N, Monzón Ostoich M, Merñiez M, et al. Enfermedad por arañazo de gato con compromiso óseo múltiple. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(1):e84-7.
 9. Allizond V, Costa C, Sidoti F, Scutera S, et al. Serological and molecular detection of Bartonella henselae in specimens from patients with suspected cat scratch disease in Italy: A comparative study. *PLoS One*. 2019; 14(2):e0211945.
 10. Theel ES, Ross T. Seasonality of Bartonella henselae IgM and IgG antibody positivity rates. *J Clin Microbiol*. 2019; 57(12):e01263-19.
 11. Tang YL, Shao DP. Recent advances in diagnosis and treatment of choroidal osteoma. *Int Eye Sci*. 2017; 17(1):80-2.
 12. Grisolia NA, De Lillo L. Enfermedad por arañazo de gato como causa de microabscesos hepatoesplénicos, a propósito de un caso. *Rev Pediatr Elizalde*. 2014; 5(2):37-40.
 13. Phan A, Castagnini LA. Corticosteroid Treatment for Prolonged Fever in Hepatosplenic Cat-Scratch Disease: A Case Study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017; 56(14):1291-2.
 14. Del Río A, Barrios P, Chamorro F, Giachetto G, Pirez C. Bartonelosis sistémica con lesiones hepatoesplénicas en un paciente inmunocompetente. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Arch Pediatr Urug*. 2016; 87(2):125-30

Hipercalcemia en paciente pediátrica con disgerminoma ovárico: a propósito de un caso

Hypercalcemia in a pediatric patient with ovarian dysgerminoma: A case report

Dra. Florencia Recanatini^a, Dra. Ana L. Feller^a, Dra. María P. Gonzalez^a, Dra. Silvina N. Rodríguez^a y Dra. Verónica Cohen^a

RESUMEN

La hipercalcemia asociada a tumores malignos es una entidad poco frecuente en pediatría (0,5-1,3 % de los cánceres pediátricos). Es causada por diferentes mecanismos fisiopatológicos y los síntomas de presentación suelen ser inespecíficos, pero potencialmente graves. Presentamos un caso clínico de una paciente de 12 años con diagnóstico de disgerminoma ovárico bilateral. La enfermedad se presentó con hipercalcemia grave, tratada con hiperhidratación asociada a diuréticos de asa, bifosfonatos y, por último, la resección quirúrgica del tumor, que permitió la resolución definitiva del cuadro.

A pesar de tratarse de un trastorno hidroeléctrico poco habitual en pediatría, dada la potencial gravedad de la hipercalcemia, es importante la detección y el tratamiento tempranos, con el fin de evitar complicaciones en el corto y el largo plazo.

Palabras clave: hipercalcemia, disgerminoma, vitamina D, bifosfonatos.

ABSTRACT

Hypercalcemia associated with malignant tumors is a rare entity in pediatrics (0.5-1.3 % of pediatric cancers). It responds to different pathophysiological mechanisms and the typical symptoms shown are usually nonspecific, but potentially serious. We present a clinical case of a 12-year-old patient with a bilateral ovarian dysgerminoma who was diagnosed with severe hypercalcemia at the onset, which required hyperhydration associated with loop diuretics, bisphosphonates and, eventually, the tumor resection surgery that allowed the final resolution of the clinical picture.

Despite being a rare hydroelectric disorder in pediatrics, given the potential severity of hypercalcemia, early detection and treatment are important in order to avoid potential short- and long-term complications.

Key words: hypercalcemia, dysgerminoma, vitamin D, bisphosphonates.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e545>

a. Servicio de Clínica pediátrica, Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Florencia Recanatini: florrecanatini@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno a declarar.

Recibido: 28-12-2020

Aceptado: 29-3-2021

Cómo citar: Recanatini F, Feller AL, Gonzalez MP, Rodríguez SN, Cohen V. Hipercalcemia en paciente pediátrica con disgerminoma ovárico: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e545-e549.

INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia se define como el aumento del valor de calcio sérico mayor a 10,5 mg/dl o concentraciones de calcio iónico superiores a 1,35 mmol/l.^{1,2} En la población pediátrica es causada por el exceso de parathormona (PTH) secundaria a hiperplasia, adenomas o carcinomas paratiroides; causas genéticas; o causas independientes de la PTH como hipercalcemia tumoral, intoxicación por vitamina D o enfermedades granulomatosas, entre otras.

La hipercalcemia asociada a tumores malignos se encuentra descripta en 10-30 % de los pacientes adultos, pero sólo en 0,5-1,3 % de los cánceres pediátricos, generalmente en leucemia linfoblástica aguda, y aparece en menos del 5 % de los tumores ováricos.³⁻⁵ La presentación clínica es inespecífica y aparece con valores de calcemia mayores a 12 mg/dl. El estreñimiento, la anorexia y las náuseas y vómitos suelen ser los síntomas iniciales, seguidos por manifestaciones renales (poliuria y polidipsia secundarios a hipercalcemia al inicio), neuromusculares (hipotonía y mialgias) y en último lugar, cardiovasculares (hipertensión arterial [HTA] y arritmias). La presencia de valores mayores a 14 mg/dl se asocia con riesgo para la vida.^{1,2}

Los tumores ováricos malignos son una entidad rara en pediatría, datos del *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) informan una incidencia anual de 0,5 casos cada 100 000 menores de 15 años; el disgerminoma es el tipo histológico más frecuente. Las imágenes y los marcadores tumorales como la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (BHCG) y la lactato deshidrogenasa (LDH) son de gran importancia para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con esta patología.⁶

CASO CLÍNICO

Se presenta una paciente de sexo femenino de 12 años que consultó en el Hospital Garrahan por pérdida de peso, astenia y adinamia de 4 meses de evolución, asociado a distensión, dolor abdominal, dolor óseo generalizado y fiebre intermitente de 1 mes de evolución. Al ingreso se encontraba en regular estado general y presentaba una tumoración abdominal voluminosa.

Como estudio inicial, se realizó una ecografía abdominal que informó una lesión sólida, heterogénea, retroperitoneal, de 26 x 17 cm y dilatación pielocalicial bilateral. Se solicitó un laboratorio completo que informó hipercalcemia (12 mg/dl), hipofosfatemia (2,3 mg/dl), LDH elevada (7812 U/L) y función renal levemente alterada para la edad (filtrado glomerular por índice de Schwartz de 74 ml/min/1,73 m²). Se decidió su internación para diagnóstico y tratamiento con alta sospecha de debut

de enfermedad oncológica e hipercalcemia sintomática.

Durante la internación se solicitaron marcadores tumorales: antígeno del cáncer 125 (CA-125) y BHCG que se encontraban elevados (85,5 U/ml y 80,8 mUI/l, respectivamente), alfafetoproteína y antígeno carcinoembrionario 125 (CEA-125) normales; y resonancia magnética que confirmó el diagnóstico de tumor ovárico izquierdo (*Figura 1*).

La paciente evolucionó con aumento de la calcemia, asociado a empeoramiento de la función renal (filtrado glomerular de 44 ml/min/1,73 m²), debilidad muscular generalizada, oliguria e HTA de difícil manejo (145/95 mmHg). La etiología de la insuficiencia renal presentaba un componente prerrenal secundario a poliuria por hipercalcemia y un componente posrenal por la obstrucción tumoral.

FIGURA 1. Resonancia magnética de abdomen y pelvis, con contraste. Se evidencia voluminosa formación sólida heterogénea pelviana polilobulada de 14 x 12 x 25 cm, bien delimitada



Para el estudio de hipercalcemia se solicitó dosaje de PTH y 25-hidroxivitamina-D (25[OH]D) con valores bajos para el nivel de calcemia (< 3 pg/ml y <5 ng/ml, respectivamente) por lo que se la interpretó como un cuadro independiente de PTH (Figura 2). No se encontraban disponibles mediciones de 1,25 dihidroxivitamina D (1,25[OH]₂D) y proteína relacionada con PTH (PTHrP) en nuestro laboratorio, por lo que no fueron realizadas.

Se inició como tratamiento hiperhidratación y furosemida en dosis de 1 mg/kg/dosis cada 6 horas por vía intravenosa (IV). Debido al empeoramiento progresivo de la debilidad muscular y de los valores de laboratorio (la calcemia máxima fue de 15,4 mg/dl), junto con el Servicio de Endocrinología se indicó la infusión de bifosfonatos (pamidronato en 2 dosis de 10 y 20 mg, respectivamente, con una dosis total de 1 mg/kg), con buena respuesta.

Al decimotercer día de internación, con los niveles de calcemia en descenso, se realizó el tratamiento quirúrgico con exéresis total de la masa abdominal, ooforectomía izquierda y biopsia de ovario derecho que confirmó el diagnóstico de disgerminoma bilateral con

áreas focales de gonadoblastoma en estadio III (compromiso locorregional). Dado que los disgerminomas ováricos bilaterales se asocian a disgenesia gonadal XY, se completó el estudio con la realización de un cariotipo, que confirmó la sospecha diagnóstica.

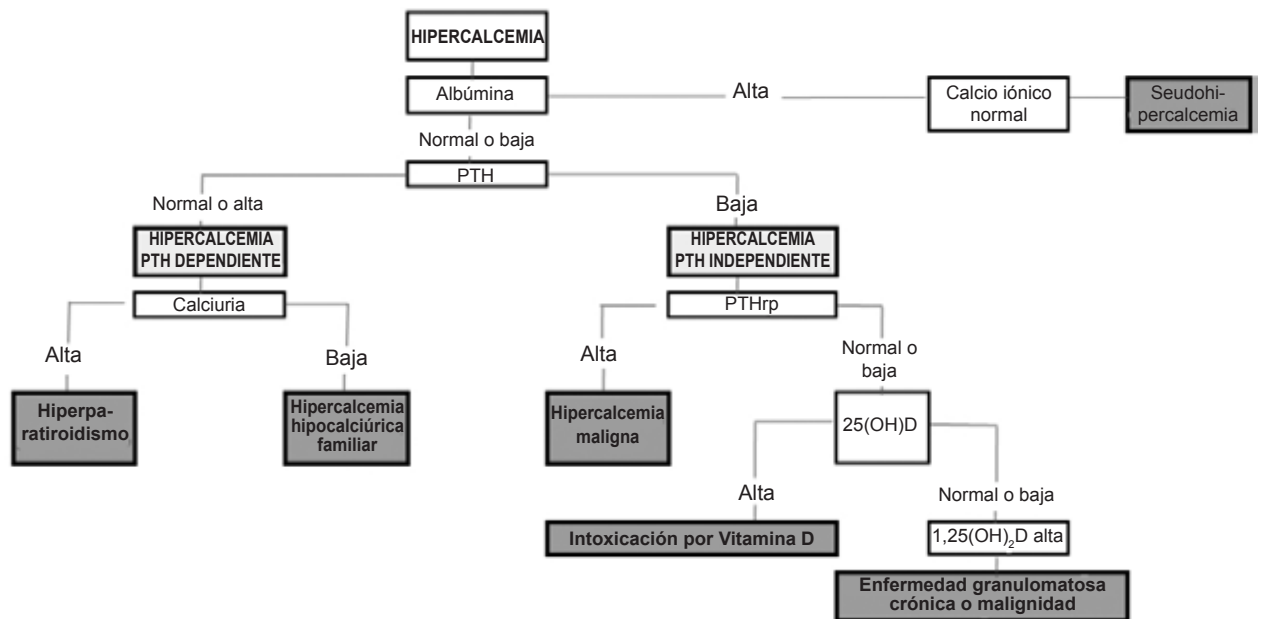
En el período posquirúrgico, la paciente evolucionó con mejoría paulatina de la calcemia y la función renal (Figura 3). Persistió con HTA a pesar de la normocalcemia, por lo que requirió tratamiento prolongado con betabloqueantes y bloqueantes cálcicos. Se otorgó el egreso hospitalario a las 5 semanas de internación.

Para completar el tratamiento, la paciente recibió 3 ciclos de quimioterapia adyuvante con vinblastina, bleomicina y cisplatino, y luego se realizó la ooforectomía derecha. Hoy en día, se encuentra en seguimiento multidisciplinario en nuestro centro.

DISCUSIÓN

La hipercalcemia asociada a disgerminoma es poco frecuente en pediatría. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases PubMed, Lilacs y Cochrane y se encontraron sólo 14 casos notificados.

FIGURA 2. Algoritmo de valoración inicial de hipercalcemia⁷



PTH: parathormona, PTHrp: proteína relacionada con PTH, 25(OH)D: 25-hidroxivitamina-D, 1,25(OH)₂D: 1,25-dihidroxivitamina D. Adaptado de: Lietman S, Germain-Lee E, Levine M. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22(4):508-15.

La hipercalcemia relacionada con tumores puede ser causada por diferentes mecanismos fisiopatológicos, entre los que se encuentran la producción de un péptido similar a la PTH, el aumento de la producción de vitamina D, la producción de PTH por el tumor o la resorción ósea por metástasis.^{4,8,9} El más frecuente es la producción de PTHrP o PTH-like, que genera un aumento del intercambio mineral óseo, de la reabsorción de calcio renal y de la absorción intestinal de calcio por incremento de la actividad de la alfa-1-hidroxilasa. Además, la inmovilización prolongada secundaria a la astenia puede actuar como agravante.

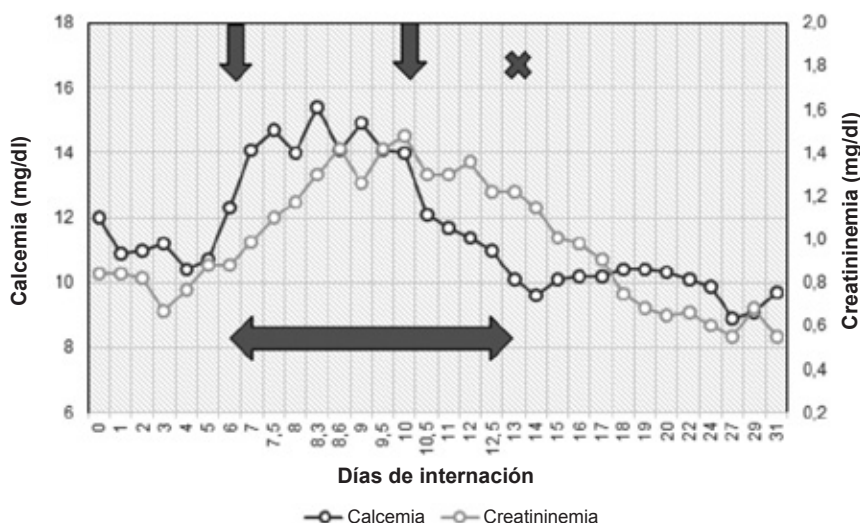
El aumento de la producción de vitamina D activa puede darse como consecuencia de la actividad acelerada de la enzima alfa-1-hidroxilasa en la masa tumoral (por las células neoplásicas y los macrófagos que invaden el tumor) que estimula la conversión de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D, con el consiguiente aumento de la absorción intestinal de calcio y, de esta forma, la calcemia. Un estudio publicado en el *American Journal of Pathology* en 2004 demostró un aumento de hasta 222 veces del ARN mensajero de la alfa-1-hidroxilasa y un aumento de hasta 5 veces los valores de 1,25(OH)₂D en disgerminomas respecto a los tejidos ováricos no tumorales (este

es el mecanismo más probable en nuestro caso).¹⁰ Sin embargo, al no tener disponible en nuestro laboratorio el dosaje de 1,25(OH)₂D y PTHrP, no fue posible establecer con certeza cuál fue el mecanismo principal. Dado que la paciente no presentaba aumento de PTH ni metástasis óseas al momento de la hipercalcemia, estos mecanismos fueron descartados.

El tratamiento habitual de la hipercalcemia incluye como medida inicial la hiperhidratación y la administración de diuréticos del asa como la furosemida, para evitar la sobrecarga de volumen y promover la excreción renal de calcio.^{1,2} Estas medidas deben ser acompañadas por la restricción de calcio y vitamina D en la dieta y suplementos. En el caso presentado, los tratamientos iniciales fueron instaurados bajo monitoreo estricto, ya que la paciente presentaba obstrucción de ambos uréteres por la masa tumoral, deterioro agudo de la función renal e HTA grave de difícil manejo. El aumento de la presión arterial observado en esta paciente fue interpretado como secundario a la hipercalcemia prolongada y compresión renal por la masa tumoral con daño renal agudo.

Cuando las medidas descriptas de primera línea no son efectivas, se deben considerar tratamientos de segunda línea como la administración de corticoides por vía IV

FIGURA 3. Evolución de valores de calcemia y creatininemia durante la internación. La flecha horizontal corresponde al tratamiento con hiperhidratación y furosemida. Las flechas verticales corresponden a las infusiones de pamidronato. La cruz representa la cirugía de resección tumoral



(especialmente en las formas granulomatosas con aumento de vitamina D) y de calcitonina. Esta última actúa sobre los receptores osteoclasticos con efecto antirresortivo, aumenta la excreción renal de calcio y fósforo y estimula la acción de los osteoblastos en forma efectiva, con la desventaja de que su efecto es transitorio, el riesgo de anafilaxia y que actualmente no se encuentra disponible en nuestro país.

Como fármacos de tercera línea se encuentran los bifosfonatos (pamidronato 0,5-1 mg/kg por vía IV) y, en casos refractarios, la diálisis.^{1,2} Los bifosfonatos intravenosos se describen como el tratamiento más efectivo y seguro, ya que impiden la resorción ósea por inhibición de los osteoclastos.

En la paciente del caso clínico presentado, los valores de calcio comenzaron a descender lentamente luego de 72 horas de la infusión, hasta normalizarse luego de la cirugía de resección tumoral, parte fundamental de la estrategia efectiva del tratamiento.¹¹

Para finalizar, resaltamos la importancia del examen físico completo en la detección de masas abdominales y el diagnóstico temprano de hipercalcemia asociada, por su potencial gravedad en el corto y el largo plazo. Es interesante destacar que algunos síntomas, como la astenia y el dolor óseo pueden no ser secundarios a la patología oncológica, sino a los trastornos hidroelectrolíticos asociados.

Ante un paciente con tumoración abdominal e hipercalcemia, se deben instaurar los tratamientos de primera línea y derivar en forma temprana a un centro de alta complejidad para el manejo multidisciplinario y mejorar el pronóstico de la enfermedad. ■

REFERENCIAS

1. Yeste D, Campos A, Fábregas A, Soler L, et al. Patología del metabolismo del calcio. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019; 1:217-37.
2. Gussinyé M, Yeste D, Clemente M, Albisu MA, Carrascosa A. Actitud ante una hipercalcemia. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2010; 1(Suppl):81-5.
3. Piura B. Hypercalcemia in malignancies of the female genital tract. *Harefuah*. 2008; 147(3):229-34,277.
4. Hosseini B, Leibl M, Stoffman J, Morris A. Two Cases of Hypercalcemia in Pediatric Ovarian Dysgerminoma. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019; 41(5):660-5.
5. Okoye BO, Harmston C, Buick RG. Dysgerminoma associated with hypercalcemia: A case report. *J Pediatr Surg*. 2001; 36(7):E10.
6. Nourani M, Manera RB. Pediatric ovarian dysgerminoma presenting with hypercalcemia and chronic constipation: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 35(7):e272-3.
7. Lietman S, Germain-Lee E, Levine M. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22(4):508-15.
8. Hibi M, Hara F, Tomishige H, Nishida Y, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D-mediated hypercalcemia in ovarian dysgerminoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 25(1):73-8.
9. Richardson M, Otis C, Sprinz P. Severe malignancy-associated hypercalcemia in dysgerminoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47(5):621-3.
10. Evans KN, Taylor H, Zehnder D, Kilby M, et al. Increased expression of 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase in dysgerminomas: a novel form of humoral hypercalcemia of malignancy. *Am J Pathol*. 2004; 165(3):807-13.
11. Jawaid W, Solari V, Howell L, Jesudason E. Excision of extensive metastatic dysgerminoma to control refractory hypercalcaemia in a child at high risk for tumour-lysis syndrome. *J Pediatr Surg*. 2011; 46(1):e13-9.

Encefalopatía subaguda reversible por metotrexato: notificación de un caso pediátrico

Methotrexate-induced stroke-like syndrome: A pediatric case report

Dra. Florencia Marin^a, Dra. Lucía Astorquiza^a, Dra. Daniela Font^a, Dra. Florencia Palmieri^a y Dr. Ariel Cheistwer^a

RESUMEN

Las leucemias son las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia; la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la más frecuente. Desde principios de los 80, la adición de metotrexato intratecal a los esquemas de quimioterapia ha sido beneficiosa para prevenir la recidiva en el sistema nervioso central y evitar el uso de radioterapia. Su mecanismo de acción es la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, por lo que posee múltiples efectos adversos (neurotoxicidad aguda, subaguda o crónica) después de la infusión intratecal o de dosis altas por vía intravenosa.

Se presenta un paciente de 11 años con diagnóstico de LLA de línea T (LLA-T), que presenta hemiparesia faciobraquial y afasia de expresión de instauración aguda 8 días después de la administración intratecal de metotrexato. Luego de excluir otras patologías más frecuentes de origen vascular y la evolución típica del cuadro, con resolución espontánea *ad integrum* de los síntomas, se arribó al diagnóstico de encefalopatía subaguda reversible por metotrexato.

Palabras clave: metotrexato, accidente cerebrovascular, leucemia linfoblástica.

ABSTRACT

Leukemias are the most frequent malignant neoplasms in childhood; acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent. The addition of intrathecal methotrexate to chemotherapy regimens has been beneficial in preventing relapse to the central nervous system and avoiding the use of radiation therapy. Due to its mechanism of action, by inhibiting the enzyme dihydrofolate reductase, when it is used systemically, it has multiple expected adverse effects such as mucositis, myelosuppression and it has also been observed after intrathecal administration or high intravenous doses, acute, subacute neurotoxicity where stroke like syndrome is found. We present an 11-year-old patient diagnosed with T-ALL, who manifested after 8 days of intrathecal administration of methotrexate, faciobrachial hemiparesis and acute onset expression aphasia. The diagnosis of subacute encephalopathy reversible by methotrexate was reached by excluding other

more frequent pathologies and the typical evolution, with spontaneously *ad integrum* resolution of the symptoms.

Key words: methotrexate, stroke, lymphoblastic leukemia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e550>

Cómo citar: Marín F, Astorquiza L, Font D, Palmieri F, Cheistwer A. Encefalopatía subaguda reversible por metotrexato: notificación de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e550-e553.

INTRODUCCIÓN

La administración en dosis altas (> 1,5 g/m²) intratecal de metotrexato o por vía intravenosa (IV) es fundamental para el tratamiento de algunas enfermedades oncohematológicas como la leucemia linfoblástica aguda o el linfoma de Hodgkin.^{1,2} Este procedimiento puede causar diferentes complicaciones neurológicas, ya sean agudas, subagudas o crónicas, algunas indistinguibles clínicamente de un accidente cerebrovascular (ACV).

La neurotoxicidad secundaria puede generar déficits focales como hemiplejía, alteración de la consciencia, labilidad emocional, cefalea, convulsiones y trastornos del habla, entre otros. En la encefalopatía subaguda reversible, los síntomas suelen aparecer 1 a 2 semanas luego de la infusión intratecal o intravenosa del fármaco acompañados por imágenes típicas en la resonancia magnética nuclear (RMN) con angiorresonancia normal.^{3,4}

Las manifestaciones clínicas fluctúan y resuelven en menos de una semana. La evolución favorable acompañada de estudios de coagulación normales y la resolución completa de las imágenes en la RNM luego de un mes apoyan al diagnóstico de encefalopatía subaguda secundaria a metotrexato.⁵

CASO CLÍNICO

El paciente de 11 años con diagnóstico de LLA-T de mediano riesgo por la edad y un recuento de glóbulos blancos al debut de 65 000/mm³ consultó por episodio de dificultad en el habla. Se

a. Unidad 6 de Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Florencia Palmieri: flor.palmieri@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 18-1-2021
Aceptado: 18-3-2021

encontraba en fase de reinducción y 8 días atrás había recibido metotrexato por vía intratecal a dosis de 12 mg (10 mg/m²).

Al ingresar en sala de internación se lo evaluó en buen estado general, con afasia de expresión intermitente y el resto del examen neurológico sin particularidades, con tono, fuerza muscular, sensibilidad, reflejos osteotendinosos y cutaneomucosos conservados. Entre los estudios iniciales se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) de sistema nervioso central (SNC) con contraste, en la cual se observó una restricción en el tiempo de difusión con hiperintensidad correspondiente en el mapa de coeficiente de difusión aparente en la sustancia blanca profunda de la circunvolución precentral izquierda, sin expresión en la recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR). Dicho hallazgo se interpretó como una lesión isquémica con edema citotóxico (Figura 1). Además, se llevó a cabo una angiorresonancia, en la cual no se observaron cambios en las arterias intracerebrales ni en los senos venosos.

A las pocas horas, el paciente presentó desmejoría clínica con una parálisis facial derecha

y hemiparesia braquial izquierda, por lo que se realizó una tomografía axial computada (TAC) de SNC (Figura 2), con la cual se descartó accidente cerebro vascular (ACV) hemorrágico agudo.

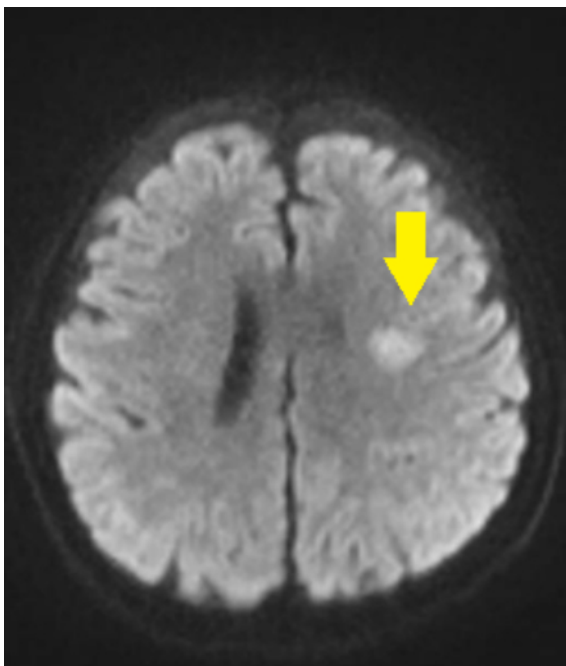
Ante el episodio neurológico con clínica e imagen compatible con ACV isquémico (imagen única, unilateral, en la sustancia blanca profunda, con edema citotóxico y restricción en la difusión) sin complicación hemorrágica, se indicó heparina de bajo peso molecular en dosis de tratamiento.

Se realizó coagulograma, ecografía doppler de vasos de cuello y ecocardiograma para descartar etiologías cardioembólicas y vasculares asociadas, los cuales se encontraron dentro de límites normales. Descartada la fuente tromboembólica, se suspendió la heparina y se indicó aspirina como tratamiento para el ACV no tromboembólico.

El paciente evolucionó favorablemente con reversión total del cuadro dentro de las primeras 24 horas. Debido a la relación temporal con la administración de metotrexato, la imagen característica en la RMN y la resolución completa de los síntomas, se asumió el cuadro como secundario a neurotoxicidad por metotrexato.

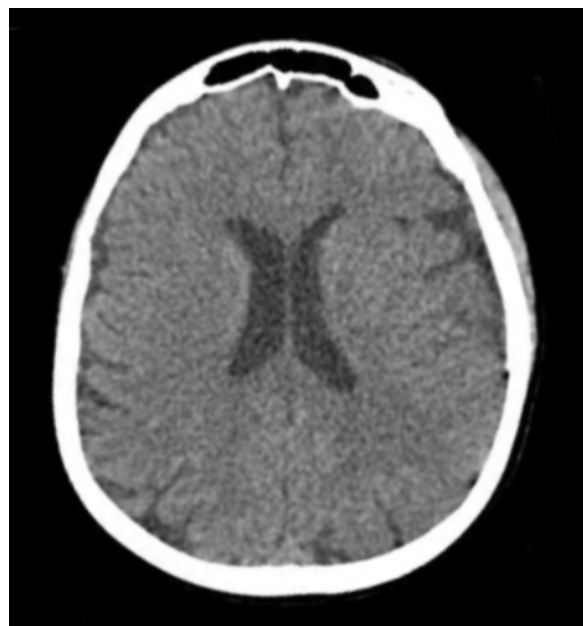
Posteriormente, debido al antecedente neurológico y por haber comenzado con protocolo II, que utiliza medicación con alto riesgo trombógeno (l-asparaginasa y corticoides),

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear de cerebro con difusión, corte axial, a las 12 horas posteriores al inicio de los síntomas



Se observa una imagen hiperintensa compatible con restricción en la difusión (flecha).

FIGURA 2. Tomografía axial computada de cerebro a las 24 horas de iniciado el cuadro clínico



No se evidencian sitios de hemorragia aguda.

se suspendió la administración de aspirina y se indicó heparina de bajo peso molecular como profilaxis antitrombótica mientras permanezca en reinducción debido al riesgo de sangrado secundario a punciones y plaquetopenia en dicho contexto.

El paciente no volvió a recibir metotrexato en altas dosis, ya que había concluido con el total de infusiones intratecales según el protocolo. Actualmente, el paciente presenta buena evolución clínica, está en fase de mantenimiento y recibe tratamiento profiláctico con aspirina. Esta última se indicó por el antecedente de ACV isquémico no relacionado a una disección arterial ni a una causa trombótica, por 2 años e independientemente de su resolución.

DISCUSIÓN

En aquellos pacientes con diagnóstico de LLA, la administración de metotrexato es un pilar del tratamiento.⁶ Se notifican múltiples efectos adversos, entre ellos la neurotoxicidad, y esto puede ocurrir tanto luego de la infusión intravenosa^{6,7} como de la administración intratecal,⁴ (esta última es la más frecuente). La encefalopatía subaguda reversible es un efecto adverso excepcional y se ha visto que se desarrolla principalmente en pacientes de 10 años o más, coincidente con la edad del paciente presentado.^{3,5} Al ser un efecto adverso inusitado, no hay evidencia sólida de su incidencia, aunque se cree que podría ser de hasta un 3%.^{1,6} El mecanismo de lesión es multifactorial, pero se estima que está relacionado con el aumento de metabolitos de la homocisteína, que pueden causar estimulación de receptores NMDA.³

Esta encefalopatía suele ser de curso benigno, en la mayoría de los casos se presenta en la fase de intensificación o de consolidación, aparece entre la primera o segunda semana posteriores a la infusión de metotrexato; los síntomas revierten a los pocos días.³ Este fue el caso del paciente aquí presentado, en quien los síntomas comenzaron de manera progresiva luego del décimo día de administración de 12 mg de metotrexato intratecal, con resolución completa del cuadro a las 48 horas.

La encefalopatía subaguda reversible por metotrexato se caracteriza por presentar lesiones hiperintensas en tiempo de difusión de RMN, muchas veces indistinguibles de las lesiones isquémicas secundarias a ACV.⁵ Cabe destacar que la angiorresonancia resulta normal, sin evidencia de imágenes compatibles con

vasoespasmos o defectos de perfusión. En el caso presentado, la RMN realizada al inicio de los síntomas mostró una lesión en la región de la circunvolución precentral izquierda (que forma parte del área de Broca), lo que se condice con la sintomatología del paciente con alteración predominante del lenguaje expresivo. Se descartaron otras etiologías tales como ACV isquémico secundario a embolia, trombosis de los senos venosos tanto por el antecedente de uso de fármacos procoagulantes (l-asparaginasa) como por la propia enfermedad neoplásica; anomalías en la coagulación, plaquetopenia o malformaciones vasculares con desarrollo de ACV hemorrágico o masa ocupante de espacio como absceso cerebral.^{8,9}

Llamativamente, la lesión no presentaba la simetría observada en las neuroimágenes descrita por la mayoría de los autores.^{5,7,10} Una vez descartadas otras etiologías, y en vista de la rápida resolución de los síntomas, se asumió dicho cuadro como encefalopatía subaguda por metotrexato.

Hasta el momento, no están descritas recurrencias con la administración de nuevas dosis,³ por lo que el antecedente de dicha patología no contraindica su uso intratecal o intravenoso en ciclos posteriores.

En algunos estudios se realizó un tratamiento empírico con dextrometorfano (antagonista de los receptores NMDA) con buenos resultados, pero no se cuenta con ensayos clínicos placebo-control para recomendar su uso.¹¹

En síntesis, frente a un cuadro de afectación neurológica aguda con signos de foco como hemiparesia, disfasia, confusión o labilidad emocional en pacientes que recibieron metotrexato en dosis altas 1 o 2 semanas previas al inicio de los síntomas, se recomienda enfáticamente la realización de una RMN de cerebro con angiorresonancia. Una vez descartada patología vascular, se debe considerar el diagnóstico de encefalopatía subaguda por metotrexato. Si bien se trata de una entidad poco frecuente y autorresolutiva, es valioso tenerla en cuenta dado que el metotrexato se utiliza en las patologías oncohematológicas más frecuentes de la infancia.

REFERENCIAS

1. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014; 32(9):949-59.
2. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ma ed. México DF, McGraw-Hill; 2007.

3. Bond J, Hough R, Moppett J, Vora A, et al. 'Stroke-like syndrome' caused by intrathecal methotrexate in patients treated during the UKALL 2003 trial. *Leukemia*. 2013; 27(4):954-6.
4. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6):e231-9.
5. Watanabe K, Arakawa Y, Oguma E, Uehara T, et al. Characteristics of methotrexate-induced stroke-like neurotoxicity. *Int J Hematol*. 2018; 108(6):630-6.
6. Rogers P, Pan W, Drachtman R, Haines C. A stroke mimic: methotrexate-induced neurotoxicity in the emergency department. *J Emerg Med*. 2017; 52(4):559-61.
7. do Valle DA, Kakehasi FM, de Melo RMPA, Siqueira CM, et al. Stroke-like encephalopathy following high-dose intravenous methotrexate in an adolescent with osteosarcoma: a case report. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016; 38(4):364-7.
8. Long B, Koyfman A. Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Stroke Mimics. *J Emerg Med*. 2017; 52(2):176-83.
9. Castro de Castro P, Vázquez López M. Accidentes cerebrovasculares en el niño y en el adolescente. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica*. 2008; 35:262-70.
10. Millan N, Pastrana A, Gwitter MR, Zubizarreta PA, et al. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2018; 65:86-93.
11. Afshar M, Birnbaum D, Golden C. Review of dextromethorphan administration in 18 patients with subacute methotrexate central nervous system toxicity. *Pediatr Neurol*. 2014; 50(6):625-9.

Pancreatitis aguda en pediatría como complicación de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19: un caso clínico

Acute pancreatitis in pediatrics as a complication of multi-systemic inflammatory syndrome associated with COVID-19: A case report

Dr. Diego Carletti^a, Dra. Daniela Porte^a, Dr. Sebastián Masnicoff^b, Dra. Flavia Colombo^b y Dra. Mariana Romano^b

RESUMEN

En abril de 2020, en informes provenientes del Reino Unido se notificó una presentación en niños similar a la enfermedad de Kawasaki incompleta o al síndrome de choque tóxico asociados con la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). Desde entonces, ha habido informes de niños afectados de manera similar en otras partes del mundo. En la actualidad, la afección se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños (SIM-C). Por otra parte, se notificaron casos de pancreatitis aguda, en su mayoría en pacientes adultos, en el contexto de la infección aguda por el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-COV-2), causada por efectos citopáticos directos o respuestas celulares indirectas sistémicas inflamatorias e inmunomediadas. Sin embargo, son escasas las notificaciones en las que se describe el cuadro de pancreatitis aguda durante el SIM-C. Se describe aquí la presentación clínica, el tratamiento y la evolución de una paciente de 9 años que presentó un cuadro de pancreatitis aguda en el contexto del SIM-C.

Palabras clave: pancreatitis, infecciones por coronavirus, pediatría.

ABSTRACT

In April 2020, UK studies informed a condition in children similar to incomplete Kawasaki disease or toxic shock syndrome. From that time onwards, papers on children suffering from similar conditions have been published in different parts of the world. Today the disease is named multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with Covid-19.

Acute pancreatitis was reported mainly in adult patients with acute SARS-COV-2 infection developing direct cytopathic effect or immune-mediated and systemic inflammatory indirect cellular responses. However, there are only a few studies, which describe the acute pancreatitis case during MIS-C period. The present article describes the clinical presentation, therapy and evolution of a 9 years-old female patient developing an acute pancreatitis case suffering from MIS-C.

Key words: pancreatitis, coronavirus infections, pediatrics.

a. Servicio de Clínica Pediátrica.

b. Servicio de Clínica Pediátrica.

Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero, Bahía Blanca, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Diego Carletti: diego-carletti@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-1-2021

Aceptado: 15-4-2021

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e554>

Cómo citar: Carletti D, Porte D, Masnicoff S, Colombo F, Romano M. Pancreatitis aguda en pediatría como complicación de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19: un caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e554-e558.

INTRODUCCIÓN

En abril de 2020, en informes provenientes del Reino Unido, se notificó una presentación en niños similar a la enfermedad de Kawasaki incompleta (EK) o al síndrome de choque tóxico, con comienzo de 4 a 6 semanas posteriores a la infección por SARS-COV-2.¹ Los informes de niños afectados de manera similar en otras partes del mundo fueron en aumento, hasta que se decidió denominar al cuadro como síndrome inflamatorio multisistémico post-COVID en niños (SIM-C).

La mayoría de los pacientes se presentan con fiebre de tres a cinco días, y los síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos, diarrea) son frecuentes.² Puede haber afectación multiorgánica, con alteración de las enzimas hepáticas y cardíacas, alteración del coagulograma y aumento de los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), eritrosedimentación (ERS), dímero D y ferritina, pero no se describió compromiso pancreático en un comienzo.³ Se describe una paciente que presentó un cuadro de pancreatitis aguda en el contexto del síndrome inflamatorio multisistémico post-COVID-19.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 9 años y 11 meses de edad, con antecedentes de obesidad, que es llevada a la consulta por presentar 5 días de fiebre (con un máximo de 38,5 °C) con escasa respuesta a antitérmicos, astenia, tos y dolor abdominal. A las 48 horas, aparece un exantema

maculopapular en miembros inferiores y tronco, diarrea e inyección conjuntival. Como antecedente epidemiológico, presentaba familiares con infección por el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) un mes previo al inicio de los síntomas.

Al ingreso se constatan los signos vitales temperatura axilar de 36,6 °C, frecuencia cardíaca de 116 latidos por minuto, tensión arterial de 80/50 mmHg, frecuencia respiratoria de 19 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno del 99 %. Se registró una talla de 140 cm y peso de 59 kg, con un índice de masa corporal de 30,1. Se observaron signos de deshidratación leve, mucosas semihúmedas, labios agrietados, lengua saburral e inyección conjuntival. El abdomen presentaba dolor difuso a la palpación profunda y se encontraron pequeñas máculas hipercrómicas en miembros inferiores. Se solicitaron estudios de laboratorio: hematocrito 36 %, hemoglobina 12,4 mg/dl, recuento plaquetario 136 000/mm³, recuento

leucocitario 23 100/mm³ (90 % neutrófilos, 3 % eosinófilos, 6 % leucocitos y 1 % monocitos), ERS 75 mm en la primera hora, PCR 395 mg/L, glucemia 81 mg/dL, urea 118 mg/dL, creatinina 1,39 mg/dL, troponina T 79 ng/L, Na 128 mEq/L, K 3,2 mEq/L, Cl 90 mEq/L, estado ácido-base: pH 7,42, bicarbonato 19,5 mmmol/L, EB -4,2, ferritina > 2000 mg/L, amilasa 174 U/L, lipasa 1575 U/L, fibrinógeno 682 ng/dL, dímero D 3650 ng/mL.

El electrocardiograma mostró elevación del ST en DIII y AVF. El ecocardiograma evidenció un leve aumento de refringencia del pericardio en la cara posterior diafragmática, compatible con pericarditis leve. La radiografía de tórax y la ecografía abdominal no mostraron alteraciones. Al ingreso, se realizó una expansión de volumen con solución fisiológica (500 mL), se tomaron muestras para dos hemocultivos y se indicó tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona en dosis de 1 g cada 12 horas por vía intravenosa (IV). Continuó con balance hídrico estricto por presentar insuficiencia renal aguda de origen

FIGURA 1. Definición de caso confirmado de síndrome inflamatorio multisistémico posCOVID-19 en pediatría del Ministerio de Salud de la Nación Argentina

Definición de caso adaptada de la Organización Mundial de la Salud

Niños y adolescentes de 0 a 18 años con fiebre mayor a 3 días:

Y dos de los siguientes:

- A. Erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies).
- B. Hipotensión o *shock*.
- C. Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos ecográficos o elevación de troponina/NT-proBNP).
- D. Evidencia de coagulopatía (elevación de PT, PTT, dímero D).
- E. Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).

Y

Marcadores elevados de inflamación, como eritrosedimentación, proteína C reactiva o procalcitonina.

Y

Ninguna otra causa evidente de inflamación (incluidos la sepsis bacteriana y síndromes de *shock* estafilocócicos o estreptocócicos).

prerrenal y pancreatitis, con disminución de los valores de urea y creatinina luego del aporte de volumen. Se solicitó un hisopado nasofaríngeo para PCR para SARS-CoV-2, con resultado negativo, y anticuerpos totales (IgM e IgG) para COVID-19 positivos (98 UI/L y 65 UI/L). Con base en los criterios del Ministerio de Salud de la Nación adaptados de la Organización Mundial de la Salud¹⁰ (edad, fiebre de más de 3 días, erupción cutánea, conjuntivitis no purulenta, signos de inflamación mucocutánea, diarrea y dolor abdominal, pericarditis, elevación de reactantes de fase aguda, dímero D, anticuerpos anti-SARS-CoV-2 positivos) se interpreta el cuadro como un SIM-C (Figura 1).

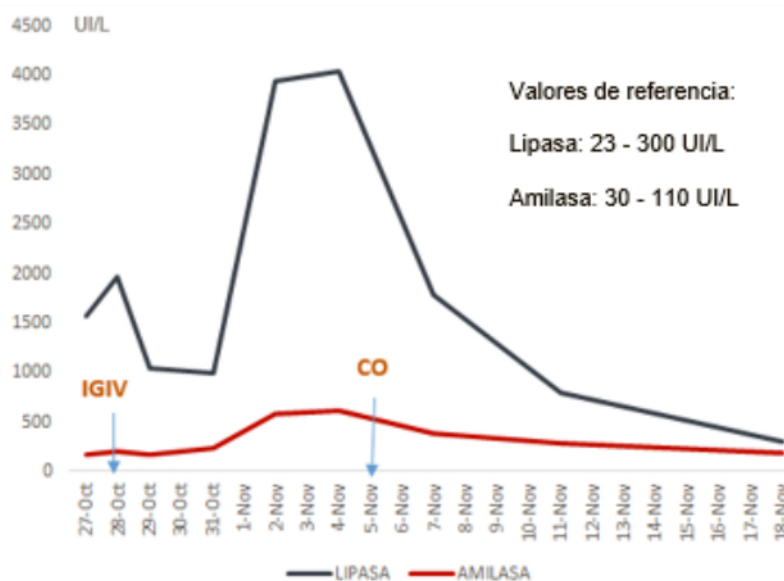
A las 36 horas de internación continuó en regular estado general, febril, con 3 registros diarios de 38 °C a 39 °C y deposiciones diarreas. Se decidió comenzar tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV), única dosis de 1,3 g/kg/día, y ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis de 50 mg/kg/día por cumplir criterios de enfermedad de Kawasaki incompleta. A las 48 horas, se suspendió antibioticoterapia por hemocultivos negativos. Presentó buena respuesta clínica al tratamiento, con desaparición de la fiebre, mejora de cuadro gastrointestinal y disminución de los marcadores inflamatorios). A las 72 horas se disminuyó la dosis de AAS a dosis antiagregante, de 100 mg/día.

Al cuarto día de internación presentó alteración del coagulograma (consumo de protrombina –CP– 44 %, razón internacional normalizada –RIN– 1,84, tiempo de protrombina 20 seg). Se indica la administración de vitamina K por vía intramuscular en dosis de 10 mg/día por 3 días, con posterior normalización de los valores. Si bien presentó una mejora de los síntomas (sin fiebre y con disminución del dolor abdominal) y de los valores de reactantes de fase aguda e inflamatorios, las enzimas pancreáticas continuaron en ascenso, sin asociar nuevas manifestaciones (Figura 2). Se realizó una tomografía de abdomen, en la que se observó un aumento difuso del tamaño del páncreas, sin lesiones focales ni cambios en la grasa peripancreática, ni evidencia de compromiso trombótico. La colangiopancreatografía por resonancia magnética no mostró compromiso anatómico.

Las serologías para virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, hepatitis A, B y C, inmunodeficiencia humana, parvovirus B 19 y *Mycoplasma pneumoniae* fueron negativas.

Luego de descartar otras posibles causas de pancreatitis aguda, se asumió como una complicación inflamatoria del SIM-C. Al noveno día de internación, se indicó meprednisona en dosis de 1 mg/kg/día (60 mg totales) por vía oral, observando mejoría de los valores de enzimas

FIGURA 2. Evolución de los valores de lipasa y amilasa



IGIV: tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa; CO: tratamiento con glucocorticoides vía oral.

pancreáticas y parámetros de inflamación (Tabla 1). Se mantuvo la dosis de 60 mg/día de meprednisona por 10 días, con descenso gradual (20 % cada 72 horas).

Se otorgó el alta hospitalaria luego de 11 días de internación con seguimiento ambulatorio por los servicios de pediatría, cardiología, gastroenterología y endocrinología, observando en los controles posteriores normalización de los valores de las enzimas pancreáticas y marcadores de inflamación (Cuadro 1). Se suspendió tratamiento antiagregante con control cardiológico y ecocardiograma normal a las 8 semanas.

DISCUSIÓN

Se describe el caso de una paciente con una forma inusual de presentación dentro del síndrome inflamatorio multisistémico post-COVID en pediatría. Las notificaciones de pancreatitis aguda en niños con SIM-C son escasas, a diferencia de lo que ocurre en adultos donde, en el contexto de infección aguda por SARS-CoV-2, se han informado más casos de pancreatitis.⁴ Según un estudio de cohorte retrospectivo que analizó a 11 883 pacientes hospitalizados con COVID-19 de 12 hospitales de Estados Unidos, hubo 32 casos de pancreatitis aguda, el 69 % de ellos idiopáticos, lo que mostró una prevalencia puntual del 0,27 %.⁵ Si bien aún no está del todo dilucidado la forma en que se produce el daño, la lesión pancreática podría ser

causada por diferentes mecanismos: en forma directa por la invasión viral, por anomalías enzimáticas en el contexto de una enfermedad grave sin una lesión pancreática sustancial, por lesiones microvasculares y trombosis, como consecuencia del COVID-19, asociadas a shock e hipoperfusión gastrointestinal y, en los SIM-C, por la respuesta inflamatoria sistémica, evidenciada por el aumento de biomarcadores como la proteína C reactiva, procalcitonina e interleucina 6.⁶⁻⁸ En la paciente presentada se consideró, como causa más probable de pancreatitis aguda, la respuesta inflamatoria post-COVID-19, evidenciada por niveles elevados de reactantes de fase aguda, el tiempo de exposición al virus, el resto de la etiología negativa y la evolución posterior favorable con el abordaje terapéutico.⁹

Aunque al recibir tratamiento con inmunoglobulinas se evidenció mejoría clínica y de los parámetros inflamatorios, las enzimas pancreáticas continuaron en aumento. Esto, sumado al dolor abdominal y al aumento del tamaño del páncreas en tomografía, se interpretó el cuadro como pancreatitis aguda.¹⁰

En cuanto al tratamiento, la IGIV está recomendada para todos los pacientes que cumplan los criterios de enfermedad de Kawasaki completa o incompleta.¹¹ En una notificación de caso de pancreatitis asociada a SIM-C, se administraron dos dosis de inmunoglobulina, con una respuesta favorable.¹²

Tabla 1. Evolución del laboratorio del paciente y el tratamiento instaurado

Días desde el ingreso hospitalario	0	1	2	4	6	8	11	22	29
	Previo al tratamiento con IGIV y AAS		Luego del tratamiento con IGIV y AAS				Luego del tratamiento con corticoides		
GB/linfocitos (uL)	23 120/ 1387	19 170/ 1534	15 840	13 730/ 4120	14 730/ 3680	10 020/ 4400	10 990/ 2530	11 909/ 4330	11 210/ 5380
PCR (mg/L)	395,1	323,7	-	37,5	17,6	7,7	< 5	< 5	6,4
ERS (mm en la 1ª hora)	75	60	-	60	45	45	45	5	
Ferritina (ng/mL)	> 2000	> 2000	-	704	635	-	-	247	
Troponina T (ng/mL)	79	17,5	-	5,5	-	-	-	-	
Dímero D (ng/ml)	3650	2000	-	-	1940	1210	-	-	280
Amilasa (UI/L)	174	202	164	238	577	610	384	189	102
Lipasa (UI/L)	1575	1 974	1 051	997	3947	4041	1786	310	185

IGIV: inmunoglobulina intravenosa, AAS: ácido acetilsalicílico, GB: glóbulos blancos, PCR: proteína C reactiva, ERS: eritrosedimentación.

El uso de esteroides, más a menudo metilprednisolona, para el tratamiento del SIM-C se ha informado con frecuencia en la literatura, con un rango de 49-73 %.¹³ La justificación del uso de los esteroides son sus propiedades antiinflamatorias y su uso frecuente tanto en EK como en otros trastornos inflamatorios.¹⁴ Si bien el SIM-C suele presentarse con mayor frecuencia en niños mayores y adolescentes, a diferencia de la EK, más prevalente en lactantes y preescolares, un tercio de los pacientes con SIM-C cumplen los criterios de Kawasaki, lo que dificulta su diagnóstico certero.^{12,14} Dentro de las manifestaciones clínicas del SIM-C se destacan las gastrointestinales y la disfunción miocárdica y los niveles elevados de reactantes de fase aguda, como en el caso presentado.

El Colegio Estadounidense de Reumatología recomienda, con grado de recomendación fuerte a moderada, el uso de corticoides en casos refractarios a la inmunoglobulina, en casos graves (en forma de pulsos) y como primera línea en todos los casos.¹³ La paciente tuvo una respuesta parcial a la administración de inmunoglobulina, ya que se evidenció mejora clínica y de parámetros de laboratorio, pero el cuadro de pancreatitis continuó desmejorando. Tras descartar otras posibles causas de esta afectación, se asume la pancreatitis aguda como complicación del SIM-C y se decide comenzar tratamiento con corticoides a 1 mg/kg y evaluar su duración según la evolución. La respuesta fue muy favorable, ya que las enzimas pancreáticas comenzaron su descenso a las 48 horas de haber comenzado la terapia y tuvieron una tendencia decreciente hasta llegar a valores normales. ■

REFERENCIAS

- Pediatric Intensive Care Society. PICS Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multisystem inflammatory disease. Londres, 27 de abril 2020. [Acceso: 15 de abril de 2021]. Disponible en: <https://picsociety.uk/news/pics-statement-regarding-novel-presentation-of-multi-system-inflammatory-disease/>
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020; 383(4):334-46.
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(32):1074-80.
- Alves AM, Yvamoto EY, Marzinotto M, Teixeira A, et al. SARS-CoV-2 leading to acute pancreatitis: an unusual presentation. *Braz J Infect Dis*. 2020; 24(6):561-4.
- Gonzalo-Voltas A, Fernández-Pérez-Torres CU, Baena-Díez JM. Pancreatitis aguda en paciente con infección por COVID-19. *Med Clin (Barc)*. 2020; 155(4):183-4.
- Inamdar S, Benias PC, Liu Y, Sejpal DV, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 presenting as acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020; 159(6):2226-8.e2.
- Kabeerdoss J, Pilia RK, Karkhele R, Kumar TS, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021; 41(1):19-32.
- Juhász MF, Ocskay K, Kiss S, Hegyi P, et al. Insufficient etiological workup of COVID-19-associated acute pancreatitis: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(40):6270-8.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223):507-13.
- Argentina. Ministerio de Salud. Manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes relacionados temporalmente al COVID-19 (SIM-C): recomendaciones. 31 de agosto 2020. [Acceso: 15 de abril de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-09/covid19-manejo-inicial-del-sindrome-inflamatorio-multisistemico-en-ninos-y-adolescentes-relacionados-temporalmente-al-covid19-sim-c.pdf>
- García Burriel JJ, Vilar Escrigas P. Pancreatitis en el niño. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP*. 2010:135-42. [Acceso: 15 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/pancreatitis.pdf>
- Stevens J, Brownell JN, Freeman AJ, Bashaw H. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children presenting as acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 71(5):669-71.
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(11):1791-1805.
- Elias DM, McCrindle BW, Larios G, Choueiter NF, et al. Management of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a survey from the international Kawasaki disease registry. *CJC Open*. 2020; 2(6):632-40.

Síndrome de Pearson en un niño trasplantado debido a anemia de Diamond-Blackfan

Pearson syndrome in a child transplanted for Diamond-Blackfan anemia

Dr. Vedat Uygun^a, Dra. Hayriye Daloglu^a, Dra. Seda Öztürkmen^b, Dra. Gülsün Karasu^b y Dr. Akif Yeşilipek^b

RESUMEN

El síndrome de Pearson (SP) comparte varias características con la anemia de Diamond-Blackfan (ADB), incluida la anemia grave de inicio temprano, por lo que es importante hacer un diagnóstico diferencial. El diagnóstico diferencial de la ADB y el SP es fundamental, ya que los pacientes con ADB podrían responder al tratamiento con corticoesteroides, presentar remisión o beneficiarse del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). Sin embargo, los pacientes con SP tienen un pronóstico diferente, con un riesgo muy elevado de acidosis, problemas metabólicos y disfunción pancreática, y una expectativa de vida menor en comparación con aquellos con ADB. En este artículo, presentamos el caso de un paciente sometido a TCMH para la ADB, pero que luego fue diagnosticado con SP tras desarrollar algunas complicaciones.

Palabras clave: anemia de Diamond-Blackfan, trasplante de células madre hematopoyéticas, síndrome de Pearson.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e559>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e559>

Cómo citar: Uygun V, Daloglu H, Öztürkmen S, Karasu G, Yeşilipek A. Síndrome de Pearson en un niño trasplantado debido a anemia de Diamond-Blackfan. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e559-e561.

Siglas y abreviaturas

SP: síndrome de Pearson.

ADB: anemia de Diamond-Blackfan.

TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas.

EICH: enfermedad injerto contra huésped.

CsA: ciclosporina A.

NMS: no mielosupresor.

- Facultad de Medicina de İstinye Üniversitesi, Hospital Medical Park Antalya, Departamento de Trasplante de Médula Ósea Pediátrico, Antalya, Turquía.
- Hospital Medical Park Antalya, Departamento de Trasplante de Médula Ósea Pediátrico, Antalya, Turquía.

Correspondencia:

Dr. Vedat Uygun: veddat@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 4-2-2021

Aceptado: 31-3-2021

INTRODUCCIÓN

La anemia de Diamond-Blackfan (ADB) se caracteriza por anemia macrocítica hiporregenerativa congénita grave, asociada a veces con malformaciones congénitas con retraso del crecimiento. La incidencia estimada es de 7 casos/millón de nacimientos.¹ Las mutaciones en los genes de la proteína ribosómica (*ribosomal protein*, RP) suelen ser responsables de este trastorno.² La base del tratamiento de la ADB son los corticoesteroides y la transfusión de sangre. El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) ha funcionado en los pacientes con resistencia a los corticoesteroides.³ El síndrome de Pearson (SP) es una afección relativamente rara (incidencia estimada de 1 caso/millón de nacimientos)⁴ causada por deleciones grandes en el ADN mitocondrial y que se desarrolla durante la lactancia con anemia macrocítica grave dependiente de transfusiones y, a menudo, asociada con distintos grados de pancitopenia, acidosis metabólica y alteración tisular.

El diagnóstico diferencial de la ADB y el SP es fundamental, ya que los pacientes con ADB podrían responder al tratamiento con corticoesteroides, presentar remisión o beneficiarse del TCMH. Sin embargo, los pacientes con SP tienen un pronóstico diferente, con un riesgo muy elevado de acidosis, problemas metabólicos y disfunción pancreática, y una expectativa de vida menor en comparación con aquellos con ADB. El tratamiento con corticoesteroides no está indicado para el SP, ya que podría aumentar el riesgo de complicaciones sin beneficios,⁵ y el TCMH no es uno de los tratamientos principales.⁶

En este artículo, presentamos el caso de un paciente sometido a TCMH para la ADB, pero que luego fue diagnosticado con SP tras desarrollar algunas complicaciones.

Presentación de un caso

El paciente se presentó en un centro médico a los 2 meses de edad debido a palidez intensa. Dado que tenía anemia grave y que la

concentración de hemoglobina era de 2,6 g/dl, se le hizo una aspiración de médula ósea y se le diagnosticó ADB por aplasia eritrocitaria. Se inició la administración de metilprednisolona en una dosis de 2 mg/kg; sin embargo, se interrumpió al cabo de 4 meses debido a que el paciente tuvo cataratas. Mientras tanto, fue posible analizar la secuencia del gen *RPS19* del paciente, que representa aproximadamente el 25 % de todos los pacientes con ADB.⁷ El resultado fue normal. Durante el seguimiento, se observaron trombocitopenia y neutropenia leves. Dado que el paciente tenía un hermano donante compatible (varón de 20 años), se lo ingresó a nuestro centro a los 20 meses de edad para recibir un TCMH.

Se le administró busulfano en una dosis mielosupresora durante 4 días (4,8 mg/kg/día), 150 mg/m² de fludarabina, 10 mg/kg de tiotepa y 30 mg/kg de concentrado de inmunoglobulinas antitimocíticas (ATG-Fresenius) como tratamiento de acondicionamiento. Se lo sometió a un trasplante de células madre de la médula ósea con una dosis de 10×10^8 /kg de células nucleadas totales y 7×10^6 /kg de células CD34(+). Se administró profilaxis para la enfermedad injerto contra huésped (EICH) con ciclosporina A (CsA) y 10 mg/m² de metotrexato los días 1, 3 y 6.

El paciente no presentó problemas en el período postrasplante, excepto por mucositis grave. Se observó prendimiento de plaquetas y neutrófilos los días 9 y 16, respectivamente. El día 24, el paciente presentó sepsis con hipoglucemia e hiperamonemia, y la concentración de lactato aumentó a 10 mmol/l-12 mmol/l. En el mismo período, el paciente tuvo hiperbilirrubinemia directa debido a EICH en el hígado y se decidió cambiar la CsA por tacrolimus y agregar 2 mg/kg de metilprednisolona. Si bien su estado general mejoró gradualmente y la colestasis remitió, la concentración de lactato siguió elevada. Se consideró que el paciente tenía una enfermedad metabólica. Por lo tanto, se decidió hacer una prueba de detección de SP, que es clínicamente similar a la ADB. En el análisis del ADN separado antes del trasplante, se detectó una delección mitocondrial, que indicaba la presencia de SP (delección heteroplásmica con un cociente de sonda de 0,4, que abarcaba los genes *ATP6*, *COX3*, *ND3*, *ND4* y *ND5* dentro de los límites de detección del método de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples [MLPA]). Además, se revisaron retrospectivamente los

extendidos de médula ósea obtenidos al momento del diagnóstico y se observó una vacuolización rara en los precursores mieloides y eritroides, lo que podría respaldar el diagnóstico de SP. El paciente recibió el alta a los 69 días para continuar con seguimiento ambulatorio. Sin embargo, debido a ciertos problemas sociales, el seguimiento se continuó en otra ciudad, y el paciente tuvo sepsis 5 meses después del TCMH. A pesar del tratamiento, empeoró rápidamente y falleció el día 167 posterior al trasplante.

DISCUSIÓN

La ADB y el SP comparten características y podrían no diferenciarse si no se conocen las similitudes al momento de las pruebas de diagnóstico iniciales, y el diagnóstico erróneo podría persistir por años. Un hallazgo importante que podría observarse durante el diagnóstico diferencial es la vacuolización de los precursores mieloides y eritroides en el SP. En el caso presentado en este artículo, cuando se observaron indicios de SP, se solicitaron los extendidos de médula ósea iniciales empleados para el diagnóstico y se observó una vacuolización en los precursores mieloides y eritroides. Cuando se evaluaron los hallazgos clínicos y de laboratorio del paciente en forma retrospectiva, se determinó que las vacuolas se interpretaron previamente como mielodisplasia y que no se consideró el SP debido a la ausencia de otros problemas clínicos aparte de la anemia.

Se puede argumentar que, en este caso, el trasplante causó el daño, el cual se había hecho debido al diagnóstico erróneo de ADB. Hasta donde sabemos, se informó sobre cuatro pacientes con SP que recibieron un TCMH, pero solo uno de ellos sobrevivió.⁸⁻¹¹ Resulta interesante mencionar que dos de ellos se sometieron al trasplante tras el diagnóstico de ADB, como nuestro paciente, pero se les diagnosticó SP durante un estudio de investigación posterior al TCMH. Si bien no se disponía de información sobre el procedimiento utilizado para el TCMH y el seguimiento de los pacientes, ambos murieron antes de los 3 años de edad. Los otros dos pacientes presentaron prendimiento del injerto y alcanzaron recuentos sanguíneos normales. Uno de ellos se sometió a un segundo trasplante debido al rechazo y tuvo encefalopatía metabólica transitoria después de un tratamiento de acondicionamiento no mielosupresor (NMS) y profilaxis para la EICH con CsA. Este paciente tuvo varios problemas metabólicos y leucemia mielógena aguda 12 meses

después del TCMH y falleció. El segundo paciente estaba vivo a los 3 años de seguimiento después del TCMH, para el cual recibió tratamiento NMS e infusión de sangre del cordón umbilical como fuente de las células madre. En el informe no se especificaba la profilaxis para la EICH. Cabe mencionar que el TCMH estaba asociado no solamente con una mejor hematopoyesis, sino también con la resolución de la hiperlactemia.¹⁰ Nuestro paciente recibió tratamiento de acondicionamiento mielosupresor y no tuvo complicaciones importantes. Si bien no es posible establecer un tratamiento de acondicionamiento ideal en el SP debido a la escasez de casos, es posible concluir que no se producen toxicidad importante, incluso con la dosis mielosupresora, ni efectos secundarios graves con la profilaxis contra la EICH con CsA y metotrexato.

Si bien no suele recomendarse el TCMH para las complicaciones hematopoyéticas del SP, ya que existe una tendencia hacia una mejoría espontánea, todos los pacientes recibieron un trasplante simplemente porque sus afecciones hematológicas habían empeorado.⁸⁻¹¹

Según estos casos limitados, el TCMH podría corregir el deterioro hematológico en el SP. Con base en la evidencia de los beneficios alogénicos del TCMH en los trastornos metabólicos hereditarios, surge la duda de si el TCMH sirve para los problemas metabólicos en el SP. Entre los pacientes informados, solamente uno mostró una mejoría de los problemas metabólicos. La diferencia con otros casos fue el uso de sangre del cordón umbilical como fuente de células madre y un seguimiento significativamente más prolongado.¹⁰ La sangre del cordón umbilical es menos madura que otras fuentes de células madre, y su inmadurez biológica y posibles efectos regenerativos podrían ser la causa de la mejoría de los problemas metabólicos en los tejidos no hematopoyéticos de ese paciente. Además, ese paciente recibió seguimiento durante 3 años después del TCMH, lo que es tiempo suficiente para que las células hematopoyéticas corrijan la lesión bioquímica causada por los problemas metabólicos en los órganos no hematológicos. Ninguno de los otros pacientes, incluido nuestro caso, sobrevivió lo suficiente como para observar este beneficio.

Para los pacientes con anemia congénita, se recomienda hacer pruebas de detección de ADB y SP, aunque su estado general sea adecuado y no presenten manifestaciones sindrómicas. El trasplante de médula ósea podría ser una opción de tratamiento para el SP, en especial para los pacientes con empeoramiento de la hematopoyesis. Sigue siendo esencial hacer un diagnóstico correcto para garantizar un seguimiento adecuado y brindar tratamiento sintomático adicional. ■

REFERENCIAS

- Willig TN, Niemeyer CM, Leblanc T, Tiemann C, et al. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. DBA group of Societe d'Hematologie et d'Immunologie Pediatrique (SHIP), Gesellschaft fur Padiatrische Onkologie und Hamatologie (GPOH), and the European Society for Pediatric Hematology and Immunology (ESPHI). *Pediatr Res*. 1999; 46(5):553-61.
- Da Costa L, O'Donohue MF, van Dooijeweert B, Albrecht K, et al. Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: The EuroDBA experience. *Eur J Med Genet*. 2018; 61(11):664-73.
- Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: a report from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology Registry. *Br J Haematol*. 2014; 165(5):673-81.
- Farruggia P, Di Cataldo A, Pinto RM, Palmisani E, et al. Pearson Syndrome: A Retrospective Cohort Study from the Marrow Failure Study Group of A.I.E.O.P. (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *JIMD Rep*. 2016; 26:37-43.
- Finsterer J, Frank M. Glucocorticoids for mitochondrial disorders. *Singapore Med J*. 2015; 56(2):122-3.
- Farruggia P, Di Marco F, Dufour C. Pearson syndrome. *Expert Rev Hematol*. 2018; 11(3):239-46.
- Willig TN, Draptchinskaia N, Dianzani I, Ball S, et al. Mutations in ribosomal protein S19 gene and diamond
- Blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. *Blood*. 1999; 94(12):4294-306.
- Gagne KE, Ghazvinian R, Yuan D, Zon RL, et al. Pearson marrow pancreas syndrome in patients suspected to have Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2014; 124(3):437-40.
- Tumino M, Meli C, Farruggia P, La Spina M, et al. Clinical manifestations and management of four children with Pearson syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A(12):3063-6.
- Hoyoux C, Dresse MF, Robinet S, Forget P, et al. Cord blood transplantation in a child with Pearson's disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(4):566.
- Faraci M, Cuzzubbo D, Micalizzi C, Lanino E, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for Pearson's syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39(9):563-5.

Pearson syndrome in a child transplanted for Diamond-Blackfan anemia

Vedat Uygun, M.D.^a, Hayriye Daloğlu, M.D.^a, Seda Öztürkmen, M.D.^b, Gülsün Karasu, M.D.^b and Akif Yeşilipek, M.D.^b

ABSTRACT

Pearson syndrome (PS), shares a number of overlapping features with Diamond-Blackfan anemia (DBA), including early onset of severe anemia, making differential diagnosis important. Differential diagnosis of DBA and PS is critical, since those with DBA may respond to treatment with steroids, may undergo remission, or may benefit from hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, patients with PS have a different prognosis, with a very high risk of developing acidosis, metabolic problems, and pancreatic dysfunction, and a shorter life expectancy than those with DBA. Here we present a patient who underwent HSCT for DBA but was subsequently diagnosed with PS after developing some complications.

Keywords: Diamond-Blackfan anemia, hematopoietic stem cell transplantation, Pearson syndrome.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e559>

To cite: Uygun V, Daloğlu H, Öztürkmen S, Karasu G, Yeşilipek A. Pearson syndrome in a child transplanted for Diamond-Blackfan anemia. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e559-e561.

Acronyms and abbreviations

PS: Pearson Syndrome.

DBA: Diamond-Blackfan anemia.

HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation.

GVHD: Graft versus host disease.

CsA: Cyclosporine A.

NMA: Non-myeloablative.

- İstinye University Faculty of Medicine, MedicalPark Antalya Hospital, Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation Unit, Antalya, Turkey.
- MedicalPark Antalya Hospital, Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation Unit, Antalya, Turkey.

E-mail address:

Vedat Uygun, M.D.: veddat@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-4-2021

Accepted: 3-31-2021

INTRODUCTION

Diamond-Blackfan anemia (DBA) is characterized by congenital severe hyporegenerative, macrocytic anemia and variably associated congenital malformations with growth retardation. Incidence is estimated to be seven cases for every million born children.¹ Mutations in ribosomal protein (RP) genes are generally responsible for the disorder.² The mainstays of therapy for DBA are corticosteroids and blood transfusion. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been employed with success in steroid-refractory patients.³ Pearson syndrome (PS), a relatively rare condition (estimated incidence of 1 case/million newborns)⁴ caused by large deletions in mitochondrial DNA, presents in infancy with transfusion dependent severe macrocytic anemia often associated with variable degrees of pancytopenia, metabolic acidosis, and tissue dysfunction.

Differential diagnosis of DBA and PS is critical, since those with DBA may respond to treatment with steroids, may undergo remission, or may benefit from HSCT. However, patients with PS have a different prognosis, with a very high risk of developing acidosis, metabolic problems, and pancreatic dysfunction, and a shorter life expectancy than those with DBA. Steroids treatment is not indicated for PS, as it may increase the risk of complications without benefit,⁵ and HSCT is not among the primary treatments.⁶

Here we present a patient who underwent HSCT for DBA but was subsequently diagnosed with PS after developing some complications.

Case presentation

The patient presented to a medical center at the age of 2 months due to severe pallor. Because of severe anemia with a hemoglobin level of 2.6 g/dl, bone marrow aspiration was performed, and DBA was diagnosed due to erythroid aplasia. Methylprednisolone 2 mg/kg was administered; however, it was discontinued after 4 months because of cataract development. Meanwhile, there was an opportunity to analyze the sequence

of the patient's *RPS19* gene which accounts about 25 % of total DBA patients,⁷ and the result was reported to be normal. During follow-up, mild thrombocytopenia and mild neutropenia were noted. As the patient had a full-matched sibling donor (20 year old, male), the patient was admitted to our center at the age of 20 months for HSCT.

He was administered busulfan at a myeloablative dose in four days (4.8 mg/kg/day), 150 mg/m² fludarabine, 10 mg/kg thiotepa and 30 mg/kg anti-thymocyte globulin (ATG-Fresenius) as the conditioning regimen. He was transplanted with bone marrow stem cells with a dose of 10×10^8 /kg total nucleated cells and 7×10^6 /kg CD34(+) cells. Graft versus host disease (GVHD) prophylaxis was carried out with cyclosporine A (CsA), and 10 mg/m² methotrexate on days 1, 3, and 6.

The patient had no problems in the post-transplant period except for severe mucositis. Thrombocyte and neutrophil engraftments occurred at days 9 and 16, respectively. On the 24th day, the patient developed sepsis with hypoglycemia and hyperammonemia, and lactate increased to 10-12 mmol/L. In the same period, the patient developed direct hyperbilirubinemia due to liver GVHD and it was decided to switch CsA to tacrolimus and to add 2 mg/kg methylprednisolone. Although his general condition gradually improved and cholestasis regressed, his lactate level remained elevated. The patient was considered to have metabolic disease. Therefore, it was decided to screen for PS, which is clinically similar to DBA. In the analysis of DNA separated before transplantation, a mitochondrial deletion indicating PS was found (heteroplasmic deletion with probe ratio 0.4, encompassing *ATP6*, *COX3*, *ND3*, *ND4* and *ND5* genes within the detection limits of Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA)). In addition, bone marrow stains from the time of diagnosis were retrospectively reviewed, and rare vacuolization was observed in myeloid and erythroid precursors, which may support the diagnosis of PS. The patient was discharged on the 69th day for outpatient follow-up. However, because of some social problems, the patient was followed-up in another city and developed sepsis at 5 months post HSCT. Despite support, he worsened rapidly and died on the 167th day of transplantation.

DISCUSSION

DBA and PS, which have common features, may not be distinguished from each other if there is no awareness of the disease similarities at the initial work-up, and a misdiagnosis might persist for years. An important finding that can be noted during differential diagnosis is vacuolization in myeloid and erythroid precursors in PS. When there were findings indicating PS in this case, we requested the initial bone marrow stains used in diagnosis and observed rare vacuolization in the myeloid and erythroid precursors. When the clinical and laboratory findings of the patient were retrospectively evaluated, it was determined that the vacuoles were previously interpreted as myelodysplasia, and that Pearson syndrome was not considered due to the absence of other clinical problems aside from anemia.

It can be argued that damage was caused by the transplant in this case, which was performed for the erroneous diagnosis of DBA. As far as we know, there are 4 reports of PS patients who have received HSCT, but only one of them survived.⁸⁻¹¹ Interestingly, two of them underwent transplant with the diagnosis of DBA like our case but were diagnosed with PS during a research study performed after HSCT. Although no information was provided on the procedures applied for HSCT and follow-up of the patients, both patients were lost before the age of 3. The other 2 patients engrafted and achieved normal blood counts. One of them underwent a second transplant due to rejection and developed a transient metabolic encephalopathy after a non-myeloablative (NMA) conditioning regimen and GVHD prophylaxis with CsA. This patient developed several metabolic problems and acute myeloid leukemia 12 months post-HSCT and died. The second patient survived at 3 years follow-up after HSCT performed with an NMA regimen and infused cord blood as the stem cell source. GVHD prophylaxis was not specified in that report. Interestingly, HSCT was associated not only with improved hematopoiesis, but also with resolution of lactic acidemia.¹⁰ Our patient underwent a myeloablative conditioning regimen without a major complication. Although it is not possible to point to an optimal conditioning regimen in PS due to the lack of cases, we can conclude that there is no major toxicity even in the myeloablative dose and no serious side effects with GVHD prophylaxis with CsA and methotrexate.

Although HSCT is traditionally not recommended for the hematopoietic complications of PS because of their tendency to improve spontaneously, all of the patients underwent transplant simply due to their worsening hematological conditions.⁸⁻¹¹ According to these limited cases, HSCT may correct hematological deterioration in PS. Evidence of the allogeneic HSCT benefits in inherited metabolic disorders raises the question of whether HSCT is of benefit for metabolic problems in PS. Among the reported patients, only one case showed improvement in metabolic problems. This case differed from the others in the use of cord blood as a stem cell source and in a significantly longer follow-up period.¹⁰ Cord blood is less mature than other stem cell sources, and its biological immaturity and possible regenerative effects might be the cause of the improvement of metabolic problems in the non-hematopoietic tissues of that patient. Further, this patient was followed for three years after HSCT, which is sufficient time for hematopoietic cells to correct the biochemical injury of metabolic problems in non-hematological organs. None of the other patients, including ours, survived long enough to see this benefit.

In patients presenting with congenital anemia, screening is recommended for DBA as well as PS, even if the general condition is good and there are no syndromic findings. Bone marrow transplantation may be a treatment option in PS, particularly in patients with worsening hematopoiesis. It remains essential to determine the correct diagnosis to assure appropriate follow-up and additional supportive treatment. ■

REFERENCES

- Willig TN, Niemeyer CM, Leblanc T, Tiemann C, et al. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. DBA group of Societe d'Hematologie et d'Immunologie Pediatrique (SHIP), Gesellschaft fur Padiatrische Onkologie und Hamatologie (GPOH), and the European Society for Pediatric Hematology and Immunology (ESPHI). *Pediatr Res*. 1999; 46(5):553-61.
- Da Costa L, O'Donohue MF, van Dooijeweert B, Albrecht K, et al. Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: The EuroDBA experience. *Eur J Med Genet*. 2018; 61(11):664-73.
- Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: a report from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology Registry. *Br J Haematol*. 2014; 165(5):673-81.
- Farruggia P, Di Cataldo A, Pinto RM, Palmisani E, et al. Pearson Syndrome: A Retrospective Cohort Study from the Marrow Failure Study Group of A.I.E.O.P. (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *JIMD Rep*. 2016; 26:37-43.
- Finsterer J, Frank M. Glucocorticoids for mitochondrial disorders. *Singapore Med J*. 2015; 56(2):122-3.
- Farruggia P, Di Marco F, Dufour C. Pearson syndrome. *Expert Rev Hematol*. 2018; 11(3):239-46.
- Willig TN, Draptchinskaia N, Dianzani I, Ball S, et al. Mutations in ribosomal protein S19 gene and diamond blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. *Blood*. 1999; 94(12):4294-306.
- Gagne KE, Ghazvinian R, Yuan D, Zon RL, et al. Pearson marrow pancreas syndrome in patients suspected to have Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2014; 124(3):437-40.
- Tumino M, Meli C, Farruggia P, La Spina M, et al. Clinical manifestations and management of four children with Pearson syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A(12):3063-6.
- Hoyoux C, Dresse MF, Robinet S, Forget P, et al. Cord blood transplantation in a child with Pearson's disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(4):566.
- Faraci M, Cuzzubbo D, Micalizzi C, Lanino E, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for Pearson's syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39(9):563-5.

Osteocondroma solitario de la escápula: localización poco habitual para un tumor frecuente

A solitary osteochondroma of the scapula: Uncommon location for a common tumor

Dr. David Segura Sánchez^a, Dra. Laura Pino Almero^a y Dra. María Fe Mínguez Rey^{a,b}

RESUMEN

El osteocondroma es un tumor óseo benigno que afecta, en general, a niños y adultos jóvenes. Se localiza habitualmente en las metáfisis de los huesos largos alrededor de la rodilla, aunque también puede afectar a huesos planos como la escápula. Se presenta el caso clínico de un niño de 11 años con tumoración dolorosa en la superficie dorsal de la escápula de un año de evolución. Se diagnostica un osteocondroma escapular, localización poco frecuente para este tumor. Debido a la persistencia de la sintomatología, se realizó exéresis quirúrgica. **Palabras clave:** Osteocondroma, escápula, neoplasias óseas.

ABSTRACT

Osteochondroma is a benign bone tumor that usually affects children and young adults. It is typically located in the metaphysis of long bones around the knee, although it could also affect flat bones like scapula.

We report the case of a 11-year-old child with one year of evolution painful tumor at the dorsal surface of the scapula. He was diagnosed with osteochondroma of the scapula, uncommon location for this tumor. Due to the persistence of the symptomatology surgical excision was performed.

Key words: Osteochondroma, scapula, bone neoplasms.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e562>

Cómo citar: Segura Sánchez D, Pino Almero L, Mínguez Rey MF. Osteocondroma solitario de la escápula: localización poco habitual para un tumor frecuente. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e562-e566.

INTRODUCCIÓN

El osteocondroma es el tumor óseo benigno más frecuente. Afecta generalmente a niños y adultos jóvenes, con un pico de incidencia en la segunda década de vida.^{1,2} Tiene un ligero predominio en el sexo masculino.^{1,3} La localización más común es en la metáfisis de los huesos largos, principalmente alrededor de la rodilla. En cambio, los huesos planos son localizaciones poco frecuentes para el osteocondroma, se localizan en la escápula en el 3-4,6 %.^{1,3}

Se describe el caso clínico de un paciente en edad pediátrica diagnosticado con osteocondroma en la superficie dorsal de la escápula, localización atípica para este tipo de tumor.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 11 años, sin antecedentes de interés, que es derivado al Servicio de Ortopedia Infantil por tumoración escapular. La lesión tenía un año de evolución, sin crecimiento significativo desde su aparición, y en las últimas semanas se había agregado dolor con el decúbito supino.

En la exploración física se observó una tumoración de 4 x 4 cm de tamaño en el ángulo ínfero-externo de la superficie dorsal de la escápula derecha, de consistencia ósea y bien delimitada. No presentaba dolor a la palpación de la lesión y el balance articular activo y pasivo era completo. La exploración neurovascular del miembro superior se encontraba dentro de la normalidad. No se observaron tumoraciones en otras regiones anatómicas.

Se realizó una radiografía simple de hombro (*Figura 1*) donde se observó una lesión ósea compatible con osteocondroma de escápula derecha.

Se prosiguió el estudio con una resonancia magnética (RM) (*Figura 2*), que mostró una lesión ocupante de espacio de bordes bien definidos y un tamaño de 4 x 4 x 2,8 cm localizada en el reborde ínfero-externo de la escápula derecha. La lesión presentaba continuación desde la medular de la escápula y un capuchón cartilaginoso con un

a. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España.

b. Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España.

Correspondencia:

Dr. David Segura Sánchez: 4davidss4@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-2-2021

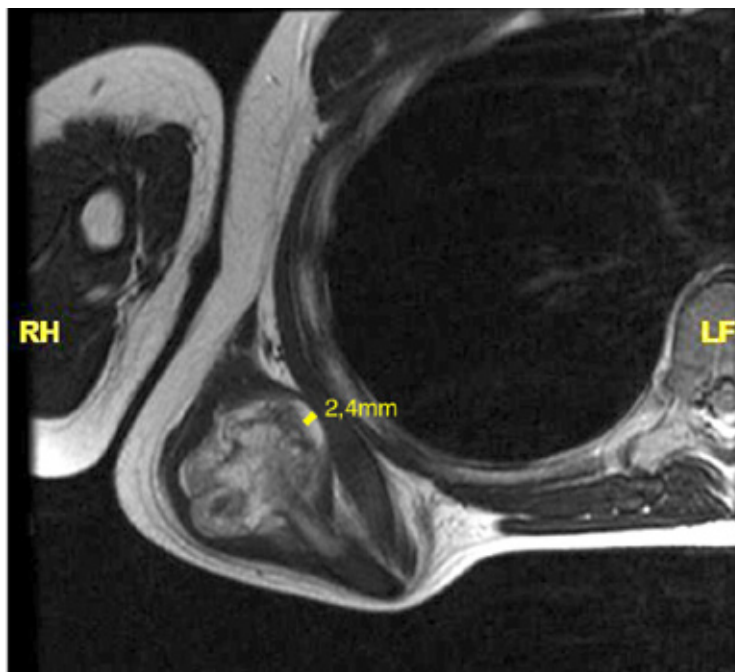
Aceptado: 16-3-2021

FIGURA 1. Radiografía simple anteroposterior de hombro derecho



Se observa una lesión ósea de bordes bien definidos en el reborde infero-externo de la escápula derecha.

FIGURA 2. Resonancia magnética potenciada en T2, corte axial



Se observa una lesión ocupante de espacio de bordes bien definidos y continuidad desde la medular de la escápula, junto con la presencia de una imagen compatible con capuchón cartilaginoso (línea amarilla) que alcanza un espesor máximo inferior a 3 mm. No se observan características compatibles con patología maligna.

espesor inferior a 3 mm.

Los estudios complementarios fueron compatibles con el diagnóstico de osteocondroma escapular. Ante la persistencia del dolor, se decidió la exéresis quirúrgica.

Bajo anestesia general y con el paciente en decúbito lateral izquierdo, se realizó un abordaje dorsolateral sobre la escápula y, tras desinsertar parcialmente el músculo redondo menor, se accedió a la masa tumoral (Figura 3), que se resecó en bloque.

El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de osteocondroma. Tras la cirugía se realizaron revisiones clínicas al mes, a los 6 meses y al año, con control radiológico en la visita del mes y del año. El paciente evolucionó de manera favorable, sin recidivas tumorales y permanece asintomático y con movilidad de hombro completa.

DISCUSIÓN

El osteocondroma es un tumor óseo de etiología desconocida.^{3,4} Se lo define como una exostosis con una cubierta cartilaginosa, que tiene continuidad cortical y medular con el hueso principal del que emerge.^{2,5-7}

Estos tumores representan el 35-46 % de

los tumores óseos benignos, y es la neoplasia primaria benigna ósea más frecuente.^{2,5,8}

Los osteocondromas aparecen, en general, en pacientes en edad pediátrica y adultos jóvenes, con una frecuencia algo mayor en el sexo masculino.^{2-4,7} El pico máximo de incidencia es durante la segunda década de vida.¹

Estos tumores pueden originarse en cualquier hueso formado por osificación endocondral.^{6,9} La localización más frecuente es la metáfisis de huesos largos, como el fémur distal, la tibia proximal y el húmero proximal, donde se concentra alrededor del 90 % de los casos. En cambio, los huesos planos como la pelvis o la escápula son localizaciones atípicas.^{1-3,7,9} Aunque solo el 3-4,6 % de osteocondromas aparecen en la escápula, es el tumor más frecuente en dicha localización.^{1,3,8,10}

Cuando aparecen en la escápula, la superficie ventral es la región más común de presentación.^{1,4,10} Sin embargo, en el caso aquí presentado, el osteocondroma se localizaba en la superficie dorsal, que es mucho menos frecuente. Existen pocos casos descritos en la literatura en dicha situación; Bektas¹¹ presenta el caso de un paciente de 15 años y Nekkanti⁴ notifica dos casos, de 19 y 5 años de edad.

FIGURA 3. Imagen intraoperatoria de la tumoración escapular a través del abordaje dorsolateral



Los osteocondromas pueden ser solitarios o aparecer en el contexto de una osteocondromatosis múltiple hereditaria (OMH), síndrome caracterizado por el desarrollo de múltiples osteocondromas en el mismo paciente. Se estima que el 86-90 % son solitarios y que el 10-14 % de casos ocurren en relación con el síndrome.^{2,5,9} Se ha descrito una herencia autosómica dominante para la OMH, en relación con mutaciones de los genes *EXT1*, *EXT2* y *EXT3*.^{2,5,6} En el paciente de nuestro caso, no se observaron otras tumoraciones tras la exploración física, por lo que se lo diagnostica como un osteocondroma escapular solitario.

Estos tumores suelen ser asintomáticos y diagnosticados de forma incidental en exploraciones radiológicas solicitadas por otros motivos.^{1-3,9,10} Las manifestaciones clínicas del osteocondroma están relacionadas con su tamaño y su localización,^{2,5,7,9,11} y la forma de presentación más frecuente es como una masa ósea indolora de lento crecimiento.^{4,6}

Cuando el osteocondroma escapular produce sintomatología suele deberse al efecto de masa sobre tejidos vecinos o alteraciones de la mecánica escapulotorácica. Puede causar disminución del rango articular, dolor por presión sobre músculos o tendones, compresión de estructuras neurovasculares e incluso presentarse como una fractura del tallo del osteocondroma.^{1,2,4-7,9} También se ha descrito como causa de síndrome del roce escapulotorácico y de escápula pseudoalada.^{1-3,7,10}

En regiones de fricción entre el tumor y las estructuras adyacentes, como entre la escápula y la caja torácica, se ha descrito la formación de *bursa*, que puede producir dolor y a su vez puede complicarse con inflamación, infección o hemorragia.^{6,9}

Estas lesiones pueden producir compresión de estructuras nerviosas, como en el caso publicado por Beauchamp-Chalifour,⁵ en el que el osteocondroma comprime el nervio accesorio.

Nuestro paciente presentaba una masa escapular con dolor con el decúbito supino, manifestación similar a la publicada por Bektas,¹¹ más frecuente en osteocondromas de la superficie dorsal.

El diagnóstico de osteocondroma se suele realizar mediante la historia clínica y los estudios por imágenes. La característica radiológica típica de esta lesión es la continuidad cortical y medular del tumor con el hueso del que surge.⁶

El estudio con radiografía simple es suficiente

para identificar y diagnosticar la lesión, sobre todo en localizaciones típicas. En casos dudosos, o cuando el osteocondroma aparece en lugares poco frecuentes, los estudios como la tomografía computarizada (TC) o la RM son de utilidad.^{3,6,7,11}

La TC permite una mejor visualización de la continuidad corticomedular del osteocondroma con el hueso principal con respecto a la radiografía, en especial en localizaciones como el hombro o la pelvis. No obstante, este estudio tiene limitaciones para mostrar en detalle la capa cartilaginosa del tumor.⁶

La RM permite, además de valorar la continuidad corticomedular de la lesión, visualizar y medir el espesor de la capa de cartilago del osteocondroma. También ayuda a observar las consecuencias de la presencia del tumor sobre estructuras vecinas.⁵⁻⁷ La cubierta cartilaginosa muestra una intensidad de señal baja en T1 y alta en T2.⁶ En el caso de nuestro paciente, el estudio se complementó mediante RM debido a las ventajas descritas.

Aunque el osteocondroma es un tumor óseo benigno, la complicación más temida es la malignización de la lesión a un condrosarcoma que surge de la capa cartilaginosa.⁶ Se estima que la transformación maligna ocurre en aproximadamente el 1 % de los osteocondromas solitarios, pero que aumenta al 5 % en los casos de OMH.^{9,10,12} La historia natural del osteocondroma es el crecimiento progresivo hasta el cierre fisario. Por ello, el crecimiento tras la madurez esquelética debe hacernos sospechar transformación maligna.^{1,4,7-9}

El hallazgo más importante en las pruebas de imagen para sospechar malignidad es el grosor de la capa cartilaginosa del tumor.⁶ Un espesor mayor a 2 cm en adultos y 3 cm en niños debe hacer sospechar transformación maligna.^{5,10} Otras características que se pueden observar son la irregularidad en la superficie del osteocondroma o microcalcificaciones en la cubierta cartilaginosa.^{5,9,10}

El tratamiento de los osteocondromas sintomáticos es la resección quirúrgica de la masa tumoral, que permite la confirmación diagnóstica mediante el análisis anatomopatológico.^{5,8,10} La resección se puede efectuar por cirugía a cielo abierto o por artroscopia, según la localización de la lesión.^{2,10,12}

El pronóstico tras la cirugía es bueno, los síntomas suelen desaparecer y hay una recuperación completa de la función.^{5,8,12} La tasa de recidiva es aproximadamente del 2 % y se debe

a resecciones incompletas o fragmentos residuales de la cubierta cartilaginosa.^{4,7,8,10}

En el paciente aquí presentado, los síntomas remitieron luego de la cirugía, con una recuperación completa de la función de la extremidad superior y sin signos de recidiva tumoral.

En resumen, el osteocondroma localizado en la superficie dorsal de la escápula es una lesión poco frecuente que afecta principalmente a niños. Sus manifestaciones clínicas se relacionan directamente con la localización y el tamaño de la lesión.

El tratamiento quirúrgico mediante la resección en bloque de la lesión proporciona buenos resultados en pacientes sintomáticos. ■

REFERENCIAS

- Clarke DO, Crichlow A, Christmas M, Vaughan K, et al. The unusual osteochondroma: A case of snapping scapula syndrome and review of the literature. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017; 103(8):1295-8.
- Ngongang FO, Fodjeu G, Fon AC, Fonkoue L, et al. Surgical treatment of rare case of scapula osteochondroma in a resource limited setting: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019; 61:130-4.
- Chun D, Cho J, Cho IH, Yi Y, et al. Osteochondroma of ventral scapula associated with chest pain due to rib cage compression: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(17):e0510.
- Nekkanti S, Moogali A, Meka A, Nair M. An unusual presentation of osteochondroma on the dorsal surface of the scapula: A review of two patients. *J Orthop Case Rep.* 2018; 8(3):38-41.
- Beauchamp-Chalifour P, Pelet S. Osteochondroma of the scapula with accessory nerve (XI) compression. *Case Rep Orthop.* 2018; 2018:7018109.
- Cañete PM, Fontoira ME, Gutiérrez San José B, Mancheva MS. Osteocondroma: diagnóstico radiológico, complicaciones y variantes. *Rev Chil Radiol.* 2013; 19(2): 73-81.
- Oliveira MA de, Alfaro Y, Neto AK, Korman MC. Subscapular osteochondroma as a differential diagnosis of winged scapula. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* 2019; 54(03):241-6.
- Vaishya R, Dhakal S, Vaish A. A solitary osteochondroma of the scapula. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014:bcr2013202273.
- Ogawa K, Inokuchi W. Solitary osteochondroma of the ventral scapula associated with large bursa formation and pseudowinging of the scapula: A case report and literature review. *Case Rep Orthop.* 2018; 2018:5145642.
- Barnawall SP, Gandhi BS, Rathod A. Pseudo-winging of scapula due to ventral scapular osteochondroma: a case report and literature review. *J Orthop Case Rep.* 2020; 10(5):69-72.
- Bektas YE, Ozmanevra R. An unusual location of osteochondroma: Dorsal scapula. *Cureus.* 2019; 11(12):e6464.
- Kumar CY, Shervegar S, Gadi D, Rahul P. Solitary sessile osteochondroma of scapula, a rare case report. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(3):174-5.

Tratamiento endoscópico de la obstrucción del tracto de salida gástrico de origen péptico-cicatricial en un niño de 4 años

Endoscopic treatment of cicatricial pyloric stenosis of peptic origin in a 4-year-old boy

Dr. Guillermo R. López Fagalde^a, Dr. Leandro N. Manzotti^a, Dra. Eliana Keller^a, Dra. Pilar Hidalgo^a, Dr. Celso Spomer^a y Dr. Gastón Jury^a

RESUMEN

La obstrucción de la salida gástrica es una afección infrecuente en la edad pediátrica. Tradicionalmente, la cirugía ha sido el modo de tratamiento estándar, pero está asociada a mayor morbimortalidad. El tratamiento endoscópico ha surgido como una alternativa al tratamiento convencional.

Presentamos el caso de un paciente de 4 años con estenosis prepilórica secundaria a enfermedad ulceropéptica. El cuadro clínico empezó con vómitos y dolor abdominal de 2 meses de evolución. Frente a la falta de respuesta al tratamiento médico y a la dilatación endoscópica con balón, se realizaron incisiones radiadas con electrocauterio e inyecciones de esteroides.

La terapéutica endoscópica con balón debería ser el primer gesto terapéutico en este tipo de estenosis refractarias al tratamiento médico.

Palabras clave: estenosis pilórica, obstrucción de la salida gástrica, dilatación, endoscopia.

ABSTRACT

Gastric outlet obstruction is an uncommon condition in children. Traditionally, surgery has been the standard mode of treatment, but it is associated with higher morbidity and mortality. Endoscopic treatment has emerged as an alternative to conventional treatment.

We present the case of a 4-year-old patient with refractory prepyloric stenosis secondary to peptic ulcer disease. The picture begins with vomiting and abdominal pain of 2 months of evolution. Pre-pyloric stenosis was confirmed. Faced with the lack of response to medical treatment and balloon dilation, radiated incisions were made with electrocautery and steroid injections.

When medical treatment is not sufficient, endoscopic balloon therapy should be the first therapeutic gesture in this type of stenosis; given its refractoriness, we believe it is important to highlight the usefulness of endoscopic treatment, which could prevent surgery and associated morbidity and mortality.

Key words: pyloric stenosis, gastric outlet obstruction, dilatation, endoscopy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.354>

Cómo citar: López Fagalde GR, Manzotti LN, Keller E, Hidalgo P, et al. Tratamiento endoscópico de la obstrucción del tracto de salida gástrico de origen péptico-cicatricial en un niño de 4 años. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):354-357.

INTRODUCCIÓN

La obstrucción del tracto de salida gástrica (OTS) en la infancia es una afección infrecuente y tiene una incidencia de 1 en 100 000 nacidos vivos cuando se excluye la estenosis hipertrófica del píloro (EHP) del lactante.¹

La OTS puede deberse a causas congénitas (diafragma antral, atresia pilórica y estenosis hipertrófica del píloro en el lactante) o a causas adquiridas (úlceras pépticas, ingestión de cáusticos, tumor, enfermedad granulomatosa crónica y gastroenteritis eosinofílica).²

A diferencia de los adultos,³ en la población pediátrica la causa más frecuente de las OTS es patología benigna. En el lactante, la EHP como causa congénita y la úlcera péptica (UP) como causa secundaria son las más frecuentes.

El dolor epigástrico, las náuseas y vómitos, la distensión abdominal, la saciedad temprana y la pérdida de peso son los síntomas de presentación más comunes de la OTS.

En general, la evolución de la UP en los niños es más prolongada que en los adultos, por lo que el grado de estenosis puede ser muy significativo. La cicatrización y la remodelación tisular pueden causar OTS en la úlcera péptica crónica.⁴

Tradicionalmente, la cirugía ha sido el modo de tratamiento estándar para la OTS relacionada con la UP (vagotomía con piroploplastia, antrectomía o gastroyeyunostomía y Billroth I, Billroth II o piloroplastia), pero está asociada a mayor morbimortalidad.

a. Centro de Estudios Digestivos, Mar del Plata, Argentina.

Correspondencia:
Dr. Guillermo R. López Fagalde:
rafalf41@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-10-2020
Aceptado: 29-4-2021

Feng et al.,² afirmaron que la OTS benigna puede tratarse de manera eficaz mediante dilatación endoscópica con balón (DEB), para evitar la cirugía.

Se han utilizado técnicas endoscópicas complementarias para aumentar la eficacia de la DEB en las estenosis benignas refractarias, incluidas, entre otras, la inyección de esteroides locales intralesionales como la triamcinolona^{5,6} y la incisión endoscópica con electrocauterización.^{7,8}

Se presenta un paciente pediátrico con una estenosis prepilórica secundaria a enfermedad ulceropéptica, sin respuesta al tratamiento médico, que requirió dilataciones progresivas neumáticas y la combinación con otras técnicas endoscópicas, como la inyección de triamcinolona e incisiones con electrocauterio.

CASO CLÍNICO

Paciente de 4 años, oriundo de la provincia de Entre Ríos, sin antecedentes patológicos de relevancia, que comenzó con vómitos y dolor abdominal, en contexto de ingesta de antiinflamatorios no esteroides (AINE) por cuadro de vías aéreas superiores en los días previos. Los estudios iniciales (incluidas una radiografía simple de abdomen y una ecografía abdominal) descartaron un abdomen agudo quirúrgico. Recibió tratamiento ambulatorio con ranitidina y metoclopramida, presentó una mejoría parcial y transitoria, ya que, a los 10 días, comenzó nuevamente con vómitos diarios y recurrentes de contenido gástrico.

Los estudios de laboratorios generales estaban dentro de los parámetros normales (incluida la serología para celiaquía negativa).

Por el cuadro de vómitos y teniendo en cuenta el antecedente de ingesta de AINE, se solicitó una seriada esófagogastroduodenal, que evidenció el píloro elongado, con una imagen deprimida en la curvatura menor prepilórica. Ante dichos hallazgos, la pérdida de 2 kg de peso y la falta de resolución del cuadro durante más de 2 semanas a pesar del tratamiento con esomeprazol 10 mg cada 12 horas, fue derivado a nuestro centro para la realización de una videoendoscopia digestiva alta (VEDA) diagnóstica. Este estudio mostró esófago normal, estenosis que impresionaba pilórica, de aspecto inflamatorio, cicatricial, infranqueable al paso del endoscopio pediátrico (9 mm de diámetro) (Figura 1) y restos alimenticios en cavidad gástrica. Las muestras de la biopsia de la estenosis evidenciaron componentes inflamatorios y se descartaron gastritis eosinofílica e infección por *Helicobacter pylori*.

Otros estudios realizados: gastrinemia, normal. Tomografía de abdomen con contraste oral que evidenció distensión de cámara gástrica con pasaje filiforme a través del píloro y depresión de la mucosa en ese nivel (Figura 2).

Frente a la falta de respuesta al tratamiento médico, se realizó una VEDA terapéutica con dilatación neumática con balón de expansión radial controlada (tipo CRE, por su sigla en inglés) hasta 10 mm, sin poder franquear la estenosis (Figura 3).

A los 10 días se realizó una segunda dilatación endoscópica hasta 12 mm, se logró franquear la estenosis e identificar el lecho ulceroso prepilórico. Dicha lesión se interpretó como la causante de la fibrosis con retracción del antro prepilórico.

FIGURA 1. Fotografía obtenida por endoscopia antes del tratamiento

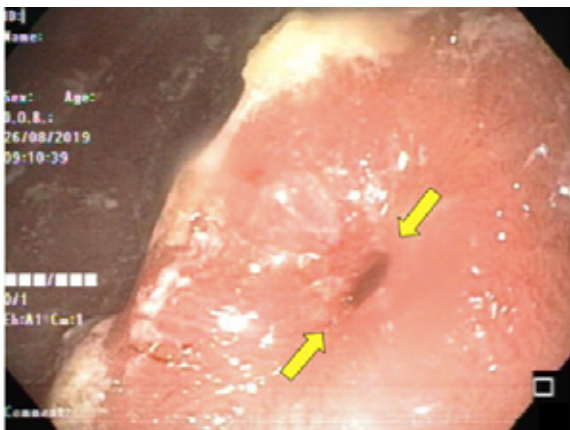
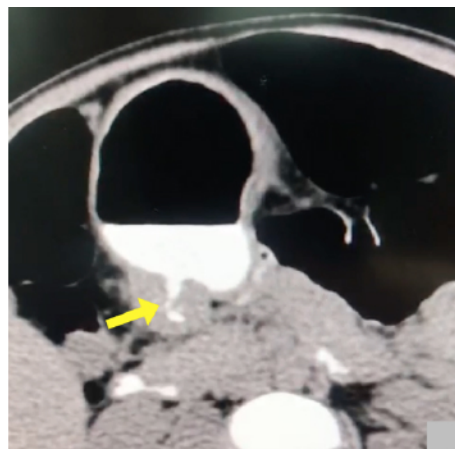


FIGURA 2. Imagen tomográfica que muestra estenosis pilórica



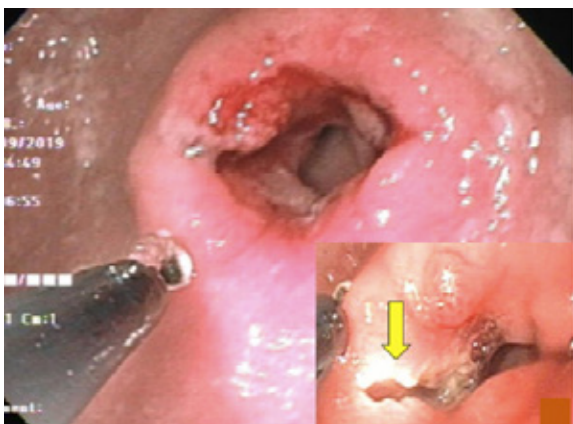
Debido a la persistencia de algunos síntomas, como eructos, vómitos, plenitud posprandial, y a la falta de respuesta sostenida a las dos dilataciones previas, debido al desarrollo de un gran anillo fibrótico en el nivel de la estenosis, se realizó una tercera VEDA con incisiones radiadas con un cuchillo de corte endoscópico (IT-Knife®) en formas de estrella, principalmente en las zonas con mayor fibrosis, y dilatación con balón de tipo CRE hasta 15 mm (Figura 4).

El control endoscópico a las 3 semanas evidenció una estenosis de 8 mm con importante componente fibrótico, motivo por el cual se realizó una cuarta sesión endoscópica, con cortes radiados con IT-Knife® en los sitios con mayor fibrosis, inyección de triamcinolona en el anillo fibrótico y dilatación con balón de tipo CRE hasta 15 mm.

FIGURA 3. Fotografía obtenida por endoscopia durante la segunda sesión, dilatación con balón de tipo CRE



FIGURA 4. Fotografía obtenida por endoscopia de incisiones radiadas con IT-Knife®



Con la terapéutica realizada, presentó franca mejoría de los síntomas y continuó el tratamiento con esomeprazol 10 mg cada 12 horas durante otras 8 semanas.

El control endoscópico a los 2 meses evidenció píloro permeable con mucosa de aspecto normal (Figura 5).

Todas las dilataciones se realizaron en forma ambulatoria, bajo visión endoscópica y control radiológico, con balones de tipo CRE hasta 15 mm bajo control manométrico. Las incisiones se realizaron con IT-Knife® en modalidad corte con electrobisturí inteligente (equipo ERBE®). Luego de cada procedimiento, el paciente permaneció un promedio de 6 horas en observación, con tolerancia a líquidos previamente al alta.

En total se le realizaron cuatro endoscopias con dilatación; en las dos últimas, se agregaron cortes radiados con IT-Knife® del proceso fibrótico e inyección con triamcinolona en la última sesión.

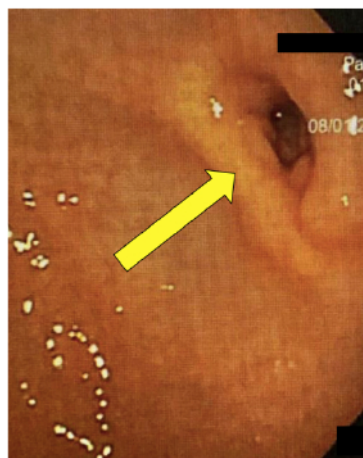
Al momento de esta publicación, luego de 1 año el paciente se encuentra asintomático.

DISCUSIÓN

La causa más frecuente de OTS en la edad pediátrica es la estenosis hipertrófica del píloro en el lactante. Las obstrucciones pilóricas secundarias a enfermedad ulcerosa son frecuentes en adultos, aunque excepcionales en pacientes pediátricos.¹

Tradicionalmente la cirugía fue el tratamiento de elección para la OTS. Muchos estudios indican que la DEB es una alternativa eficaz y segura a la cirugía en pacientes adultos con OTS relacionada con úlcera gástrica.⁹

FIGURA 5. Fotografía obtenida por endoscopia luego del tratamiento



En los pacientes pediátricos, la eficacia y la seguridad dependen de la causa de la OTS.¹⁰

La mayoría de la bibliografía del uso de DEB para OTS se encuentra en población adulta; hay pocos reportes de esta técnica en pacientes pediátricos.

En los estudios realizados por Sario¹¹ sobre DEB en el tratamiento de los niños con estenosis pilórica benigna, las tasas de respuesta variaron entre el 16 % y el 80 %.

Hay dos técnicas que pueden mejorar los resultados de las DEB: la inyección de esteroides (triamcinolona) dentro de la lesión y las incisiones con electrocauterización.

Las inyecciones de esteroides intralesionales pueden aumentar el efecto de la DEB, ya que inhiben la formación de estenosis al impedir la síntesis de colágeno, la cicatrización crónica y la fibrosis.⁴

La DEB con incisión endoscópica adicional logró resultados exitosos en la OTS inducida por cáusticos. Boron y cols.,¹² utilizaron con éxito la electrocauterización por vía endoscópica para incidir el segmento estenótico con esfinterótomo en un paciente con estenosis pilórica refractaria.

Luego de descartarse un cuadro de abdomen agudo quirúrgico y aproximadamente tras 1 mes de evolución, el paciente fue derivado a nuestro centro, donde se constató estenosis prepilórica secundaria a una úlcera péptica a través de una endoscopia. Por esto se inició tratamiento endoscópico con dilataciones neumáticas progresivas con balón de tipo CRE. Frente a la respuesta parcial sintomática y reestenosis en los controles endoscópicos, se decidió realizar incisiones radiadas con IT-Knife® utilizando corriente de corte e inyecciones con triamcinolona, dado el gran componente fibrótico de la estenosis. Con esta técnica, se logró una mejoría sintomática inmediata con su correlato endoscópico 2 meses después del procedimiento.

Las incisiones radiadas son una alternativa para el tratamiento de las estenosis refractarias en adultos. Hay poca bibliografía en cuanto a esta técnica en pacientes pediátricos, pero con buenos resultados en combinación con DEB.^{13,14} ■

REFERENCIAS

1. Sharma KK, Agrawal P, Toshniwal H. Acquired gastric outlet obstruction during infancy and childhood: a report of five unusual cases. *J Pediatr Surg*. 1997; 32(6):928-30.
2. Feng J, Gu W, Li M, Yuan J, et al. Rare causes of gastric outlet obstruction in children. *Pediatr Surg Int*. 2005; 21(8):635-640.
3. Aljure Reales V, Quintero Moreno C, Salamanca Velandia C, Pérez Ángel N, et al. Estenosis pilórica del adulto, a propósito del primer caso registrado en Colombia. *Rev Colomb Radiol*. 2016; 27(3):4512-5.
4. Chao HC. Update on endoscopic management of gastric outlet obstruction in children. *World J Gastrointest Endosc*. 2016; 8(18):635-45.
5. Öztan MO, Güngör-Takeş G, Çağan-Appak Y, Yıldız C, et al. Management of NSAID-related pyloric obstruction in a child using endoscopic balloon dilatation: A case report. *Turk J Pediatr*. 2018; 60(6):765-8.
6. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, Tavares M, et al. Paediatric gastrointestinal endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(1):133-53.
7. Arango ML, Ricardo AM, Chavarro OO. Incisión radial y corte endoscópico en el manejo de estenosis esofágica anastomótica refractaria. Reporte de un caso. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2018; 33(2):172-5.
8. Lee TG, Yoon SM, Lee SJ. Endoscopic radial incision and cutting technique for treatment-naive stricture of colorectal anastomosis: Two case reports. *World J Gastrointest Surg*. 2020; 12(11):460-7.
9. Hamzaoui L, Bouassida M, Mansour IB, Medhioub M, et al. Balloon dilatation in patients with gastric outlet obstruction related to peptic ulcer disease. *Arab J Gastroenterol*. 2015; 16(3-4):121-4.
10. Goenka AS, Dasilva MS, Cleghorn GJ, Patrick MK, et al. Therapeutic upper gastrointestinal endoscopy in children: an audit of 443 procedures and literature review. *J Gastroenterol Hepatol*. 1993; 8(1):44-51.
11. Khullar SK, DiSario JA. Gastric outlet obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1996; 6(3):585-603.
12. Boron B, Gross KR. Successful dilatation of pyloric stricture resistant to balloon dilatation with electrocautery using a sphinctertome. *J Clin Gastroenterol*. 1996; 23(3):239-41.
13. Hagiwara A, Sonoyama Y, Togawa T, Yamasaki J, et al. Combined use of electrosurgical incisions and balloon dilatation for the treatment of refractory postoperative pyloric stenosis. *Gastrointest Endosc*. 2001; 53(4):504-8.
14. Chao HC, Luo CC, Wang CJ. Elimination of postoperative pyloric stricture by endoscopic electrocauterization and balloon dilatation in an infant with congenital antral web. *Pediatr Neonatol*. 2011; 52(2):106-9.

Resolución del caso presentado en el número anterior

Quiste broncogénico

Bronchogenic cyst

Dra. María C. Guglielmo^a, Dr. Luis A. Stabilito^a y Dra. Marianela M. Palmieri^a

Se trata de una niña de 7 años sin antecedentes personales relevantes, que consulta por proceso febril de 48 horas de evolución, tos y sospecha clínica de neumonía izquierda. Comienza su tratamiento con antibioticoterapia oral y se le solicitan radiografías para ser evaluadas en su consulta de control.

En función de las imágenes aportadas, se decide realizar una tomografía axial computada con contraste y filtro óseo a fin de determinar el diagnóstico presuntivo (*Figura 1*).

Se reciben las imágenes y el siguiente informe:

En el lóbulo superior del pulmón izquierdo, y en relación con el cayado aórtico, se observa una imagen ovoide de 32,6 mm de diámetro, que presenta límites netos y baja densidad. Se aprecia, además, infiltrado parenquimatoso alveolar en el lóbulo inferior del mismo pulmón, compatible con neumonía en evolución. La imagen podría corresponder a un quiste broncogénico.

Conclusiones: Formación paramediastinal izquierda, compatible con un quiste broncogénico. Neumonía basal izquierda en evolución.

Con este diagnóstico presuntivo, se efectúa la consulta con el Servicio de Cirugía Infantil y se decide su resección quirúrgica.

Informe histopatológico:

Pieza quirúrgica: lóbulo pulmonar superior izquierdo. Descripción macroscópica: formación

quistica abierta que mide 3,2 x 1,6 cm. Pared de hasta 0,3 cm de espesor. Descripción microscópica: imagen de quiste broncogénico, revestido en sectores por epitelio bronquial, el cual se encuentra extensamente esfacelado. Dicho epitelio descansa sobre una pared fibrocolágena densa; en la porción externa se observa escaso parénquima pulmonar sin alteraciones. Diagnóstico: quiste broncogénico.

Quiste broncogénico

Los quistes broncogénicos (QB) son formaciones congénitas que derivan del desarrollo fetal anómalo del árbol traqueobronquial. Los órganos del sistema respiratorio y el esófago tienen como origen común el intestino primitivo. Durante la séptima semana de gestación, este conducto se alarga en sentido vertical y aparece un brote ventral a partir del cual se desarrollará el sistema respiratorio.¹ La porción caudal dará origen al tracto gastrointestinal. La separación de estas estructuras puede dar a lugar a formaciones quísticas. Son asintomáticos hasta en el 19 % de los casos. Cuando se manifiestan clínicamente, es por razones compresivas (tos, estridor y sibilancias) o por causa infecciosa. Dicha sintomatología depende de la ubicación de la lesión.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial principalmente con otras tumoraciones mediastínicas. Entre ellas podemos mencionar los tumores germinales del mediastino, dentro de los cuales el 80 % corresponde a teratomas. Son de localización anterior, la mayoría de estos se presenta en adultos jóvenes y son de características benignas.² Sin embargo, hay registros de blastoma pleuropulmonar y carcinoma bronquioloalveolar en niños y en adultos con quistes broncogénicos resecaados. No obstante, existen controversias en relación con el desarrollo de malignidad y con su asociación con dichas lesiones.

Los quistes esofágicos, localizados en el mediastino posterior, también deben tenerse en cuenta para el diagnóstico. Se presentan unidos a la pared del esófago, pero en ocasiones están embebidos por completo dentro de la capa

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

Correspondencia:

Dra. María C. Guglielmo: cecilia_guglielmo@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 23-10-2020

Aceptado: 26-2-2021

Cómo citar: Guglielmo MC, Stabilito LA, Palmieri MM. Quiste broncogénico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):358-359.

muscular esofágica. El síntoma más frecuente que causan es la disfagia.³ En este caso, la realización de un esofagograma es de gran utilidad en el diagnóstico.

Otro de los diagnósticos diferenciales es el quiste tímico, que representa del 3 % al 5 % de las masas del mediastino anterior.⁴ La presencia de tejido tímico remanente en su pared es el único carácter distintivo; por este motivo, todas las tumoraciones quísticas del mediastino deben estudiarse en detalle para buscar dicho tejido.

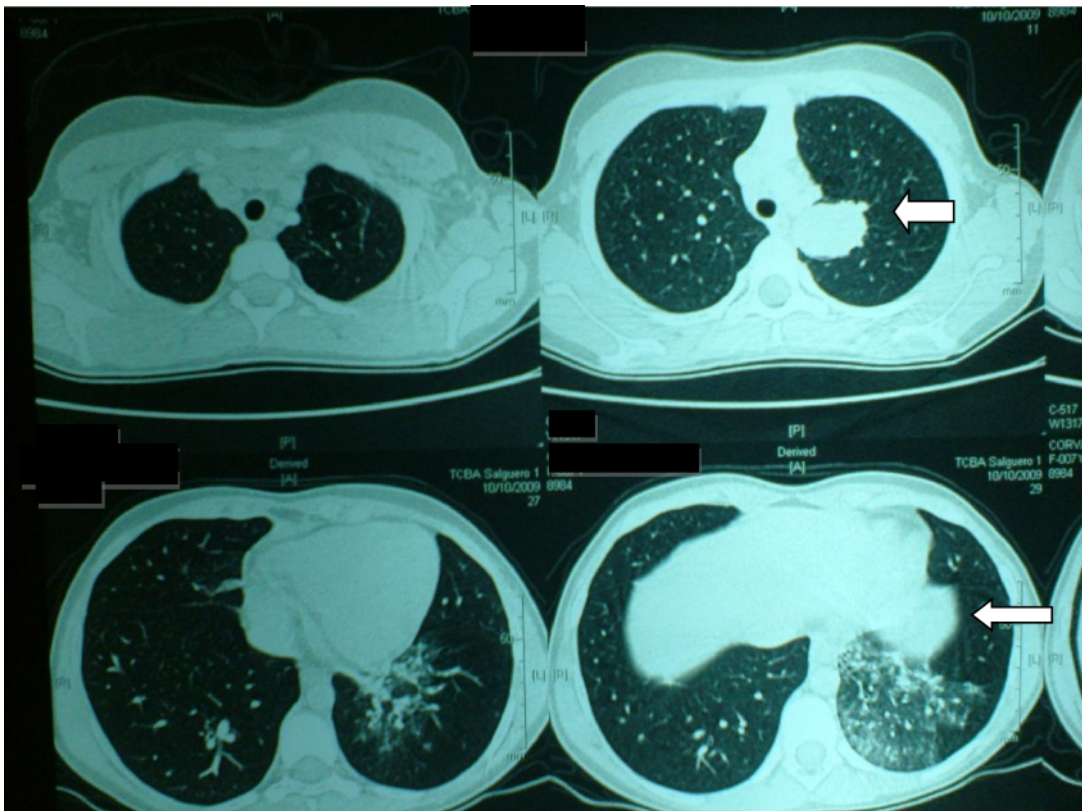
Dentro de los diagnósticos diferenciales, debe considerarse también el secuestro pulmonar. Se trata de una afección congénita que consiste en la presencia de una masa quística de tejido pulmonar afuncional.⁵ Es necesario destacar que los estudios complementarios de imágenes, como la radiografía de tórax, la tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear, son de gran ayuda para establecer el diagnóstico, pero este se confirma tras la resección de la lesión y su estudio histopatológico.

Actualmente, la paciente se encuentra sin sintomatología respiratoria y se ha recuperado *ad integrum*. Se realiza seguimiento pediátrico y control anual por neumonología. ■

REFERENCIAS

1. Cosío-Pascal M, Cosío-Lima L, Lezama-Urtecho CA, Ríos-Reyna JL. Quiste broncogénico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Neumol Cir Torax*. 2014;73(1): 24-34.
2. Ram D, Sharma DK, Darlong LM, Rajappa SK, Bhakuni YS. Mediastinal teratoma with pulmonary parenchyma fistula: a rare diagnostic endeavour. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):XD03-4.
3. Del Razo R, Gómez A, Salcedo M, Velásquez R. Quiste de duplicación esofágica. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Acta Pediatr Mex*. 2010;31(3):108-14.
4. Fino Velásquez LM, Alvarado Benavides AM, Granada Camacho JC, Ojeda León P, Carrillo Bayona JA. Quiste tímico multiloculado en un paciente adulto: Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Radiol*. 2018;29(4):5049-52.
5. Acuña Fernández L, Acuña Zavala PD, Anyosa Palomino V, Sotomayor Castillo C. Secuestro pulmonar intralobar: hallazgo en el intraoperatorio. *Horiz Med*. 2016;16(4):75-80.

FIGURA 1. Tomografía axial computada con filtro óseo. Se observa formación pulmonar paramediastínica en el lóbulo superior izquierdo y en relación con el cayado aórtico, de 32,6 mm, de bordes netos y baja densidad. Además, se observa infiltrado parenquimatoso, alveolar, en el lóbulo superior izquierdo



J NEUROMUSCUL DIS. 2020;7(4):453-458.

Historia natural de la atrofia espinal tipo 1 en una serie de pacientes argentinos

Natural history of type 1 spinal muscular atrophy in a series of Argentinian children

Aguerre V, De Castro F, Mozzoni J, Gravina LP, et al.

RESUMEN

Introducción: La historia natural de la atrofia muscular espinal tipo 1 (AME 1) se caracteriza por un desarrollo temprano de insuficiencia respiratoria. Las intervenciones respiratorias en los niños con AME 1 tienen una gran variabilidad en la práctica. Nusinersen ha sido aprobado recientemente en Argentina. El advenimiento de nuevos tratamientos ha resaltado la necesidad de estudios sobre la historia natural que comuniquen la progresión de la enfermedad en la AME 1.

Objetivo: Analizar la progresión, intervenciones respiratorias y supervivencia según el tipo de apoyo respiratorio, en pacientes con AME 1 en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Métodos: Cohorte de pacientes con AME 1 seguidos en el Programa Interdisciplinario para el Estudio y Cuidado de Pacientes Neuromusculares. La supervivencia de los pacientes se analizó mediante el método Kaplan-Meier. La prueba de *log-rank* se realizó para comparar la curva de supervivencia en tres grupos de intervención respiratoria.

Resultados: se incluyeron 59 pacientes. La edad media de comienzo de los síntomas fue 2,19 (\pm 1,4) meses, la edad en el momento del diagnóstico fue 3,9 (\pm 2,1) meses. Los pacientes desarrollaron insuficiencia respiratoria a los 5,82 meses (\pm 2,32) y 13,8 meses (\pm 5,6) en el tipo 1B (53 casos) y 1C (6 casos respectivamente ($p < 0,001$).

Las intervenciones respiratorias fueron: cuidados de apoyo respiratorio en 23 casos (56,1 %); cuidados de apoyo respiratorio más ventilación no invasiva en 8 casos (19,5 %); cuidados de apoyo respiratorio más ventilación invasiva en 10 casos (24,4 %). Ocho pacientes aún continuaban en ventilación invasiva cuando fueron incluidos en el Programa. Los pacientes con ventilación invasiva mostraron mayor supervivencia.

Conclusiones: esta serie muestra información valiosa sobre los requerimientos de intervención respiratoria y expectativa de vida en niños con

AME 1 antes de la implementación de nuevos tratamientos que aumentan la expresión de la proteína de la AME.

COMENTARIO

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad autosómica recesiva de la motoneurona causada por delección o mutación de SMN1. Existen cuatro subtipos, caracterizados por diferentes grados de gravedad clínica.^{1,2}

Pocos campos de la medicina han experimentado una expansión tan rápida como el que se ve en el campo de la AME; en los últimos años han aparecido nuevos enfoques terapéuticos que han cambiado drásticamente la historia natural de todos los subtipos de AME, que comienza con la incorporación de estándares de cuidado desarrollados en 2007 y actualizados en 2017, como cita el artículo comentado. A esto se le agrega el desarrollo de nuevos fármacos orientados a modificar la función del gen SMN2 o incorporar un ADN del gen SMN1 que acompañados por los cuidados estandarizados y asociado a un diagnóstico temprano, buscan modificar la historia natural de la enfermedad.³⁻⁵

En AME es de fundamental importancia el diagnóstico precoz, sobre todo en las formas tipo 1, donde semanas de demora en el diagnóstico empeoran el pronóstico. Podríamos plantear también el desafío de pensar en el diagnóstico presintomático a través de la pesquisa neonatal pero, como destaca el artículo, la realidad económico-sanitaria, la necesidad de estandarizar recomendaciones regionales, la posibilidad de un acceso a cuidados domiciliarios, principalmente en relación a los cuidados respiratorios, y otros factores hacen difícil pensar en este camino en un futuro cercano.

Esta serie proporciona información valiosa sobre la realidad de nuestro país en relación a los niños con AME 1 en su historia natural, las fortalezas y debilidades existentes y destaca la necesidad de avanzar hacia recomendaciones locales. Probablemente los cambios en la historia natural de la enfermedad asociados a los cuidados proactivos en AME y la posibilidad de nuevos tratamientos cambien la mirada y la percepción de médicos y familias con respecto a la enfermedad y al manejo y cuidado de estos pacientes.

Como finaliza el artículo, es un deseo y un camino a seguir, buscar en un futuro próximo, que todos los pacientes con AME tengan acceso a un diagnóstico temprano y a cuidados y tratamientos específicos.

Dr. Javier Muntadas

Jefe de Sección Patología Neuromuscular Pediátrica
Docente de la Carrera de Especialista
Hospital Italiano de Buenos Aires

REFERENCIAS

1. Sumner CJ, Paushkin S, Ko CP. *Spinal Muscular Atrophy: Disease Mechanisms and Therapy*. 1st Ed. Academic Press;2016.
2. Mercuri E, Lucibello S, Perulli M, Coratti G, et al. Longitudinal natural history of type I spinal muscular atrophy: A critical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):84.
3. Farrar MA, Park SB, Vucic S, Carey KA, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;81(3):355-68.
4. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type I. *Neurology*. 2007;69(20):1931-6.
5. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy — insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(12):706-15.

PEDIATR RADIOL. 2021 APR 1:1-11.

doi: 10.1007/s00247-021-05055-2.

Epub ahead of print.

Estudios de imágenes pulmonares en la enfermedad por coronavirus 2019: serie de 140 niños latinoamericanos

Pulmonary imaging in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a series of 140 Latin American children

Ugas-Charcape CF, Ucar ME, Almanza-Aranda J, Rizo-Patrón E, et al.

RESUMEN

Introducción: El síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que produjo la pandemia de 2020 por la enfermedad mundial por coronavirus 2019 (COVID-19), afectó particularmente a Latinoamérica.

Objetivo: Analizar los hallazgos radiológicos pulmonares de la COVID-19 en una gran serie pediátrica.

Materiales y métodos: Se incluyeron, en este estudio retrospectivo multicéntrico, a los niños con infección confirmada por SARS-CoV-2 sea por hisopado nasofaríngeo mediante PCR con transcripción inversa cuantitativa o la presencia de anticuerpos circulantes IgM, a quienes se realizó radiografía de tórax o TAC o ambas. Tres radiólogos pediátricos revisaron en forma independiente las radiografías y las TAC para identificar la presencia, localización, distribución y extensión de las lesiones pulmonares.

Resultados: Se incluyeron 140 niños (71 niñas, mediana de edad 6,3 años, RIC 1,6-12,1 años).

Los hallazgos más frecuentes, en 131 radiografías fueron el engrosamiento peribronquial (93 %), opacidades en vidrio esmerilado (79 %) y dilatación vascular (63 %). Los hallazgos más frecuentes en 32 TAC fueron las opacidades en vidrio esmerilado (91 %), dilatación vascular (84 %) y el engrosamiento peribronquial (72 %). En los niños asintomáticos (n: 25) fueron hallazgos radiográficos frecuentes el engrosamiento peribronquial (100 %), las opacidades en vidrio esmerilado (83 %) y la dilatación vascular (79 %). La opacidad en vidrio esmerilado y la consolidación fueron significativamente mayores en niños que requirieron hospitalización en terapia intensiva o murieron (92 % y 48 %) en contraste con los que tuvieron una evolución favorable (71 % y 14 %, respectivamente; $p < 0,05$).

Conclusión: Los niños asintomáticos y aquellos con síntomas leves de COVID-19 tuvieron en las radiografías, principalmente engrosamiento peribronquial, opacidades en vidrio esmerilado y dilatación vascular pulmonar. La opacidad en vidrio esmerilado y la consolidación fueron más comunes en los niños que requirieron cuidados intensivos o murieron.

COMENTARIO

Al comienzo de la pandemia, abril 2020, dado el rol de los estudios de imágenes, surgió un Consenso Internacional de expertos sobre Imágenes de Tórax en pediatría en COVID-19, realizado por integrantes de Departamentos de Radiología, con reconocimiento en la especialidad, entre ellos, del Boston Children's Hospital y Seattle Children's Hospital.

En este consenso se destacan como hallazgos radiológicos típicos para COVID-19, tanto en la radiografía como en la tomografía de tórax, la opacidad en vidrio esmerilado (OVE) bilateral y periférica y/o subpleural con o sin consolidación neumónica. La OVE consiste en un aumento de la densidad pulmonar que permite ver bronquios y vasos pulmonares en su interior, y es un signo reconocido como enfermedad activa. Se agrega en tomografía como apariencia típica, el signo del "halo", refiriéndose a la consolidación focal con un halo de OVE o viceversa, OVE rodeada de un halo de consolidación (signo del halo invertido), especialmente al inicio de la enfermedad.

Se mencionan otros hallazgos con apariencia indeterminada pero sospechoso de COVID-19 como el engrosamiento peribronquial bilateral, o en TAC el patrón en "crazy paving" (empedrado irregular), que es una combinación de OVE y patrón reticular.

Existe numerosa información radiológica sobre

la enfermedad en adultos pero no significa que los niños estén exentos de lesiones pulmonares por la enfermedad.

Este trabajo "Pulmonary imaging in coronavirus disease 2019", publicado en la Revista Pediatric Radiology en abril 2021, un año después del Consenso, adquiere importancia por ser un estudio multicéntrico internacional retrospectivo, cuyo objetivo fue analizar los hallazgos de imágenes pulmonares por COVID-19 en 140 niños con infección confirmada por SARS-CoV-2, a los que se realizó radiografía de tórax y/o TAC.

En este estudio, el hallazgo más frecuente en la radiografía de tórax fue el engrosamiento peribronquial (93 %) y en la TAC, las opacidades en vidrio esmerilado (91 %). Otro signo presente fue la dilatación vascular pulmonar periférica, en ambos métodos.

Es importante destacar que los hallazgos radiográficos de COVID-19 en niños, pueden ser difíciles de diferenciar de otras infecciones respiratorias.

Dr. Leopoldo Lonergo
Jefe División Radiodiagnóstico
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde
CABA. República Argentina

REFERENCIAS

- Chen A, Huang JX, Liao Y, Liu Z, et al. Differences in clinical and imaging presentation of pediatric patients with COVID-19 in comparison with adults. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200117.
- Caro-Dominguez P, Shelmerdine SC, Toso S, Secinaro A, et al. Thoracic imaging of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: a series of 91 cases. *Pediatr Radiol* 2020;50(10):1354-68.
- De Uña-Flores A. Radiographic evaluation of the pediatric patient with COVID-19. *Acta Pediatr Mex*. 2020;41(Supl 1): S58-S63.
- Villafuerte Delgado D, Ojeda Delgado L, Valladares Valle M, Díaz Yanes NM, et al. Useful imaging aspects in the diagnosis and monitoring of patients with COVID-19. *Medisur*. 2020;18(5):886-98.
- Biko DM, Ramirez-Suarez KI, Barrera CA, Banerjee A, et al. Imaging of children with COVID-19: experience from a tertiary children's hospital in the United States. *Pediatr Radiol*. 2021;51(2):239-47.

PEDIATR PULMONOL. 2021 JUN;56(6):1681-1686.

Hallazgos clínicos, funcionales y en la tomografía computada en una cohorte de pacientes con hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia

Clinical, functional and computed tomography findings in a cohort of patients with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy

Balinotti J, Maffey A, Colom A, Roldán O, et al.

RESUMEN

Introducción: La hiperplasia de células neuroendócrinas es una de las enfermedades intersticiales pulmonares de la infancia. Todavía se desconocen la etiología y los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad. El pronóstico es en general favorable; sin embargo, hay importantes morbilidades durante los primeros años de vida.

Objetivo: Describir el curso clínico, las pruebas de función pulmonar y los hallazgos en la tomografía computada, en una cohorte de pacientes con hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia, en Argentina.

Métodos: Estudio de cohorte observacional multicéntrico de niños diagnosticados con hiperplasia de células neuroendócrinas de la infancia, entre 2011 y 2020.

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes. La mediana de edad al comienzo de los síntomas fue 3 meses y cuando se hizo el diagnóstico, fue 6 meses. La presentación clínica más frecuente fue taquipnea, retracción costal e hipoxemia. La tomografía computada de tórax mostró opacidades centrales en vidrio esmerilado y atrapamiento aéreo. Las pruebas de función pulmonar en el niño mostraron un patrón obstructivo en 15 casos. La mayoría de los pacientes (n: 15) requirieron tratamiento domiciliario con oxígeno por 17 meses (rango intercuartílico 12-25). En 17 de ellos, la taquipnea y la hipoxemia se resolvieron espontáneamente entre el segundo y el tercer año de vida.

Conclusiones: En esta cohorte, los primeros síntomas aparecieron durante los primeros meses de vida. La clínica característica, los hallazgos funcionales y en la tomografía computada, permitieron hacer el diagnóstico sin necesidad de realizar una biopsia pulmonar. Aunque la mayoría de los pacientes necesitaron tratamiento domiciliario con oxígeno, la evolución fue favorable.

COMENTARIO

Las enfermedades del intersticio pulmonar en los niños constituyen un grupo de alteraciones heterogéneas crónicas que se manifiestan generalmente

por debajo de los 2 años de edad, y que pueden incluir anomalías del crecimiento y desarrollo pulmonar, trastornos inmunológicos y alteraciones genéticas del surfactante entre otras. Son completamente diferentes a las enfermedades intersticiales de los adultos y la Sociedad Americana del Tórax ha creado una red llamada chILD (childhood interstitial lung disease) que se ha dedicado desde hace años al desarrollo de guías sobre la clasificación, evaluación, seguimiento y tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial difusa en niños.

Generalmente todas se manifiestan por taquipnea de rango variable, que suele acompañarse de hipoxemia, y pueden coexistir retracciones costales y retraso de crecimiento. Suelen presentar diferentes características en las imágenes que en algunos casos pueden orientar al diagnóstico (atrapamiento aéreo, opacidades en vidrio esmerilado, patrón en empedrado, quistes aéreos, etc.).

La evolución puede ser variable de acuerdo a la etiología. El diagnóstico se efectúa especialmente en base a imágenes, estudio genético de secuenciación y biopsia pulmonar. Al tratarse de patología poco frecuente, estos procedimientos sólo deben realizarse en centros que cuenten con personal experimentado y equipamiento adecuado para realizar e interpretar correctamente el método y lograr el mejor rendimiento.

En el presente trabajo, Balinotti y col., presentan la descripción, diagnóstico y características clínicas de una serie de pacientes, recolectados en una base de datos durante varios años, con hiperplasia de células neuroendócrinas, una de las enfermedades que se encuentran dentro del complejo de enfermedades intersticiales en la infancia. Refieren la evolución de los pacientes, benigna en todos los casos, y describen tanto las manifestaciones clínicas como el patrón hallado en las tomografías y también las características funcionales. Es de destacar que la evaluación multidisciplinaria en un Centro con experiencia y equipamiento adecuado permitió hacer un diagnóstico presuntivo de alta probabilidad y evitar la utilización de técnicas invasivas como la biopsia pulmonar.

Dr. Santiago M. Vidaurreta
Médico Neumólogo Pediatra
Hospital Universitario CEMIC.

REFERENCIAS

- Noguee LM, Ryan RM. Genetic testing for neonatal respiratory disease. *Children* (Basel). 2021;8(3):216.
 - Comité Nacional de Neumonología. Enfermedades del intersticio pulmonar en niños menores de 2 años. Clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117 Supl 2:S120-S134.
 - Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(3):376-94.
 - Balinotti JE, Maffey A, Colom A, Roldán O, et al. Clinical, functional and computed tomography findings in a cohort of patients with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(6):1681-6.
-
- JAMA. 2020;324(11):1105-1107. doi:10.1001/JAMA.2020.10658.
-
- ### Políticas entre los pediatras de EE. UU. para no atender pacientes que retrasan o rechazan la vacunación
- Policies among US pediatricians for dismissing patients for delaying or refusing vaccination
O'Leary ST, Cataldi JR, Lindley MC, Beaty BL, et al.
-
- ## RESUMEN
- El objetivo fue conocer las políticas de los pediatras de EE. UU., sobre no atender niños cuyos padres rechazan la vacunación. Se realizó una encuesta entre abril y julio de 2019 entre pediatras miembros de la Academia Americana de Pediatría de diferentes regiones, lugares y condiciones de trabajo. Respondieron 303 / 448 (68 %) de los invitados. En el 51 % de los casos, la política de no atención era de la institución y en 37 %, de los pediatras mismos. Entre los pediatras (154) que rechazaban la atención de esos casos, el 18 % informó que los padres con frecuencia cambian de opinión cuando se les presenta la política de no atención, el 48 % solo a veces cambia de actitud, el 29 %, raramente y el 5 %, no lo hace nunca. Las políticas de rechazo de la atención son más frecuentes en la práctica privada que en las instituciones públicas. Se desconoce si estas prácticas pueden modificar la actitud de los padres o, por el contrario, disminuir el acceso a la atención o erosionar la confianza en los médicos.

COMENTARIO

Los autores de este trabajo evaluaron las políticas de consultorio privado o institucional de los pediatras en Estados Unidos y sus lineamientos para no atender a familias que se niegan a vacunar a sus hijos o demoran la vacunación. Contestaron la encuesta un

68 % del total de profesionales invitados a participar, de los cuales el 51 % de los pediatras aseguraron que contaban con una política para dejar de atender familias que rechazan la vacunación con algunos atenuantes para quienes solicitaron aplazar el esquema.

Más allá de los resultados obtenidos en este estudio sobre políticas institucionales en los diferentes tipos de consultorios, el trabajo indirectamente nos demuestra que no podemos dejar de estar involucrados en las acciones tanto para que se cumpla la ley, como para promover la confianza en las vacunas. Si bien no existe registro sistematizado que dé cuenta de normativas de consultorios similares a las observadas en la publicación, impresiona que existen escasas iniciativas institucionales que cuenten con lineamientos escritos sobre cómo proceder en casos de reticencia o acciones antivacunas en Argentina.

El desarrollo de normativas sobre el rechazo a la vacunación no necesariamente implica que la ley tenga resultados favorables sobre la misma, como ya describió Bruce Gelling del Instituto Sabin. Gelling demuestra que muchos países a pesar de implementar legislaciones exigentes para las personas que no se vacunan, no necesariamente estas legislaciones impactan favorablemente en la adherencia a la vacunación.¹

En Argentina, la ley 27491 exige que docentes, profesionales de la salud y/o todo agente o funcionario público que tuviere conocimiento del incumplimiento de la vacunación obligatoria, deberá comunicarlo ante la autoridad competente.²

Definitivamente más allá del marco legislativo de la ley de vacunas, los pediatras tenemos un rol fundamental para aumentar la confianza en las vacunas. La escucha activa, la empatía y acuerdos sobre riesgos y beneficios de la vacunación, logran que la mayoría de las familias con reticencia terminen vacunando a sus hijos.³

Dr. Norberto Giglio Msc
Epidemiología,

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

REFERENCIAS

1. Sabin Vaccine Institute. Legislative approaches to immunization across the European Region. [Consulta: 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.sabin.org/updates/resources/legislative-approaches-immunization-across-european-region>
2. Ley 27491. Control de enfermedades prevenibles por vacunación. Buenos Aires, Argentina, 4 de enero de 2019. [Consulta: 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-27491-318455/texto>
3. Wheeler M, Bottenheim AM. Parental vaccine concerns, information source, and choice of alternative immunization schedules. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(8):1782-9.

N ENGL J MED. 2020 JUL 30;383(5):426-439.

Vacunación contra el virus sincicial respiratorio durante el embarazo y sus efectos en los niños

Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants

Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, et al.

RESUMEN

Introducción: El virus sincicial respiratorio (VSR) es la causa dominante de infecciones graves del tracto respiratorio inferior en los niños, con los casos más graves concentrados entre los más pequeños.

Métodos: Se incluyeron mujeres embarazadas con 28 a 36 semanas de gestación con fecha probable de parto cercana al comienzo de la estación del VSR; se las aleatorizó en una relación aproximada 2:1 a recibir una dosis intramuscular de vacuna con nanopartículas de proteína F del VSR o placebo. Los niños fueron seguidos durante 180 días para evaluar aspectos relacionados con infección del tracto respiratorio inferior, y, durante 364 días, para evaluar seguridad. La principal variable de resultado fue infección del tracto respiratorio inferior asociada a VSR, médicamente significativa, hasta los 90 días de vida; el análisis primario de la eficacia de la vacuna se realizó por protocolo en la población del estudio (criterios pre-establecidos de éxito, banda inferior del IC 97,52 % \geq 30 %).

Resultados: Fueron aleatorizadas 4636 mujeres y hubo 4579 nacidos vivos. Durante los primeros 90 días de vida, el porcentaje de niños con infección del tracto respiratorio inferior, médicamente significativa, asociada a VSR, fue del 1,5 % en el grupo vacunado y del 2,4 % en el grupo placebo (eficacia de la vacuna 39,4 %; IC97,52%: -1,0 a 63,7; IC95%: 5,3 a 61,2). Los porcentajes correspondientes de infecciones con hipoxemia grave fueron del 0,5 % y 1,0 % (eficacia de la vacuna 48,3 %; IC95 %: -8,2 a 75,3) y los porcentajes de hospitalización fueron 2,1 % y 3,7 % (eficacia de la vacuna 44,4 %; IC95 % 19,6 a 61,5). Las reacciones locales en el sitio de la inyección entre las mujeres fueron más comunes con la vacuna que con el placebo (40,7 % vs. 9,9 %)

pero los porcentajes de participantes que tuvieron otros efectos adversos fueron similares en ambos grupos.

Conclusiones: La vacunación con nanopartículas de proteína F del VSR en mujeres embarazadas no reunió los criterios pre-establecidos de éxito para eficacia contra la infección del tracto respiratorio inferior, médicamente significativa, relacionada con el VSR hasta los 90 días de vida. La sugerencia de un beneficio posible con respecto a otros eventos de la enfermedad respiratoria asociada al VSR en los niños, merece futuros estudios.

COMENTARIO

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) persisten como una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en los países en vías de desarrollo, siendo uno de los principales problemas de la salud pública. En los menores de 5 años y principalmente en los lactantes, la bronquiolitis y la neumonía son los cuadros clínicos de infección respiratoria aguda baja (IRAB) más frecuentemente detectados. La etiología viral se presenta como la causa más prevalente, mientras que Streptococcus pneumoniae y Haemophilus influenzae tipo b presentan una menor incidencia en este grupo etario.

Entre los patógenos virales más frecuentemente asociados a las IRAB se encuentran el virus sincicial respiratorio humano (VSR), los virus de parainfluenza humano tipo 1, 2 y 3 (HPIV1-3), adenovirus humano (HAdV), virus de influenza A y B (FluA y FluB), metapneumovirus humano (HMPV), coronavirus humano (HCoV), enterovirus (EV) y rinovirus (RV). El VSR es la principal causa de IRAB en lactantes; se estimó que este virus es responsable de un tercio de las muertes en el primer año de vida.

Se transmite por contacto directo e indirecto con secreciones nasales u orales. Estudios recientes han demostrado que los niños son los mayores responsables de la transmisión porque presentan las cargas virales más altas y precisamente este dato fue el que hizo erróneamente considerar a los niños hipercontagadores al comienzo de la pandemia por SARS-CoV-2.

La pandemia por COVID-19 tuvo un impacto marcado sobre la circulación de los virus respiratorios a nivel global.

En el hemisferio sur la pandemia comenzó cuando se esperaba el inicio de la temporada de IF y VSR. En Oceanía ha sido notable la casi ausencia de estos virus durante la última temporada invernal; así también lo muestran los datos de vigilancia de Australia y Nueva Zelanda, con niveles históricamente bajos de

influenza. Los investigadores australianos encontraron reducciones del 98 % y el 99,4 % en las detecciones de VSR e influenza respectivamente en niños de Australia Occidental durante el invierno de 2020, que se mantuvo a pesar de la reapertura de las escuelas. En América del Sur la actividad de los virus respiratorios también fue baja a excepción del SARS-CoV-2 que en todos los países de la región se mantuvo en niveles elevados.

Los casos de hospitalizaciones por IRAB durante el año pandémico sufrieron una reducción dramática, probablemente como consecuencia del aislamiento social obligatorio y otras medidas de prevención instauradas en la sociedad. Se observaron ausencia de la circulación habitual de todos los virus respiratorios estacionales entre ellos el VSR. Pero posiblemente este año 2021 con otra situación epidemiológica y otras restricciones, se dará un comportamiento diferente, con mayor circulación.

Será fundamental mantener una vigilancia epidemiológica activa para detectar precozmente los cambios esperables en el comportamiento de estos agentes en las próximas temporadas. En este contexto es fundamental la búsqueda de una vacuna contra el VSR.

Este artículo es un paso más hacia la búsqueda de una vacuna... en el mismo se incluyeron un total de 4636 mujeres en forma aleatorizada y hubo 4579 nacidos vivos.

Durante los primeros 90 días de vida, el porcentaje de lactantes con infección del tracto respiratorio inferior médicamente significativa asociada al VSR fue del 1,5 % en el grupo de la vacuna y del 2,4 % en el grupo de placebo (eficacia de la vacuna, 39,4 %; IC del 97,52 %, -1,0 a 63,7; IC del 95 %, 5,3 a 61,2). El porcentaje de infección en lactantes con infección del tracto respiratorio inferior con hipoxemia grave fue del 0,5 % y 1,0 % (eficacia de la vacuna, 48,3 %; IC del 95 %, -8,2 a 75,3), y los porcentajes de hospitalización por infección del tracto respiratorio inferior asociada al VSR fueron del 2,1 % y 3,7 % (eficacia, 44,4 %; IC del 95 %, 19,6 a 61,5).

Los autores concluyen que la vacunación con nanopartículas de proteína F del VSR en mujeres embarazadas no cumplió con el criterio pre-especificado de eficacia contra la infección del tracto respiratorio inferior médicamente significativa asociada al VSR en lactantes de hasta 90 días de vida. La sugerencia de un posible beneficio con respecto a otros eventos de punto final que involucran enfermedad respiratoria asociada al VSR en bebés merece un estudio adicional.

La primera estrategia de vacunación contra el VSR fue evaluada en bebés y niños pequeños en la década

del '60 y se denominó FI-RSV. Consistía en un virus completo cultivado en tejidos, inactivado con formalina, con alumbre como adyuvante que se administraba por vía intramuscular. Esta vacuna no solo fue poco protectora, sino que predispuso a los niños vacunados a desarrollar una enfermedad exacerbada tras la infección posterior al ser expuestos en forma natural al VSR. Como legado de la mala experiencia con la vacuna FI-RSV quedó la preocupación de que cualquier estrategia podría exacerbar la infección natural. Por ese motivo se detuvieron todos los proyectos destinados al desarrollo de vacunas contra el VSR durante más de 40 años, especialmente para la población pediátrica, hasta tanto no se explicara qué era lo que había sucedido con las mismas. Sin embargo, hay algunas observaciones de esa experiencia que se han tenido en cuenta a lo largo de los años: los niños mayores no experimentaron la enfermedad exacerbada cuando fueron inmunizados con FI-RSV, lo que sugería que la infección previa establecería un patrón de respuesta inmune segura.

Las distintas estrategias de inmunización actuales se basan en:

- a. Vacunas a virus atenuados/quiméricos: son administradas por vía intranasal para replicar en el tracto respiratorio superior incluso en presencia de anticuerpos maternos y así estimular la inmunidad de mucosas, que es importante para impedir la replicación del VSR.
- b. Vacunas a subunidad: incluyen proteína F completa en sus estados pre y post fusión en formulaciones con y sin adyuvantes. Están dirigidas a las poblaciones ancianas para prevenir enfermedades graves y a las mujeres embarazadas para estimular la inmunidad preexistente a fin de aumentar la transferencia transplacentaria de anticuerpos específicos del VSR a los lactantes.
- c. Vacunas basadas en partículas: incluyen las VLP (del inglés virus like particles, partículas similares a virus), virosomas y nanopartículas. Si bien estas vacunas están dirigidas a proteger ancianos, niños y embarazadas, la estrategia de inmunización materna basada en nanopartículas, es la única que se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase 3 y son los datos presentados en el presente comentario.
- d. Vacunas basadas en vectores: incluyen vectores replicativos de alfavirus, adenovirus y virus vaccinia Ankara modificado (MVA) que codifican para los antígenos de superficie del VSR. Estos vectores están dirigidos a poblaciones pediátricas y ancianos.
- e. Vacunas basadas en ácidos nucleicos: utilizan ADN plasmídico o ARN mensajero que codifican para

antígenos de superficie de VSR y están dirigidas a proteger a las poblaciones tanto pediátricas como ancianas.

La necesidad clínica aún no satisfecha de poder prevenir la enfermedad grave por VSR ha sido reconocida globalmente por investigadores, fundaciones y la industria farmacéutica. Estos factores han acelerado el desarrollo de vacunas contra el VSR a un ritmo sin precedentes, y ésta es una buena noticia. En este sentido, la OMS ha designado el desarrollo de la vacuna para el VSR como una prioridad, y estima que la misma estará disponible comercialmente en los próximos años. Por otra parte, toda la experiencia acumulada con las vacunas COVID-19 servirá a estos objetivos acelerando los tiempos.

Dra. Ángela Gentile

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

REFERENCIAS

1. Nair H, Simoes EA, Rudan I, Gessner BD, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013;381(9875):1380-90.
2. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: An updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379(9832):2151-61.
3. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(5):355-68.
4. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Nuevo Coronavirus 2019. Informes especiales: Niñez, Adolescencia y COVID-19 / 20-04-2021 - SE15. [Consulta: 30 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/sala-de-situacion/informes-especiales>
5. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Integrado de Vigilancia N519 SE43. [Consulta: 5 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n519-se43-07122020>
6. Gentile A, Lucion MF, Juárez M del V, Areso MS, et al. Burden of respiratory syncytial virus disease and mortality risk factors in Argentina: 18 years of active surveillance in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(6):589-94.
7. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, et al. The impact of COVID-19 public health measures on detections of influenza and respiratory syncytial virus in children during the 2020 Australian winter. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1475.

Archivos hace 75 años

Hospital Pirovano. Servicio de Clínica Infantil (Sala VII)

MENINGITIS NEUMOCOCCICA CURADA: ASOCIACION DE PENICILINA Y SULFAMIDAS, ESTERILIDAD DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO, (CULTIVOS), A LAS 24 HORAS *

POR EL

PROF. DR. JOSE MARIA MACERA y DR. EDUARDO F. CRISCUOLO

Enrique M. I., edad, 3 años; nacionalidad, argentino; sala 7; cama 8.
Fecha de entrada: 20 de mayo de 1946.

Antecedentes hereditarios: Padres sanos, en la actualidad no acusan enfermedad alguna. Madre: un aborto espontáneo, a posteriori del nacimiento del niño historiado.

Antecedentes personales: Nacido a término, embarazo y parto normal, alimentación materna exclusiva en los primeros meses; luego alimentación mixta y artificial enseguida; ningún trastorno en el cambio de alimentación. No padeció de enfermedades infectocontagiosas, conviven en la misma casa niños con estados gripales.

Antecedentes de la enfermedad actual: Desde hace tres días, que comienza la enfermedad con fiebre alta, vómitos frecuentes, cefaleas intensas, contractura muscular, adopta posición en gatillo de fusil y aparece estrabismo convergente.

Es visto en el Dispensario de Lactantes de Martínez, donde al observarse dicho cuadro meníngeo se aconseja trasladarlo a esta capital, siendo examinado en este hospital e internado en el Servicio de Clínica Infantil (Sala 7).

Debido a su estado meníngeo se efectúa una punción lumbar, que da salida a un líquido ligeramente hipertenso, de aspecto lechoso, opalescente; se extraen 20 cm³. De acuerdo al resultado del examen citológico, químico y bacteriológico, se ordena medicación sulfamídica (sulfatiazol 1 g. de entrada, y 0,50 g. cada 4 horas), total 4 gramos en las primeras 24 horas. Penicilina 10.000 unidades intramuscular, cada 3 horas. Total: 80.000 unidades en 24 horas.

Estado actual: Niño en mal estado general, y regular de nutrición; fiebre elevada 39°5, frecuencia de pulso 140 pulsaciones por minuto, con cuadro meningítico; decúbito dorsolateral en posición de gatillo de fusil, contractura muscular, rigidez de nuca, Kernig y Brucinsky positivo, opistótono franco, hiperreflexia, cefaleas intensas, quejido meníngeo, vómitos, sensorio perturbado, estrabismo convergente, resto del somatismo normal.

Evolución: Mayo 21: Cuadro meníngeo sin modificaciones. Fiebre: 37°5. Pulso: 100 pulsaciones por minuto. Segunda punción lumbar: extracción de líquido, 10 cm³. Caracteres: opalescente, ligeramente turbio, tenso; cuyo examen figura en el cuadro adjunto.

* Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría en la sesión del 23 de julio de 1946.

Fecha	Aspecto del líquido céfalorraquídeo	Número de elementos por mm ³	Examen bacteriológico	Cultivos
Mayo 20 ...	Francamente turbio	28.000	Solamente neumococos abundantes	Positivo, Neumococo
Mayo 21 ...	Regularmente turb.	30.000	Estéril	Estéril
Mayo 22 ...	Blanquecino Ligeramente turbio	34.000	•	•
Mayo 23 ...	Débilmente turbio	2.800	•	•
Mayo 24 ...	Ligeramente turbio	2.400	•	•
Mayo 25 ...	Ligeramente turbio	12	•	•
Mayo 26 ...	Ligeramente turbio y rojizo	—	—	—
Mayo 27 ...	Ligeramente turbio	9.80	Estéril	Estéril
Mayo 28 (1) Mayo 29 ...	Ligeramente turbio	35.20	•	•
Mayo 30 ...	—	—	—	—
Mayo 31 ...	Ligeramente turbio	10.20	Estéril	Estéril
Junio 1 ...	Ligeramente turbio, incolore	6	•	•
Junio 2 ...	—	—	—	—
Junio 3 ...	—	—	—	—
Junio 4 ...	—	—	—	—
Junio 5 ...	—	—	—	—
Junio 6 ...	Límpido	—	Estéril	Estéril

Penicilina unidades por kg. de peso	Penicilina Unidades totales		Examen citológico	Examen químico (albúmina)	Sulfatiazol	
	I. R.	I. M.			Tot.	Kg. peso
M. . . 6.296	—	80.000	Linfocitos .. 2 % Polinucleares 98 %	3 g.	4 g.	0.31
R. . . 1.574	20.000	160.000	Linfocitos .. 3 % Polinucleares 97 %	4.50 g.	3 g.	0.23
M. . . 12.598						
Total	14.172					
R. . . 1.574	20.000	80.000	Linfocitos .. 3 % Polinucleares 97 %	2 g.	3 g.	0.23
M. . . 6.296						
Total	7.870					
R. . . 787	10.000	80.000	—	1.50 g.	3 g.	0.23
M. . . 6.296						
Total	7.083					
R. . . 787	10.000	80.000	Linfocitos . 4 % Polinucleares 96 %	0.40 g.	3 g.	0.23
M. . . 6.296						
Total	7.083					
R. . . 787	10.000	80.000	—	—	3 g.	0.23
M. . . 6.296						
Total	7.083					
R. . . 787	10.000	80.000	—	—	3 g.	0.23
M. . . 6.296						
Total	7.083					
R. . . 787	10.000	80.000	—	0.30 g.	3 g.	0.23
M. . . 6.296						
Total	7.083					
M. . . 6.296	— (1)	80.000	Linfocitos .. 8 % Polinucleares 92 %	0.47 g.	3 g.	0.23
Igual día 27	10.000	80.000				
M. . . 6.296	—	80.000	—	—	3 g.	0.23
Igual día 27	10.000	80.000	Linfocitos .. 24 % Polinucleares 76 %	0.38 g.	3 g.	0.23
M. . . 6.296	—	80.000	Linfocitos .. 85 % Polinucleares 15 %	0.44 g.	3 g.	0.23
M. . . 6.296	—	80.000	—	—	3 g.	0.23
M. . . 6.296	—	80.000	—	—	3 g.	0.23
M. . . 6.296	—	80.000	—	—	3 g.	0.23
M. . . 6.296	—	80.000	—	—	3 g.	0.23
M. . . 3.935	—	50.000	—	—	3 g.	0.28
	110.000	1.490.000			52 g.	en tot.
	Total: 1 600.000					

Se continúa con la medicación indicada: (penicilina y sulfatiazol). Ver cuadro.

Mayo 22: Fiebre, 37°5. Pulso: 100 pulsaciones por minuto; ligera mejoría general, continúa con la misma sintomatología anterior, pero atenuada; se sigue con la medicación de penicilina y sulfatiazol. Ver cuadro.

Mayo 23: Muy mejorado; persiste rigidez de nuca, sensorio continúa perturbado. Fiebre: 37°2. Pulso: desciende a 90 pulsaciones por minuto; se punza y se extrae líquido céfalorraquídeo turbio. Resultado: ver cuadro.

Mayo 24: Sin mayores modificaciones. Fiebre: 37°; pulso, 86 pulsaciones por minuto; desaparecen los vómitos; sensorio normal, persiste rigidez de nuca y Kernig positivo. (Ver cuadro en lo que respecta al líquido céfalorraquídeo y tratamiento).

Mayo 25: Elevación de temperatura a 38°6; pulso, 125 pulsaciones por minuto, nuevamente aparece ligera perturbación del sensorio; se acentúa la rigidez de nuca, persiste el Kernig, sin vómitos. Punción lumbar: se extraen 10 cm.³. (Condiciones del líquido y tratamiento, ver cuadro).

Mayo 26: Persiste el cuadro clínico del día 25; la fiebre es de 38°6. Pulso: 120 pulsaciones por minuto, sin vómitos, fondo de ojo: normal. Punción y tratamiento, ver cuadro.

Mayo 27: Fiebre: 37°2; pulso, 90 pulsaciones por minuto; sensorio: normal, desaparece el Kernig y rigidez de nuca (punción). Ver cuadro.

Mayo 28: Sigue bien, no se punza; tratamiento: ver cuadro. Orina: Normal.

Mayo 29 al 31: Siguió bien, sin manifestaciones clínicas ostensibles del sistema nervioso; ligero estado febril, de 37°7 desciende a 37°. (Ver cuadro respecto al líquido céfalorraquídeo y tratamiento).

Junio 1° al 10: Con fecha 10 de junio se le da de alta, curado. (Ver cuadro respecto a la punción última efectuada el día 6 de junio).

Junio 24: Concorre el enfermo a nuestro pedido, constatándose que sigue en perfectas condiciones de salud.

Multiple-organ failure and non-COVID-19 coronavirus infection

Dear editor, we would like to share ideas on "Multiple-organ failure as a result of non-COVID-19 coronavirus infection".¹ López Álvarez et al. presented a case caused by an alpha coronavirus (CoV-NL63) and noted for the similarity to the problem seen in SARS-CoV-2 infection.¹ Indeed, many viruses including coronavirus might cause multiple-organ failure. In tropical country, another possible cause of multiple-organ failure is dengue.² Dual infection between dengue and coronavirus infection is possible.³ For a case with an uncommon multiple-organ failure, it is necessary to have an extensive laboratory investigation to rule out any other possible causes.

Rujittika Mungmunpantipantip¹
Viroj Wiwanitkit²

1. Private Academic Consultant.
2. Honorary professor, Dr. DY Patil University, Pune, India.

Correspondence:

Rujittika Mungmunpantipantip: rujittika@gmail.com

REFERENCES

1. 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):e252-5.
2. Somasetia DH, Malahayati TT, Andriyani FM, Setiabudi D, Nataprawira HM. A fatal course of multiple inflammatory syndrome in children coinfection with dengue. A case report from Indonesia. *IDCases*. 2020;22:e01002.
3. Kazi MA, Ghosh S, Roychowdhury S, Giri PP, Sarkar M. A Case Study of Dual Infection of Dengue and COVID-19: Presenting as Multiorgan Dysfunction in an Infant. *J Trop Pediatr*. 2021;67(1):fmaa080.

Dear Professors:

First of all, thank for the attention given to the paper: "Multiple-organ failure and non-COVID-19 coronavirus infection" published as an exceptional clinical case in pediatric patients.

Multi-organ failure in pediatric patients can be related to multiple causes and infectious processes or septic conditions are one of the most frequent.

In the clinical case presented, the only positive isolation was the PCR for coronavirus (CoV-NL63) in a respiratory sample.¹

It is true that multi-organ failure associated with dengue infection may resemble the clinical

findings presented. However, in Spain, the incidence of dengue is residual, until 2018, only imported cases of dengue had been detected, mainly from Latin America and Asia-Pacific. In 2018, autochthonous cases of dengue were reported for the first time in Spain (6 cases in total).^{2,3}

The focus of the clinical case presented was oriented to the coronavirus infection, since in the face of the current pandemic we are reporting very serious clinical pictures due to SARS-CoV-2 and given its temporal proximity we consider the publication of a coronavirus infection (CoV-NL63)⁴ similar to that of the current pandemic.

Hoping to have attended to your considerations greets you in advance.

José M. López Álvarez M.D.

Unit of Paediatric Intensive Medicine.

Mother and Child

University Hospital of the Canary Islands. Spain.

Faculty of Health Sciences.

Fernando Pessoa-Canarias University. Spain.

REFERENCIAS

1. 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
2. Aranda C, Martínez MJ, Montalvo T, Eritja R, et al. Arbovirus surveillance: first dengue virus detection in local *Aedes albopictus* mosquitoes in Europe, Catalonia, Spain, 2015. *Euro Surveill*. 2018;23(47): 1700837.
3. España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Primeros casos de dengue autóctono en España. Actualización de la evaluación rápida de riesgos, noviembre de 2018. [Accessed on: June 1, 2021]. Available at: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/ERR_Dengue_autoctono_Espana.pdf
4. Park DE, Higdon MM, Proserpi C, Baggett HC, et al. Upper Respiratory Tract Co-detection of Human Endemic Coronaviruses and High-density Pneumococcus Associated With Increased Severity Among HIV-Uninfected Children Under 5 Years Old in the PERCH Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(6):503-12.

Tiempos de pandemia

Sr. Editor:

La pandemia que el mundo atraviesa hace ya más de un año, ha sido motivo de cambios evidentes en las personas, en el medio ambiente, en la sociedad, desde todos los puntos de vista. Al decir esto, en relación a las personas, me refiero a diversas manifestaciones que se han presentado tanto a nivel físico como emocional. Me interesa en este escrito resaltar el impacto que la pandemia y el aislamiento tuvo y tiene sobre algunos

aspectos: los hábitos representados y adquiridos por el empuje pulsional, el tiempo y el espacio.

Algo se tornó evidente en forma llamativa y es la diferencia tajante en la percepción de los espacios: interior y exterior. Este último comenzó a ser percibido como peligroso, amenazante y a generar angustia. Sumado a esto la presencia allí de otros/as de quienes tuvimos que empezar a distanciarnos físicamente para evitar contagios, empujándonos a permanecer aislados en las casas.

Del otro lado, el interior de los hogares, sentido como protector, seguro, también fue y es motivo de gran cantidad de situaciones que comenzaron a evidenciarse en épocas de cuarentena. Y en medio de estos escenarios, la presencia de los/as niños/as, en sus distintas etapas de desarrollo, inevitablemente afectados por esta realidad.

Sabemos que el ser humano es un ser pulsional, motorizado por sus pulsiones a las que a su vez necesita dominar y moderar. Así en los distintos momentos de la vida siempre una pulsión predomina sobre otras (en los primeros meses la pulsión oral, luego será la anal alrededor de la época del control de esfínteres, la genital ante el descubrimiento de la diferencia sexual anatómica).

La cuarentena, en sus épocas más estrictas, en las cuales los únicos comercios habilitados para la venta eran los de productos alimenticios, favoreció a la exaltación y predominio de la pulsión oral. Comprar materia prima alimenticia para elaborar comidas caseras, realizar cursos de repostería o cocina gourmet, para luego disfrutar de sus productos finales fue la constante en la mayoría de los hogares. Y como ocurre con todo exceso pulsional, surgieron sus consecuencias: ansiedades orales, trastornos alimenticios, sobrepeso y obesidad. Los/as niños/as también se vieron involucrados en esto.

Otro aspecto afectado por el aislamiento y la cuarentena fue el factor tiempo. En el seno de las familias desaparecieron las rutinas laborales, escolares, de actividades extras, etc. Desapareció ese ordenamiento necesario para la vida, con discontinuidades a lo largo del día, quedando en su lugar una continuidad temporal, una distorsión de los momentos de trabajo, esparcimiento y alimentación. También fue afectado el tiempo del sueño, muchas veces invirtiéndose en sentido contrario a lo que rige nuestro ritmo biológico, sueño diurno y vigilia nocturna, tan evidente entre las/los adolescentes en especial, quienes encontraron en la modificación de este hábito, la

manera de escapar de la mirada constante sobre ellos de sus madres y padres, creando un exterior en ese interior hogareño.

En el caso de los más pequeños lo apreciamos en la construcción de "casitas, cuevas, escondites" de los más diversos estilos, lugares donde ocultarse y encontrar privacidad, sin ser alcanzados por la mirada parental.

La convivencia durante las 24 horas del día de todos los miembros de la familia, fue motivo de aparición de múltiples situaciones, beneficiosas algunas, como más tiempos compartidos en familia, más involucrarse en la ayuda ante problemas de aprendizaje; pero también algunas preocupantes, como enfrentamientos o discusiones parentales, hasta casos de abusos de distintos tipos. Apreciamos en algunas familias, la necesidad de ofrecer a los hijos/as múltiples actividades, a fin de llenar la mayor cantidad de tiempo diario, y evitar el aburrimiento, sin comprender en muchos casos la exigencia y el exceso que esto llevaba implícito.

Con respecto al espacio, la percepción del mismo es diferente en las distintas edades infantiles. El recién nacido no tiene espacio propio, sino que el mismo es compartido cuerpo a cuerpo con su madre. Lentamente y con la adquisición de habilidades, ante el logro del desplazamiento, comenzará la etapa de exploración, primero de su propio cuerpo, y luego del entorno más cercano, para continuar ampliando este espacio ante la posibilidad del gateo y la marcha.

Lo anterior implica que, la situación de aislamiento no sea vivida de igual forma en lo relativo al espacio, por todos/as los niños/as dependiendo de su edad. Las características del hogar, el espacio disponible y compartido con todos los integrantes de la familia, resulta ser un factor posibilitador de movimiento y exploración, de despliegue de habilidades motrices, o todo lo contrario, en casos de espacios pequeños y familias numerosas.

Párrafo aparte merecen los/as púberes y adolescentes, etapa de la vida en la que, el reconocimiento del propio cuerpo ocurre en relación al cuerpo del otro. Aquellos primeros acercamientos, contactos corporales, caricias y besos, precursores de la práctica de una sexualidad plena, se encuentran dificultados, coartados por las medidas de seguridad para evitar los contagios. Así muchos cuadros se van manifestando, cambios de conducta, ansiedades, tristeza, nostalgia de aquel tiempo

que seguramente no volverá tal cual era, y el gran desafío de la adaptación a estas nuevas costumbres y rutinas.

¡Enorme trabajo para quienes trabajamos con familias!

Dra. Claudia Cristina Muenta
Centro de Salud y Atención Primaria
Municipalidad de Ezeiza
Provincia de Buenos Aires
claudiamuenta@yahoo.com.ar

Fe de erratas

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

Artículos seleccionados.

Arch Argent Pediatr. 2021;119(3):e275-e276.

En el comentario de la Clasificación de Adams para abuso sexual infantil 2018 que realizó la Dra. Cecilia Zunana, a quien le agradezco infinitamente la atención, se han deslizado algunos errores involuntarios de traducción, que modifican sustancialmente lo que al artículo original cita y puede inducir a cometer errores en un área tan sensible, como la investigación del abuso sexual infantil.

Les envío adjunto el comentario de los errores, para que se facilite su corrección.

1. Dice: *La mayoría de los niños abusados sexualmente no tienen signos de lesiones genitales o anales, especialmente cuando no son examinados en forma cuidadosa.*

Debe decir: *cuando no son examinados en el momento agudo, que significa que son examinados 3 o más días desde el episodio de abuso más reciente.*

2. Dice: *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).*

Debe decir: *Un estudio reciente informó que solo el 2,2 % (26/1160) de las niñas abusadas sexualmente no examinadas en el momento agudo tenían hallazgos físicos diagnósticos mientras que, en las examinadas en el momento agudo, la prevalencia de lesiones fue del 21,4 % (73/340).*

3. Dice en "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.*

El artículo original dice:

El Comité de Abuso y Negligencia Infantil de la Academia Estadounidense de Pediatría⁵ sugiere que las pruebas de ITS en niños prepúberes se consideren cuando:

- El niño ha experimentado penetración en la vagina o el ano.
- El niño ha sido abusado por un extraño.
- El niño ha sido abusado por un perpetrador conocido por ser infectado con una ITS o tiene un alto riesgo de infectarse (usuarios de drogas intravenosas, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, o personas con múltiples encuentros sexuales).
- El niño tiene un hermano u otro pariente en el hogar con una ITS.
- El niño vive en un área con una alta tasa de ITS en la comunidad.
- El niño tiene signos o síntomas de una ITS.
- El niño ya ha sido diagnosticado con una ITS.

4. Dice: *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

El artículo no menciona la palabra "labio" dice "posterior rim" que significa borde posterior.

1. *Variaciones normales en la apariencia del himen*

1. *Cualquier muesca o hendidura del himen (independientemente de la profundidad) por encima de la ubicación 3 y 9 en punto.*

Todas las muescas/hendiduras que no son profundas, como se definió anteriormente, se consideran variantes normales. Las muescas o hendiduras, de cualquier profundidad, por encima de las 3 y las 9 en punto, también se consideran variantes normales.

En el artículo también se menciona como muy importante que se deben usar varias posiciones de examen para confirmar un hallazgo, no una sola.

La tabla actualizada de 2018 simplifica la categorización de las muescas y aclara su importancia en función de la ubicación y la profundidad. No ha habido estudios recientes que hayan provocado estos cambios, pero la revisión de estudios anteriores y la encuesta de expertos que han contribuido a publicaciones anteriores de esta tabla han requerido una aclaración. Algunos

proveedores usan los términos “muesca” y “hendidura” indistintamente, mientras que otros prefieren “hendidura”, que podría considerarse un término más neutral. Las muescas/hendiduras son profundas, definidas como “casi hasta la base” del himen, o no profundas. Una muesca o hendidura es distinta de una sección transversal, que es un defecto en el borde posterior del himen que “se extiende hasta la base del himen o a través de él”.

El hallazgo de una muesca/hendidura profunda en el himen en, o por debajo de las 3 y las 9 en punto aparece en la lista “Sin consenso de expertos/resultados no concluyentes para el abuso” en la Tabla 1, porque este es un hallazgo raro que se ha informado en pocos pacientes prepúberes y púberes con historia de abuso o relaciones sexuales consentidas.

Sin embargo, los estudios actuales no muestran un patrón consistente de si las

laceraciones del himen curan como una sección transversal, una muesca profunda o un hallazgo inespecífico. Las hendiduras completas/secciones curadas por debajo de las 3 y las 9 en punto se consideran hallazgos residuales causados por un traumatismo y/o contacto sexual que son el resultado de laceraciones agudas del himen hacia o a través de la base del himen.

Aclaración:

Cleft o Notch: Muesca/hendidura/indentación; defectos del borde del orificio del himen que no llegan a la base del himen.

Transection: Laceración; defecto en el borde posterior del himen (debajo de horas 3-9) que llega a la base o borde de implantación.

Delfín Francisco Delgado

Medicina Legal - Investigación Forense
Fuerte General Roca - Río Negro - República Argentina

Consenso sobre la constancia de salud del niño y del adolescente para la realización de actividades físicas y/o deportivas. Actualización 2021

Consensus about Health constance for children and adolescents in order to develop phisical activities and sports. Update 2021

Dra. Patricia Jáuregui Leyes^a, Dra. Laura Gaete^a, Dr. M. Daniel Ponczosznik^a, Dra. Gladys Renzi^a, Dr. Amado Labriola^a, Dra. Nelly Testa^a, Dra. Ma. Elena Palla^a, Dr. Marcelo Blanco^a, Dra. Juliana Pochetti^a, Dra. Julieta Alfonso^b, Dr. Alfonso Cavalotti^b, Dra. Victoria Esper^b, Dra. Noemí G. D'Artagnan^c, Dra. Vanina Stier^c, Dra. Ma. Mercedes Sáenz Tejeira^d, Dra. Ma José Bosaleh^d, Dra. Myriam G. Prieto^e y Dra. Alicia Lukin^f

RESUMEN

Este documento es la actualización del consenso publicado por la Sociedad Argentina de Pediatría en 2014, para que ningún niño, niña y adolescente (NNA) del país quede excluido de su derecho a la salud y a la actividad física.

El control médico periódico y la educación física en el ámbito escolar son herramientas fundamentales para ejercer estos derechos. A raíz de la pandemia del coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés) disminuyó de manera notable la práctica deportiva.

Se formulan recomendaciones que sirvan de referencia a pediatras, integrantes de los equipos de salud, instituciones educativas y deportivas en los niveles local, regional y nacional para la elaboración de la constancia de salud de los NNA que participarán en actividades físicas y deportivas.

El pediatra evaluará al NNA sabiendo que para llevar una vida saludable éste debe realizar actividades físicas de moderada a vigorosa intensidad.

La Constancia de Salud implica una responsabilidad compartida entre el NNA y/o adulto responsable, el médico, los profesores de educación física y/o los entrenadores a cargo.

Palabras clave: actividad física, deportes, certificación, niño, COVID-19.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S212>

Cómo citar: Jáuregui Leyes P, Gaete L, Ponczosznik MD, Renzi G, et al. Consenso sobre la constancia de salud del niño y del adolescente para la realización de actividades físicas y/o deportivas. Actualización 2021. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):S212-S221.

Texto completo como Suplemento 5 de Archivos Argentinos de Pediatría, en formato electrónico, en su sitio web (véase sección "Suplementos")