



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

COVID-19: una prueba para la sociedad a nivel global

L. Arruquito

Comentarios

Los resultados de la atención de prematuros en las unidades de cuidado intensivo neonatal en América Latina

N. E. Vain

Uso de pantallas en niños: las familias necesitan encontrar el balance entre cantidad y calidad

P. Otero

Artículos originales

Mortalidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la Red Neonatal NEOCOSUR: causalidad y temporalidad

A. Toso, et al.

Efectividad de un programa de reducción de bacteriemias relacionadas con catéter venoso central en una unidad cardiovascular pediátrica

S. Ruvinsky, et al.

Prevalencia de compromiso renal en pacientes pediátricos internados con enfermedad por coronavirus 2019: estudio multicéntrico

S. M. Martin, et al.

Índice neutrófilos-linfocitos en el diagnóstico de apendicitis aguda. Una evaluación de su precisión diagnóstica

N. Esquivel-Esquivel, et al.

Concordancia entre métodos diagnósticos de infección por SARS-CoV-2 en niños asistidos en el departamento de urgencias de un hospital pediátrico

P. Stach, et al.

Comunicaciones breves

Aplicación del índice de mortalidad pediátrica 3 y evaluación de falla orgánica secuencial pediátrica en una unidad de cuidados intensivos en México

L. Camarena-Vielma, et al.

Comparación del test de antígeno y la reacción en cadena de polimerasa para SARS-CoV-2 en niños menores de 12 años

F. Capecce, et al.

Artículo especial

El uso de pantallas electrónicas en niños pequeños y de edad preescolar

S. V. García, et al.

Actualización

Trastornos funcionales gastrointestinales. Cómo tratar sin medicar

M. del C. Toca, et al.

Reportes de casos

Educación médica

Entrevistas virtuales para el ingreso a residencias de profesionales de la salud durante la pandemia por COVID-19

A. Eymann, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?

Presentación del nuevo caso clínico

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Segundo complejo tuberculoso cutáneo ganglionar: sobreinfección o reactivación de un complejo anterior?

P. de Elizalde, et al.

Libros

Del síntoma a la imagen

L. F. Gentile

Cartas al editor

SUPLEMENTO 3

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Guía para el diagnóstico, estudio y tratamiento de la infección urinaria: actualización 2022

F. Ramírez, et al.

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

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

Dr. Rodolfo Pablo Moreno

Vicepresidente 1°

Dr. Miguel Javier Indart De Arza

Vicepresidenta 2°

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Secretaria General

Dra. Verónica Sabina Giubergia

Prosecretaria General

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Tesorera

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

Secretario de

Educación Continua

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Secretario de

Actas y Reglamentos

Dr. Claudio Parisi

Secretaria de

Medios y Relaciones Comunitarias

Dra. Rosa Inés Pappolla

Secretario de

Relaciones Institucionales

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretario de Subcomisiones,

Comités y Grupos de Trabajo

Dr. Manuel Rocca Rivarola

Secretaria de

Regiones, Filiales y Delegaciones

Dra. Cristina Iris Gatica

Vocal 1°

Dr. Eduardo Federico Cáceres Collantes

Vocal 2°

Dr. José Dayer

Vocal 3°

Dra. Analía Arturi

Director del Consejo de Publicaciones y Biblioteca:

Dr. Fernando Ferrero

Editor

Dr. Fernando Ferrero

Editora Asociada

Dra. Norma E. Rossato

Editores Asistentes

Dra. Verónica Aguerre

Dra. Paula Domínguez

Dr. Pablo Durán

Dra. Hebe González Pena

Dr. Mariano Ibarra

Dr. Conrado Llapur

Dra. Paula Otero

Dra. Susana Rodríguez

Dra. María Elina Serra

Comité Editorial

Dr. Adolfo Aguirre Correa (Mendoza)

Dr. Luis Alberto Ahumada (Córdoba)

Dr. Ernesto Alda (Bahía Blanca, Buenos Aires)

Dr. Fernando Álvarez (Canadá)

Dr. Marcelo Boer (Bariloche, Río Negro)

Dra. Miriam Edith Bruno (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Raúl Bustos (Uruguay)

Dr. Dioclécio Campos Júnior (Brasil)

Dr. José A. Castro-Rodríguez (Chile)

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

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

Dr. Horacio Federico González (La Plata, Buenos Aires)

Dr. Pablo Justich (España)

Dra. Alicia Mistchenko (Ciudad de Buenos Aires)

Dra. Susan Niermeyer (EE. UU.)

Dr. Víctor Penchaszadeh (EE. UU.)

Dr. Alberto Roseto (Francia)

Dr. Máximo Vento (España)

Consejo Asesor

Dr. José María Ceriani Cernadas (Presidente)

Dr. Enrique Abeyá Gilardón

Dr. Ramón Exeni

Dr. Carlos Wahren

Secretaría: Cecilia Marcos y Analía Lorena Cerracchio

Corrección de estilo: Roxana Carbone

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: 8000 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): \$ 1600. Instituciones: \$ 5000.

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

Forma de pago:

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

Producción gráfica

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

ideografica1988@gmail.com

Editorial

- 290 COVID-19: una prueba para la sociedad a nivel global**
Lourdes Arruivito

Comentarios

- 292 Los resultados de la atención de prematuros en las unidades de cuidado intensivo neonatal en América Latina**
Néstor E. Vain
- 294 Uso de pantallas en niños: las familias necesitan encontrar el balance entre cantidad y calidad**
Paula Otero

Artículos originales

- 296 Mortalidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la Red Neonatal NEOCOSUR: causalidad y temporalidad**
Alberto Toso, Catalina Vaz Ferreira, Tamara Herrera, Luis Villarroel, Mariana Brusadin, María J. Escalante, Daniela Masoli, Ivonne D'Apremont, Gonzalo Mariani, José L. Tapia y la Red Neonatal NEOCOSUR
- 304 Efectividad de un programa de reducción de bacteriemias relacionadas con catéter venoso central en una unidad cardiovascular pediátrica**
Silvina Ruwinsky, Norma Aquino, Ana M. Lenz, Ricardo Magliola, Cristina Herrera, Lorena Schaigorodsky, Martín Roth, Rosa Bologna, María Althabe
- 310 Prevalencia de compromiso renal en pacientes pediátricos internados con enfermedad por coronavirus 2019: estudio multicéntrico**
Sandra M. Martín, Luciana Meni Battaglia, Jorge Ferraris, Flavia Ramírez, Paula Coccia, Laura García Chervo, Andrea Exeni, Laura Alconcher, Diego Ripeau, Fabio Machado, Juliana Blazquez, María P. Rígali, Débora Cisnero, Anabella Colazo, Paula Bresso, Luis Rodríguez, Jessica Geuna, Julieta Casim, Patricia Rivichini, Larisa Arrúa, Marta Adragna, Alejandro Balestracci
- 317 Índice neutrófilos-linfocitos en el diagnóstico de apendicitis aguda. Una evaluación de su precisión diagnóstica**
Nelly Esquivel-Esquivel, Gabriel Horta-Baas
- 325 Concordancia entre métodos diagnósticos de infección por SARS-CoV-2 en niños asistidos en el departamento de urgencias de un hospital pediátrico**
Patricia Stach, Ana M. Nieva, Alicia S. Mistchenko, Viviana A. Osta, Ezequiel Monteverde, Miriam Peralta, Mariana Nana, Andrea L. Borrego, María C. Álvarez, Jorge A. Fiorentino

Comunicaciones breves

- 332 Aplicación del índice de mortalidad pediátrica 3 y evaluación de falla orgánica secuencial pediátrica en una unidad de cuidados intensivos en México**
Liliana Camarena-Vielma, Juan C. Lona-Reyes, Martha S. Vázquez-Bojórquez, Ruth Y. Ramos-Gutiérrez, Marco E. Jiménez-Textcalpa, Fernando Alatorre-Rendón, Juan A. Gallegos-Marín
- 336 Comparación del test de antígeno y la reacción en cadena de polimerasa para SARS-CoV-2 en niños menores de 12 años**
Fabrina Capece, Vivian Bokser, Verónica Guedes, Verónica Paz, Luciana Montoto Piazza, Gretel Wenk, M. Cecilia Guglielmo, Valeria Aprea, M. Liliana Yazde Puleio

Artículo especial

- 340 El uso de pantallas electrónicas en niños pequeños y de edad preescolar**
Sandra V. García, Tatiana Dias de Carvalho

Actualización

- 346 Trastornos funcionales gastrointestinales. Cómo tratar sin medicar**
María del C. Toca, Silvina Balbarrey, Cinthia Bastianelli, Luciana Guzmán, Karina Leta

Reportes de casos

e207-e230

Educación médica

- 354 Entrevistas virtuales para el ingreso a residencias de profesionales de la salud durante la pandemia por COVID-19**
Alfredo Eymann, Roberta Ladenheim, Amanda R. Soto Pérez, Fabiana Reboiras, Clara Facioni, Eduardo Durante

¿Cuál es su diagnóstico?

- 359 Presentación del nuevo caso clínico**

Artículos seleccionados

e231 Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

- e235 Segundo complejo tuberculoso cutáneo ganglionar: sobreinfección o reactivación de un complejo anterior?**
Pedro de Elizalde, Aurelia E. Alonso, Ramiro C. Rodríguez

Libros

- 360 Del síntoma a la imagen**
Luis F. Gentile

Cartas al editor

e242 -e245

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

- S69 Guía para el diagnóstico, estudio y tratamiento de la infección urinaria: actualización 2022**
Flavia Ramírez, Andrea Exeni, Laura Alconcher, Paula Coccia, Laura García Chervo, Ángela Suárez, Sandra Martín, Alejandra Caminiti, Adriana Santiago

Editorial (full text in e-version)

290 COVID-19: a test for society at a worldwide level

Lourdes Arruivito

Comments (full text in e-version)

292 Healthcare outcomes of preterm infants in neonatal intensive care units in Latin America

Néstor E. Vain

294 Screen use among children: families should find a balance between quality and quantity

Paula Otero

Original articles (full text in e-version)

296 Mortality in very low birth weight (VLBW) infants in the South American NEOCOSUR Neonatal Network: timing and causes

Alberto Toso, Catalina Vaz Ferreira, Tamara Herrera, Luis Villarroel, Mariana Brusadin, María J. Escalante, Daniela Masoli, Ivonne D'Aprémont, Gonzalo Mariani, José L. Tapia and NEOCOSUR Neonatal Network

304 Effectiveness of a program for the reduction of central venous catheter-related bacteremias in a Pediatric Cardiovascular Unit

Silvina Ruwinsky, Norma Aquino, Ana M. Lenz, Ricardo Magliola, Cristina Herrera, Lorena Schaigorodsky, Martín Roth, Rosa Bologna, María Althabe

310 Prevalence of renal involvement among pediatric patients hospitalized due to coronavirus disease 2019: A multicenter study

Sandra M. Martin, Luciana Meni Battaglia, Jorge Ferraris, Flavia Ramírez, Paula Coccia, Laura García Chervo, Andrea Exeni, Laura Alconcher, Diego Ripeau, Fabio Machado, Juliana Blazquez, María P. Rígali, Débora Cisnero, Anabella Colazo, Paula Bresso, Luis Rodríguez, Jesica Geuna, Julieta Casim, Patricia Rivoichini, Larisa Arrúa, Marta Adragna, Alejandro Balestracci

317 Neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of acute appendicitis. Assessment of its diagnostic accuracy

Nelly Esquivel-Esquivel, Gabriel Horta-Baas

325 Agreement between diagnostic methods for SARS-CoV-2 infection in children seen at the Emergency Department of a children's hospital

Patricia Stach, Ana M. Nieva, Alicia S. Mistchenko, Viviana A. Osta, Ezequiel Monteverde, Miriam Peralta, Mariana Nana, Andrea L. Borrego, María C. Álvarez, Jorge A. Fiorentino

Brief reports (full text in e-version)

332 Implementation of the Pediatric Index of Mortality 3 and the pediatric Sequential Organ Failure Assessment in an intensive care unit in Mexico

Liliana Camarena-Vielma, Juan C. Lona-Reyes, Martha S. Vázquez-Bojórquez, Ruth Y. Ramos-Gutiérrez, Marco E. Jiménez-Texcalpa, Fernando Alatorre-Rendón, Juan A. Gallegos-Marín

336 Comparison of antigen test and polymerase chain reaction for SARS-CoV-2 in children younger than 12 years

Fabrina Capece, Vivian Bokser, Verónica Guedes, Verónica Paz, Luciana Montoto Piazza, Gretel Wenk, M. Cecilia Guglielmo, Valeria Aprea, M. Liliana Yazde Puleio

Special article (full text in e-version)

340 Screen use among toddlers and preschool children

Sandra V. García, Tatiana Dias de Carvalho

Review (full text in e-version)

346 Functional gastrointestinal disorders. How to manage them without medication

María del C. Toca, Silvina Balbarrey, Cinthia Bastianelli, Luciana Guzmán, Karina Leta

Case reports

e207-e230

Medical education (full text in e-version)

354 Virtual interviews for admission to health care residency programs during the COVID-19 pandemic

Alfredo Eymann, Roberta Ladenheim, Amanda R. Soto Pérez, Fabiana Reboiras, Clara Facioni, Eduardo Durante

What is your diagnosis?

359 New clinical presentation

Selected papers from current literature

e231 Abstracts and commentaries

Archivos 75 years ago

e235 Second cutaneous-lymph node tuberculosis complex: superinfection or reactivation of a previous complex?

Pedro de Elizalde, Aurelia E. Alonso, Ramiro C. Rodríguez

Books

360 Del síntoma a la imagen

Luis F. Gentile

Letters

e242-e245

SUPPLEMENT 3

SAP Committees and Working Groups

569 Clinical practice guideline for the diagnosis and management of urinary tract infections: 2022 update

Flavia Ramírez, Andrea Exeni, Laura Alconcher, Paula Coccia, Laura García Chervo, Ángela Suárez, Sandra Martin, Alejandra Caminiti, Adriana Santiago

COVID-19: una prueba para la sociedad a nivel global

COVID-19: a test for society at a worldwide level

Como ya había sido advertido por muchos epidemiólogos, expertos en salud pública y voces influyentes, fue solo cuestión de tiempo que un virus altamente infeccioso tuviera difusión mundial explosiva, como vivimos a inicios de 2020.^{1,2} Dos años después, con 6 millones de muertes y 500 millones de personas infectadas en todo el mundo (más de 9 000 000 de casos en Argentina)³ no deberíamos olvidar que hemos sobrevivido a esto, en parte, debido al esfuerzo global de la ciencia.

Cuando azotó la pandemia de influenza de 1918, la más grave del pasado reciente, no existía la tecnología para desarrollar una vacuna ni antibióticos para tratar las infecciones bacterianas asociadas con el virus, y la humanidad fue diezmada. La pandemia de influenza de 1918 también infectó a aproximadamente 500 millones de personas (un tercio de la población mundial en ese momento). Sin embargo, a diferencia de los 6 millones de muertes en todo el mundo por la pandemia COVID-19 en 2022, en ese momento se registraron entre 50 y 60 millones de muertes en todo el mundo;⁴ una tasa de mortalidad catastróficamente más alta, seguramente relacionada con la falta de elementos adecuados para enfrentarla, que incluyen métodos diagnósticos y terapéuticos, y una vacuna efectiva.

Así, cien años después, somos la única generación en la historia de la humanidad que ha podido luchar con éxito contra una pandemia de esta magnitud, con el esfuerzo global de la ciencia, a través del desarrollo de test diagnósticos sensibles y específicos diseñados contra un virus totalmente nuevo, de estrategias terapéuticas y de una vacuna eficaz y segura, que permitieron contenerla en un tiempo muy breve.

La enormidad que significó, en un lapso tan breve, aislar el código genético del virus, caracterizar las respuestas inmunes,⁵ desarrollar métodos diagnósticos⁶ y producir vacunas para su uso a escala global, ha sido una hazaña como ninguna otra en la historia humana. A esto se unió la respuesta de los sistemas de salud para asistir a los enfermos, la logística para distribuir y emplear las pruebas diagnósticas y las vacunas, y el establecimiento de las políticas públicas necesarias para conseguir estos logros.

Para enfrentar la pandemia, el mundo tuvo que desarrollar métodos diagnósticos que permitieran detectar el ácido nucleico del virus o la presencia de anticuerpos específicos, ampliamente disponibles, de bajo costo, y en una escala nunca antes vista. Las pruebas diagnósticas, además de identificar a cada caso, ayudaron a los gobiernos a adaptar las intervenciones no farmacológicas para lugares y poblaciones específicas, para poder decidir cuándo “relajarlas” o “endurecerlas”.

Las pruebas diagnósticas masivas también proporcionaron datos valiosos para ayudar a responder incógnitas apremiantes: ¿cuál es la tasa de infección en determinadas poblaciones, ciudades o países?, ¿qué fracción de la población es inmune?, ¿cuánto dura la inmunidad y cuánto depende de la edad, de la gravedad de la infección y de la presencia de patologías previas?⁷

Durante la pandemia de COVID-19, los países han recurrido a su comunidad científica en busca de consejos y soluciones prácticas. Muchos gobiernos han establecido comités científicos *ad-hoc* para gestionar la crisis. Esta pandemia ha transformado radicalmente nuestra forma de vida, y la crisis aún puede redefinir los procesos científicos de formas imprevistas. Es probable que afecte a la próxima generación de médicos e investigadores y a los mecanismos mediante los cuales se financian la medicina y la ciencia en general. Las capacidades necesarias para investigación no se generan por sí solas; son procesos de largo plazo, que requieren inversiones y estructuras productivas complejas que demandan ciencia y tecnología.

Es imprescindible no subestimar lo que hemos logrado como sociedad: el avance gigantesco de los métodos diagnósticos, las vacunas, y la ciencia detrás de ellos. ■

Lourdes Arruivito

Instituto de Investigaciones Biomédicas
en Retrovirus y Sida [INBIRS]- UBA-CONICET

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.290>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.290>

Cómo citar: Arruivito L. COVID-19: una prueba para la sociedad a nivel global. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):290-291.

REFERENCIAS

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
3. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Consulta: 12 de abril de 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
4. Centers for Disease Control and Prevention. History of 1918 Flu Pandemic. [Consulta: 12 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-commemoration/1918-pandemic-history.htm>
5. Stadlbauer D, Amanat F, Chromikova V, Jiang K, et al. SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans: A Detailed Protocol for a Serological Assay, Antigen Production, and Test Setup. *Curr Protoc Microbiol*. 2020;57(1):e100.
6. Drain PK. Rapid Diagnostic Testing for SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2022;386(3):264-72.
7. Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(4):245-56.

COVID-19: a test for society at a worldwide level

As many epidemiologists, public health experts, and influential voices had already warned, it was only a matter of time before a highly infectious virus would have an explosive global dissemination, as occurred at the beginning of 2020.^{1,2} Two years later, with 6 million deaths and 500 million people infected worldwide (more than 9 000 000 cases in Argentina),³ we should not forget that we have survived this, partly, due to the global effort of science.

When the 1918 influenza pandemic struck, the most severe in the recent past, there were neither the technology to develop a vaccine nor the antibiotics to treat the bacterial infections associated with the virus, and humanity was decimated. The 1918 influenza pandemic also infected approximately 500 million people (roughly one-third of the world's population at the time). However, in contrast with the 6 million deaths worldwide from COVID-19 in 2022, at that time the number of deaths was estimated to be between 50 and 60 million worldwide;⁴ a catastrophically higher mortality rate, surely related to the lack of adequate resources to deal with it, which include diagnostic and treatment methods, and an effective vaccine.

Thus, 100 years later, we are the only generation in the history of mankind that has been able to successfully fight a pandemic of this magnitude, with the global scientific effort, through the development of sensitive and specific diagnostic tests developed against a totally new virus, treatment strategies and an effective and safe vaccine, which made it possible to restrain its transmission in a very short time.

The magnitude of isolating the genetic code of the virus, characterizing immune responses,⁵ developing diagnostic methods,⁶ and producing vaccines for use on a global scale in such a short period of time has been a feat like no other in human history. This was strengthened by the response of health care systems to assist the sick, the logistics to distribute and use diagnostic tests and vaccines, and the implementation of the necessary public policies to achieve these goals.

To face the pandemic, the world had to develop diagnostic methods that would allow the detection of the virus nucleic acid or the presence of specific antibodies, widely

available, inexpensive, and on a scale never seen before. Diagnostic tests, in addition to identifying each case, would help governments tailor non-pharmacological interventions for specific locations and populations, in order to decide when to relax or tighten them.

Massive diagnostic testing also provided valuable data to help answer pressing unknowns: What is the infection rate in certain populations, cities or countries? What fraction of the population is immune? How long does immunity last? How does it depend on age, on the severity of infection, and on the presence of previous conditions?⁷

During the COVID-19 pandemic, countries have turned to their scientific community for advice and practical solutions. Many governments have established *ad hoc* scientific committees to manage the crisis. This pandemic has radically changed our way of life, and the crisis may yet redefine scientific processes in unforeseen ways. It is likely that it will have an impact on the next generation of physicians and researchers and on the mechanisms by which medicine and science in general are financed. Capacities necessary for research are not generated by themselves. They are long-term processes that require investment and complex productive structures that demand science and technology.

It is mandatory not to underestimate what we have achieved as a society: the giant breakthrough in diagnostic methods, vaccines, and the science behind them. ■

Lourdes Arruvito

Institute of Biomedical Research in Retrovirus and AIDS (Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y Sida, INBIRS) - Universidad de Buenos Aires - National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, CONICET)

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.290>

To cite: Arruvito L. COVID-19: a test for society at a worldwide level. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):290-291.

REFERENCES

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
3. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Accessed on: April 12th, 2022]. Available at: <https://covid19.who.int/>
4. Centers for Disease Control and Prevention. History of 1918 Flu Pandemic. [Accessed on: April 12th, 2022]. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/1918-commemoration/1918-pandemic-history.htm>
5. Stadlbauer D, Amanat F, Chromikova V, Jiang K, et al. SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans: A Detailed Protocol for a Serological Assay, Antigen Production, and Test Setup. *Curr Protoc Microbiol*. 2020;57(1):e100.
6. Drain PK. Rapid Diagnostic Testing for SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2022;386(3):264-72.
7. Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(4):245-56.

Los resultados de la atención de prematuros en las unidades de cuidado intensivo neonatal en América Latina

Healthcare outcomes of preterm infants in neonatal intensive care units in Latin America

Una pareja nos consulta por las posibilidades de sobrevivir de su bebé prematuro que está por nacer. ¿Cómo responder? Una de las cosas que suelo escuchar entre mis colegas es que a la familia hay que decirle la verdad.

Pero ¿cumplimos con este precepto? Es básico que, para dar una información cierta, debemos contar con ella. Por este motivo, al leer el trabajo de Toso y colaboradores en este número de *Archivos*, mi primer pensamiento es lo importante que resulta analizar los datos que reflejan las verdaderas posibilidades de supervivencia (y de las morbilidades) de los recién nacidos prematuros.¹ Cuando se alimenta a la Red Neocosur con esta información, uno de los beneficios poco difundidos es que esto obliga a las unidades participantes a contar con datos propios, que son los que deben tenerse en consideración al aconsejar a las familias.

Por supuesto, la información obtenida del servicio y de toda la red no es sólo importante para el caso simulado con el que abrí este comentario. Tener datos propios es el primer paso para mejorar la calidad de atención y la comunicación con las familias. La Red Neocosur nos brinda, además, la posibilidad de compararnos y estas comparaciones ayudan a focalizar los esfuerzos en mejorar nuestras debilidades. Desafortunadamente, muchas unidades de neonatología no registran datos básicos de sus resultados.

Este trabajo debería despertar en nosotros varias reflexiones. Por un lado, una cierta alegría de ver que el 80 % de las madres tuvieron la posibilidad de recibir, como mínimo, una dosis de corticoides prenatales. Sabemos que se trata de una de las medidas más costo-efectivas para mejorar el pronóstico de los bebés prematuros, y ese porcentaje habla de una creciente concientización de los obstetras acerca de la importancia de dicha medicación.²

Por otro lado, seguramente muchos nos hemos sentido frustrados por la falta de progreso en los resultados obtenidos. Un 25 % de mortalidad en la población estudiada suena muy alta al compararlo con datos de países desarrollados

o de algunas de las otras redes.^{3,4} Más aún, recientemente observamos, con sorpresa, una sobrevida de más del 50 % en prematuros de 22 o 23 semanas en algunos servicios.^{5,6}

En este estudio, una de las principales causas de muerte de prematuros en la sala de parto son las malformaciones congénitas.¹ Es posible que, en otros países, muchos de los embarazos con diagnósticos prenatales de malformaciones graves hayan sido interrumpidos antes de la viabilidad. En América Latina esto no ocurre por lo que, en una mínima medida, la mayor mortalidad puede estar causada por este fenómeno.

Entonces, debemos preguntarnos cuáles son las principales razones para la falta de progreso en los resultados en nuestros servicios, razones que probablemente reflejen la problemática global de los países que conforman la Red Neocosur, aunque somos conscientes de las diferencias existentes entre las distintas unidades de neonatología que componen la Red y también con las del resto de América Latina.

Los datos aportados por este trabajo permiten verificar que las infecciones y la patología respiratoria aguda son los aspectos más importantes a optimizar para disminuir la mortalidad. En este sentido debemos dirigir nuestros esfuerzos a mejorar la capacitación del recurso humano tanto de enfermería como médico.

Con certeza, la realidad socioeconómica de nuestros países también influye. Aspectos tales como el número insuficiente de personal en algunos de los servicios, cuyas causas son la falta de incentivos de desarrollo profesional y los salarios bajos, tienen responsabilidad en la alta incidencia de infecciones y en diversos errores en la práctica diaria. Esto debería incentivarnos a concientizar a las autoridades acerca de la importancia de encarar políticas de salud en este sentido.

La prevención de infecciones y el cuidado artesanal del bebé son los pilares para mejorar la supervivencia de los recién nacidos prematuros. En la Red hay servicios con mejores resultados que otros, y esto abre la posibilidad de trabajar

con lo que la literatura inglesa denomina *benchmarking*: uno de los servicios puede guiar a otro en el cuidado global o en aspectos puntuales (capacitación en terreno).⁷ También esto puede ayudar a adoptar (¡y cumplir!) guías de buenas prácticas, recomendaciones, etc. Como se menciona en la discusión del trabajo de Toso y cols.,¹ la utilización de protocolos de cuidado (y el seguimiento de estos) mejora los resultados de manera directa.⁸

Es probable que algunos de los servicios soliciten aumentar o modernizar el equipamiento para mejorar los resultados y que en algunos casos esto sea realmente necesario. Sin embargo, debemos proponernos no equivocar el foco. La cantidad y capacitación del recurso humano, la homogeneización de los cuidados del bebé durante las 24 horas y los 365 días del año, y el apoyo global de la institución (laboratorio, diagnóstico por imágenes, farmacia) tienen un impacto mucho mayor en los resultados que un aparato más o menos sofisticado para ventilar o monitorear a nuestros pacientes.

Otro dato importante de la publicación es que claramente se muestra que las dos terceras partes de los fallecimientos de recién nacidos de muy bajo peso ocurren durante la primera semana de vida.¹ No es verdad que en las unidades de Neonatología se gasta una enorme cantidad de dinero y esfuerzo en los bebés que, de una u otra manera, fallecerán. Debe quedarnos claro entonces que la mayor parte de nuestros esfuerzos están dirigidos al cuidado de niños que sobrevivirán. No hay forma de aumentar las tasas y calidad de supervivencia de prematuros pequeños que no implique esforzarnos aún más.

Néstor E. Vain 

Responsable de Neonatología.
Sanatorios de la Trinidad Palermo,
San Isidro y Ramos Mejía,
Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.292>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.292>

Cómo citar: Vain NE. Los resultados de la atención de prematuros en las unidades de cuidado intensivo neonatal en América Latina. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):292-293.

REFERENCIAS

1. Toso A, Vaz Ferreira C, Herrera T, Villarroel L, et al. Mortalidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la Red Neonatal NEOCOSUR: causalidad y temporalidad. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):296-303.
2. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 12(12):CD004454.
3. Grisaru-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, et al. Population-based trends in mortality and neonatal morbidities among singleton, very preterm, very low birth weight infants over 16 years. *Early Hum Dev*. 2014; 90(12):821-7.
4. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, et al. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *N Engl J Med*. 2017; 376(7):617-28.
5. Ågren J. The proactive approach to mother-infant dyads at 22-24 weeks of gestation: Perspectives from a Swedish center. *Semin Perinatol*. 2022; 46(1):151536.
6. Dagle JM, Rysavy MA, Hunter SK, Colaizy TT, et al. Cardiorespiratory management of infants born at 22 weeks' gestation: The Iowa approach. *Semin Perinatol*. 2022; 46(1):151545.
7. Soll RF, McGuire W. Evidence-based practice: improving the quality of perinatal care. *Neonatology*. 2019; 116(3):193-8.
8. Balakrishnan M, Raghavan A, Suresh GK. Eliminating undesirable variation in neonatal practice: balancing standardization and customization. *Clin Perinatol*. 2017; 44(3):529-40.

Healthcare outcomes of preterm infants in neonatal intensive care units in Latin America

A couple asks about the chances of survival of their unborn premature baby. What can we answer? I often hear my colleagues say that we should always tell the truth to the family.

But, do we abide by this mandate? It is essential that, to provide certain information, we should have it. For this reason, after reading the article by Toso et al. in this issue of *Archivos Argentinos de Pediatría*, my first thought was how important it is to analyze data that reflect the true chances of survival (and morbidities) of preterm infants.¹ When these data are registered in the NEOCOSUR Network, one of the most under-reported benefits is that this forces participating units to have their own data, which should be taken into consideration when counseling families.

Of course, the information obtained from the unit and the entire network is not only important for the simulated case I described in the beginning of this comment. Having your own data is the first step in improving the quality of care and communication with families. The NEOCOSUR Network also gives us the possibility of comparing our units, and these comparisons help us to focus our efforts on improving our weaknesses. Unfortunately, many neonatology units do not record basic outcome data.

The article should make us reflect on several aspects. On the one hand, a certain delight to see that 80% of the mothers had the possibility of receiving at least one dose of antenatal corticosteroids. It is known that this is one of the most cost-effective interventions to improve the prognosis of preterm infants, and such percentage speaks of a growing awareness of obstetricians about the importance of these medications.²

On the other hand, many of us have probably felt frustrated by the lack of progress in the outcomes. A 25% mortality rate in the study population seems very high compared to data from developed countries or some of the other networks.^{3,4} Moreover, we have recently observed, to our surprise, a survival rate of more than 50% among preterm infants born at 22-23 weeks of gestation in some units.^{5,6}

In this study, one of the leading causes of death of preterm infants in the delivery room are

congenital malformations.¹ It is possible that, in other countries, many of the pregnancies with an antenatal diagnosis of severe malformation may have been terminated before viability. This is not the case in Latin America, so that, to a minimal extent, the higher mortality rate may be the result of this phenomenon.

Therefore, we must ask ourselves what are the main reasons for the lack of progress in the outcomes observed in our units. The reasons probably reflect the global problems of the NEOCOSUR Network member countries, although we are aware of the differences among the different neonatology units that make up the network and those in other Latin American countries.

The data provided by this study allow us to verify that infections and acute respiratory conditions are the most important aspects to be optimized to reduce mortality. In this sense, we must direct our efforts to improve the training of both nursing and medical human resources.

Certainly, the socioeconomic reality of our countries also plays a role. Some aspects, such as the shortage of staff in some units—resulting from the lack of professional development incentives and low salaries—are responsible for the high incidence of infections and various errors in daily practice. This should encourage us to make the authorities aware of the importance of addressing health policies in this regard.

Infection prevention and traditional infant care are the cornerstones for improving the survival of preterm newborn infants. In the NEOCOSUR Network, some units have better results than others, and this opens the possibility of working with what is known as benchmarking in the bibliography in English: one of the units may serve as a guide for another in terms of overall care or specific aspects (on-site training).⁷ This may also help to adopt—and adhere to—good practice recommendations, guidelines, etc. As mentioned in the discussion in the article by Toso et al.,¹ implementing and following health care protocols directly improves outcomes.⁸

Most likely, some of the units will request to upgrade or modernize equipment to improve their outcomes and, in some cases, this may be actually necessary. However, we must make it a

point not to misdirect our focus. The number and training of human resources; the homogenization of infant care 24 hours a day, 365 days a year; and the global support of the institution (laboratory, diagnostic imaging, pharmacy) have a much greater impact on the outcomes than a more or less sophisticated device to ventilate or monitor patients.

Another important finding in the article is that it clearly shows that two-thirds of deaths in very low birth weight infants occur during the first week of life.¹ It is not true that neonatology units spend an enormous amount of money and effort on infants who, one way or another, will die. It should be clear then that most of our efforts are targeted at the care of infants who will survive. There is no way to increase survival rates and the quality of survival of small preterm infants that does not involve putting in even more efforts. ■

Néstor E. Vain 

Head of Neonatology.
Sanatorio de la Trinidad Palermo,
San Isidro, and Ramos Mejía,
Argentina.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.292>

To cite: Vain NE. Healthcare outcomes of preterm infants in neonatal intensive care units in Latin America. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):292-293.

REFERENCES

1. Toso A, Vaz Ferreira C, Herrera T, Villarroel L, et al. Mortalidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la Red Neonatal NEOCOSUR: causalidad y temporalidad. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):296-303.
2. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 12(12):CD004454.
3. Grisaru-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, et al. Population-based trends in mortality and neonatal morbidities among singleton, very preterm, very low birth weight infants over 16 years. *Early Hum Dev*. 2014; 90(12):821-7.
4. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, et al. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *N Engl J Med*. 2017; 376(7):617-28.
5. Ågren J. The proactive approach to mother-infant dyads at 22-24 weeks of gestation: Perspectives from a Swedish center. *Semin Perinatol*. 2022; 46(1):151536.
6. Dagle JM, Rysavy MA, Hunter SK, Colaizy TT, et al. Cardiorespiratory management of infants born at 22 weeks' gestation: The Iowa approach. *Semin Perinatol*. 2022; 46(1):151545.
7. Soll RF, McGuire W. Evidence-based practice: improving the quality of perinatal care. *Neonatology*. 2019; 116(3):193-8.
8. Balakrishnan M, Raghavan A, Suresh GK. Eliminating undesirable variation in neonatal practice: balancing standardization and customization. *Clin Perinatol*. 2017; 44(3):529-40.

Uso de pantallas en niños: las familias necesitan encontrar el balance entre cantidad y calidad

Screen use among children: families should find a balance between quality and quantity

El uso de las tecnologías de la información y comunicación está cambiando de manera disruptiva lo que significa comunicarse, trabajar y aprender, ya que no solo influyen en la vida de los adultos, sino también en la vida de los niños y adolescentes. Estos son nativos digitales, en este mundo que se encuentra altamente influenciado por la innovación tecnológica. El trabajo de García y Dias de Carvalho busca presentar una visión actual sobre el efecto de la exposición temprana a pantallas en el desarrollo integral del niño y la percepción de los padres.¹

Se propone que existe una asociación entre el uso de pantallas por parte de los adultos, y la disminución en la interacción con los niños bajo su responsabilidad, y esto puede no solo presentar consecuencias en el desarrollo del niño, sino también predisponer al hábito en el consumo de dispositivos electrónicos en el futuro.

En la actualidad existe un aumento en la disponibilidad de dispositivos electrónicos en el hogar; el uso de los mismos son parte de la vida diaria familiar y son disruptivos en la dinámica diaria. La mensajería electrónica, las redes sociales y los juegos electrónicos son parte de la vida de niños y adolescentes, y el uso racional y correcto de estas tecnologías puede mejorar la conectividad, la comunicación y también ser utilizadas como herramientas de soporte para la educación. Existen recomendaciones internacionales y de la Sociedad Argentina de Pediatría² acerca del uso de pantallas en niños y adolescentes. Sin embargo, los niños utilizan pantallas desde antes de los 2 años y la mayoría de los niños y adolescentes las utilizan por encima de lo que las recomendaciones proponen, a pesar de que existe preocupación parental por el uso excesivo de las pantallas.³ La preocupación de los padres y cuidadores es válida ya que existen diferentes trabajos que asocian el uso excesivo de pantallas con obesidad/sobrepeso, problemas cognitivos, problemas de atención e hiperactividad, problemas para dormir, bajo rendimiento académico, infelicidad e ideación suicida.⁴

Se ha propuesto que una mayor participación

de los padres, sumado a una reducción del estrés de los mismos, podría contribuir a que los niños estén menos tiempo frente a pantallas. La pandemia no solo sumó estrés, sino una necesidad de comunicación por medio de pantallas, ante el aislamiento impuesto por la situación sanitaria. Se estima que el tiempo de pantalla aumentó más de 3 horas por día durante la pandemia, con respecto a lo que se utilizaba y fue mayor en los niños cuyos padres reportaron altos niveles de estrés.⁵

Este fenómeno se ha dado en los últimos 15 años, por lo que este rápido crecimiento no está acompañado de un gran número de publicaciones que analicen en forma exhaustiva la relación entre el contexto familiar de uso de pantallas y el impacto en los resultados sociocognitivos.⁶

En una reciente revisión sistemática que incluyó 622 publicaciones, se encontró que solo un pequeño porcentaje de artículos proporcionaba una descripción completa de las medidas utilizadas para evaluar el tiempo de pantalla. Los autores no encontraron evidencia suficiente para poder establecer si el tiempo de pantalla en los niños pequeños provoca daños o beneficios.⁷

Es por eso que es necesario contar con evidencia de buena calidad metodológica que mida si la incorporación de pantallas en la vida diaria tiene impacto negativo en los niños y adolescentes, para así poder desarrollar enfoques prácticos que puedan garantizar el uso correcto de las mismas para las generaciones más jóvenes y la sociedad en su conjunto.⁸

Orben propone el concepto de “dieta digital”⁹ haciendo una comparativa a partir del paralelismo entre los alimentos y las tecnologías de la información y así poder medir su impacto en el desarrollo. En ese sentido propone que, si para una dieta saludable es importante elegir no solo lo que se come, sino también la cantidad, los diferentes grupos de alimentos, las diferencias de cada individuo y las diferencias de población, es necesario hacer lo mismo para comprender lo que es una dieta digital. Para cumplir con ese objetivo propone abordar 6 conceptos a modo de metáfora:

- Tipo: así como todos los alimentos no son iguales, algunos son más saludables o menos

saludables que otros, lo mismo aplica para el tipo de contenido digital que se consume.

- Cantidad: así como el volumen de lo que se come es importante, lo mismo aplica a la cantidad de horas frente a la pantalla.
- Balance: así como una dieta que no es equilibrada no es beneficiosa, lo mismo aplica al buscar un balance entre el uso de los medios electrónicos para educación y ocio.
- Individuo: la mayoría de las personas pueden comer de todo sin presentar problemas para su salud, pero no todos son iguales, y en el consumo de contenidos digitales, no todos reaccionan igual.
- Utilidad: es necesario reconocer la importancia de estudiar el uso de dispositivos digitales en contexto, ya que el objetivo para lo que se utiliza el dispositivo puede determinar su impacto.
- Tipo de población: así como en todo el mundo convive la desnutrición con la obesidad asociadas a condiciones socioeconómicas, en el mundo digital, se pueden establecer ciertos paralelismos con respecto a la desigualdad digital, donde hoy en día la equidad también pasa por el acceso a tecnologías digitales en educación.

La propuesta del artículo de García y Dias de Carvalho es pensar en cómo gestionar la vida digital de los niños, ya que las pantallas no pueden considerarse buenas o malas en sí mismas, sino el uso que se hace de ellas, y trabajar en cómo y por qué los padres introducen a sus hijos en la cultura tecnológica desde edades muy tempranas y cómo pueden protegerlos de los eventuales efectos negativos.¹

Paula Otero 

Editora Asistente de Archivos Argentinos de Pediatría
Médica Pediatra.
Hospital Italiano de Buenos Aires.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.294>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.294>

Cómo citar: Otero P. Uso de pantallas en niños: las familias necesitan encontrar el balance entre cantidad y calidad. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):294-295.

REFERENCIAS

1. García SV, Dias de Carvalho T. El uso de pantallas electrónicas en niños pequeños y de edad preescolar. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(5):340-5.
2. Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación. Bebés, niños, adolescentes y pantallas: ¿qué hay de nuevo? *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(4):404-6.
3. Pedrouzo SB, Peskins V, Garbocci AM, Sastre SG, Wasserman J. Uso de pantallas en niños pequeños y preocupación parental. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):393-8.
4. Jackson DB, Testa A, Fox B. Adverse Childhood Experiences and Digital Media Use Among U.S. Children. *Am J Prev Med*. 2021;60(4):462-70.
5. Seguin D, Kuenzel E, Morton JB, Duerden EG. School's out: Parenting stress and screen time use in school-age children during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord Rep*. 2021;6:100217.
6. Barr R, Kirkorian H, Radesky J, Coyne S, et al. Beyond Screen Time: A Synergistic Approach to a More Comprehensive Assessment of Family Media Exposure During Early Childhood. *Front Psychol*. 2020;11:1283.
7. Byrne R, Terranova CO, Trost SG. Measurement of screen time among young children aged 0-6 years: A systematic review. *Obes Rev*. 2021;22(8):e13260.
8. Kaye LK, Orben A, Ellis DA, Hunter SC, Houghton S. The Conceptual and Methodological Mayhem of "Screen Time". *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3661.
9. Orben A. Digital diet: A 21st century approach to understanding digital technologies and development. *Infant Child Dev*. 2022;31(1):e2228.

Screen use among children: families should find a balance between quality and quantity

The use of information and communication technologies is disruptively changing what it means to communicate, work, and learn, as they not only influence the lives of adults, but also the lives of children and adolescents. They are digital natives in a world that is highly influenced by technological innovation. The study by Garcia and Dias de Carvalho sought to provide a current view about the effect of early exposure to screens on the comprehensive development of children and parents' perceptions.¹

They proposed that there was an association between the use of screens by adults and the decrease in interaction with children under their care, and this may not only have consequences on child development, but also predispose them to the habit of using electronic devices in the future.

Currently, there is an increase in the availability of electronic devices at home; the use of these devices is part of daily family life and is disruptive to daily dynamics. Electronic messaging, social media, and electronic games are part of the lives of children and adolescents, and a rational and adequate use of these technologies can improve connectivity and communication and also be used as support tools for education. In addition to international recommendations, the *Sociedad Argentina de Pediatría*² has also issued recommendations regarding the use of screens in children and adolescents. However, children use screens from before the age of 2, and most children and adolescents use screens more than what the recommendations suggest, despite parental concerns about excessive screen use.³ Parents' and caregivers' concern is valid because different studies have established an association between an excessive screen use and obesity / overweight, cognitive problems, attention and hyperactivity problems, sleep problems, poor academic performance, unhappiness, and suicidal ideation.⁴

It has been proposed that increased parental involvement, together with reduced parental stress, could contribute to less screen time for children. The pandemic not only added stress, but also a need for communication through screens, in the face of the isolation imposed by the health situation. It is estimated that screen

time increased by more than 3 hours per day during the pandemic compared to before the pandemic, and was longer in children whose parents reported high levels of stress.⁵

This phenomenon has been taking place in the past 15 years; therefore, such rapid growth has not been accompanied by a large number of publications that comprehensively analyze the relationship between the family context of screen use and its impact on socio-cognitive outcomes.⁶

In a recent systematic review that included 622 publications, it was found that only a small percentage of articles provided a complete description of the measures used to assess screen time. The authors did not find sufficient evidence to be able to establish whether screen time in young children causes harm or benefits.⁷

This is why it is necessary to have good quality methodological evidence that measures whether the incorporation of screens in daily life has a negative impact on children and adolescents, in order to develop practical approaches that may warrant an adequate screen use for the younger generations and for society as a whole.⁸

Orben has proposed the concept of "digital diet"⁹ by making a comparison based on the parallelism between food and information technologies and thus being able to measure their impact on development. In this regard, Orben proposes that, if a healthy diet requires choosing not only what to eat, but also considering the amount, different food groups, differences among individuals, and differences in population, it is necessary to do the same to understand what a digital diet is. To meet this objective, Orben proposes to address 6 concepts by way of metaphor:

- Type: just as all foods are not the same, some are healthier or less healthy than others, the same applies to the type of digital content consumed.
- Amount: just as the volume of what you eat is important, the same applies to the number of hours spent in front of a screen.
- Balance: just as an unbalanced diet is not beneficial, the same applies when seeking a balance between the use of electronic devices for education and leisure.
- Individual: most people can eat anything

without developing health problems, but not everyone is the same and, in the consumption of digital content, not everyone reacts in the same way.

- Utility: it is necessary to recognize the importance of studying the use of digital devices in context, since the purpose for which the device is used can determine its impact.
- Type of population: just as malnutrition and obesity associated with socioeconomic conditions coexist all over the world, in the digital world, certain parallels can be drawn with digital inequality, where equity today also involves access to digital technologies in education.

In their article, Garcia and Dias de Carvalho proposed to consider how to manage the digital life of children because screens cannot be considered good or bad by themselves, but their use, and to reflect on how and why parents introduce their children into a technological culture from a very early age, and how they can protect them from potential harmful effects.¹

Paula Otero 

Assistant Editor of *Archivos Argentinos de Pediatría*.
Pediatrician.
Hospital Italiano de Buenos Aires.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.294>

To cite: Otero P. Screen use among children: families should find a balance between quality and quantity. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):294-295.

REFERENCES

1. García SV, Dias de Carvalho T. El uso de pantallas electrónicas en niños pequeños y de edad preescolar. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(5):340-5.
2. Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación. Bebés, niños, adolescentes y pantallas: ¿qué hay de nuevo? *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(4):404-6.
3. Pedrouzo SB, Peskins V, Garbocci AM, Sastre SG, Wasserman J. Uso de pantallas en niños pequeños y preocupación parental. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):393-8.
4. Jackson DB, Testa A, Fox B. Adverse Childhood Experiences and Digital Media Use Among U.S. Children. *Am J Prev Med*. 2021;60(4):462-70.
5. Seguin D, Kuenzel E, Morton JB, Duerden EG. School's out: Parenting stress and screen time use in school-age children during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord Rep*. 2021;6:100217.
6. Barr R, Kirkorian H, Radesky J, Coyne S, et al. Beyond Screen Time: A Synergistic Approach to a More Comprehensive Assessment of Family Media Exposure During Early Childhood. *Front Psychol*. 2020;11:1283.
7. Byrne R, Terranova CO, Trost SG. Measurement of screen time among young children aged 0-6 years: A systematic review. *Obes Rev*. 2021;22(8):e13260.
8. Kaye LK, Orben A, Ellis DA, Hunter SC, Houghton S. The Conceptual and Methodological Mayhem of "Screen Time". *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3661.
9. Orben A. Digital diet: A 21st century approach to understanding digital technologies and development. *Infant Child Dev*. 2022;31(1):e2228.

Mortalidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la Red Neonatal NEOCOSUR: causalidad y temporalidad

Mortality in very low birth weight (VLBW) infants in South American NEOCOSUR Neonatal Network: timing and causes

Alberto Toso^a, Catalina Vaz Ferreira^b, Tamara Herrera^b, Luis Villarroel^c, Mariana Brusadini^d, María J. Escalante^e, Daniela Masoli^f, Ivonne D'Aprenont^f, Gonzalo Mariani^e, José L. Tapia^a y la Red Neonatal NEOCOSUR^f

- a. Departamento de Neonatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile.
- b. Departamento de Neonatología, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
- c. Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile.
- d. Departamento de Neonatología, Hospital Español de Mendoza, Mendoza, Argentina.
- e. Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- f. Red Neonatal del Cono Sur (www.neocosur.org).

Correspondencia:
Alberto Toso: aatoso@uc.cl

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 12-8-2021
Aceptado: 12-1-2022

RESUMEN

Introducción. La mortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento (RNMBPN) se ha mantenido en ~26 % en los últimos 16 años en la Red Neonatal NEOCOSUR.

Objetivo. Determinar la causa de muerte de los RNMBPN y su temporalidad en el período 2007-2016 en la Red Neonatal NEOCOSUR.

Población y métodos. Estudio observacional de cohorte multicéntrica; análisis retrospectivo de datos obtenidos prospectivamente. Se incluyeron recién nacidos entre 24 y 31+6 semanas de edad gestacional y peso de nacimiento de 500-1500 g, en 26 centros de la Red Neonatal NEOCOSUR. Las causas de muerte se analizaron según ocurriera en sala de partos (SP) o durante la estadía en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). La edad posnatal de muerte se determinó a través de análisis de Kaplan-Meier.

Resultados. Se incluyeron un total de 11 753 RNMBPN con una mortalidad global del 25,6 %. Las causas de muerte predominantes en SP fueron malformaciones congénitas (43,3 %), enfermedades respiratorias (14,3 %) y prematuridad (11,4 %). Las causas de muerte predominantes en UCIN fueron las respiratorias (24,2 %) e infecciosas (24,1 %). La edad promedio de muerte fue de 10,2 días y mediana de 4 días. El 10,2 % de las muertes ocurrieron en SP; el 21,5 %, durante el primer día; el 52 % ocurrió en los primeros 4 días y el 63,8 %, durante la primera semana de vida.

Conclusiones. Se encuentran importantes diferencias en las causas de muerte de RNMBPN según ocurra en SP o en UCIN. Las infecciosas y respiratorias son las más relevantes luego del ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

Palabras clave: mortalidad, recién nacido de muy bajo peso, recién nacido prematuro.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.296>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.296>

Cómo citar: Toso A, Vaz Ferreira C, Herrera T, Villarroel L, et al. Mortalidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la Red Neonatal NEOCOSUR: causalidad y temporalidad. *Arch Argent Pediatr* 2022; 120(5):296-303.

INTRODUCCIÓN

A través de los años, la mortalidad de los recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento (RNMBPN) se ha mantenido estable, en torno al 26 % en la Red Neonatal NEOCOSUR.¹ Esta mortalidad es mayor que la reportada por otras redes neonatales de países desarrollados. Así, los datos de la Red Suiza dan cuenta de una mortalidad de solo un 11 % entre los años 2012 a 2014 para el mismo grupo de recién nacidos.² La red internacional iNEO, que agrupa 10 redes a lo largo del mundo, describe una mortalidad global del 9,1 % en RNMBPN de entre 24 a 32 semanas de edad gestacional entre los años 2007 y 2015.³ Por otra parte, la Red Neonatal Brasileña informa una mortalidad de 30 % en RNMBPN.⁴

Dada nuestra alta mortalidad en relación con otras redes, es de gran interés para los centros que participan de la Red Neonatal NEOCOSUR conocer cuáles son las principales causas de mortalidad, así como también la temporalidad, categorizada como muertes en sala de parto o durante la estadía en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) según los días de vida.

Los avances en las prácticas perinatales en los últimos años han sido significativos y han contribuido en gran parte a la mejoría en la sobrevida sin morbilidad mayor de este grupo de prematuros, incluso en la Red Neonatal NEOCOSUR. Estos

avances implican un mejor control del embarazo, una mayor tasa de administración de corticoides antenatales, la utilización de técnicas no invasivas de ventilación junto con la administración de surfactante en forma temprana.^{1,4-7}

Conocer de forma certera y confiable las causas de muerte nos permite mejorar la calidad de la práctica clínica en las áreas de mayor impacto en la mortalidad y, de esta manera, contribuir a disminuirla. Asimismo, el adecuado asesoramiento parental, la toma de conductas activas en torno a la reanimación, principalmente en los límites de viabilidad (22-23 semanas de edad gestacional) y la planificación de los cuidados perinatales depende de un conocimiento preciso de los resultados perinatales de cada centro.

El objetivo de este estudio fue determinar las principales causas de muerte de RNMBPN y su temporalidad en el período 2007-2016 en la Red Neonatal NEOCOSUR.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte multicéntrica. Se realizó un análisis retrospectivo de datos obtenidos prospectivamente de recién nacidos entre 24 a 31+6 semanas de edad gestacional y peso de nacimiento de 500 a 1500 g nacidos en 26 centros de la Red Neonatal NEOCOSUR durante el período 2007-2016. Se incluyeron solo los pacientes nacidos y fallecidos en centros de esta red.

NEOCOSUR es una red colaborativa sin fines de lucro de unidades de cuidados intensivos neonatales sudamericanas que monitoriza los resultados de los RNMBPN. Incluye unidades de Argentina, Brasil, Chile, Paraguay, Perú y Uruguay. Los datos son registrados de manera prospectiva, utilizando criterios de diagnóstico predefinidos y un sistema de ingreso de datos en línea (www.neocosur.org). Las variables analizadas incluyeron mortalidad, edad gestacional, peso al nacer (PN), nacimientos múltiples, exposición antenatal a corticoides (al menos una dosis), vía de parto, puntaje de Apgar, uso de surfactante, ventilación invasiva/no invasiva y principales morbilidades neonatales como síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular grave y retinopatía del prematuro. La mortalidad se definió como la muerte previa al alta, incluida la muerte en la sala de partos (SP), independiente de la duración de la estancia hospitalaria. La mortalidad posterior

al alta no está registrada en la base de datos de la red. La edad gestacional en semanas completas fue determinada mediante la mejor estimación obstétrica basada en ultrasonido prenatal temprano y/o último período menstrual.

Las malformaciones congénitas mayores se definieron como la presencia de un defecto estructural de origen prenatal que afecte (o tenga el potencial de afectar) la supervivencia.

Se clasificaron las causas de muerte primaria o principal de muerte según lo registrado en la base de datos NEOCOSUR. Se agruparon en causas específicas o por sistema de acuerdo a su relevancia clínica. Se definieron las 6 causas más frecuentes: malformaciones congénitas, infecciosas (sepsis precoz, sepsis tardía, sepsis clínica, *shock* séptico, infección identificada como causa de muerte), respiratorias (hemorragia pulmonar, escapes aéreos, displasia broncopulmonar, enfermedad de membrana hialina), enfermedades asociadas al sistema nervioso central (SNC) (hemorragia intraventricular, estatus convulsivo, hidrocefalia, enfermedad del SNC identificada como causa de muerte), prematuridad (definida de esta forma en base de datos como causa de muerte) y enterocolitis necrotizante. Aquellas que no estaban incluidas en estas 6 categorías se clasificaron como "otras". Si la causa de muerte no se pudo determinar claramente por la descripción en la base de datos, se definió como "causa indeterminada".

La clasificación y agrupación de causas de muerte fue realizada y revisada por 4 clínicos pertenecientes a la Red Neonatal NEOCOSUR con criterios predefinidos y comunes para todo el grupo.

Las causas de muerte se separaron según si sucedían en SP o luego del ingreso a la UCIN. Además, se clasificaron por temporalidad (días de vida) y edad gestacional estratificada (24-27 y 28-31 semanas).

Para el análisis descriptivo, se utilizaron medias y desviación estándar en las variables numéricas; para aquellas categóricas, se usaron frecuencias y proporciones. Las variables numéricas se compararon a través de la prueba *t* de Student y las variables categóricas, a través de la prueba de chi-cuadrado. Se definió como estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

Se determinó la edad posnatal de muerte mediante la prueba de Kaplan-Meier durante todo el período de estudio. Se analizaron las causas de mortalidad para la totalidad de los prematuros y según ocurrieran en SP o luego del

ingreso a la UCIN.

Para los análisis, se utilizó el programa SPSS versión 17.0 (Chicago, IL, USA).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile (ID 171106002).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 11 753 RN vivos entre 24 y 31+6 semanas de edad gestacional y PN de 500 a 1500 g en los centros de NEOCOSUR,

entre enero del 2007 y diciembre del 2016. La mortalidad global desde el nacimiento hasta el alta hospitalaria durante todo el período de estudio fue del 25,6 % (n = 3012). Las características de la población en estudio se presentan en la *Tabla 1*.

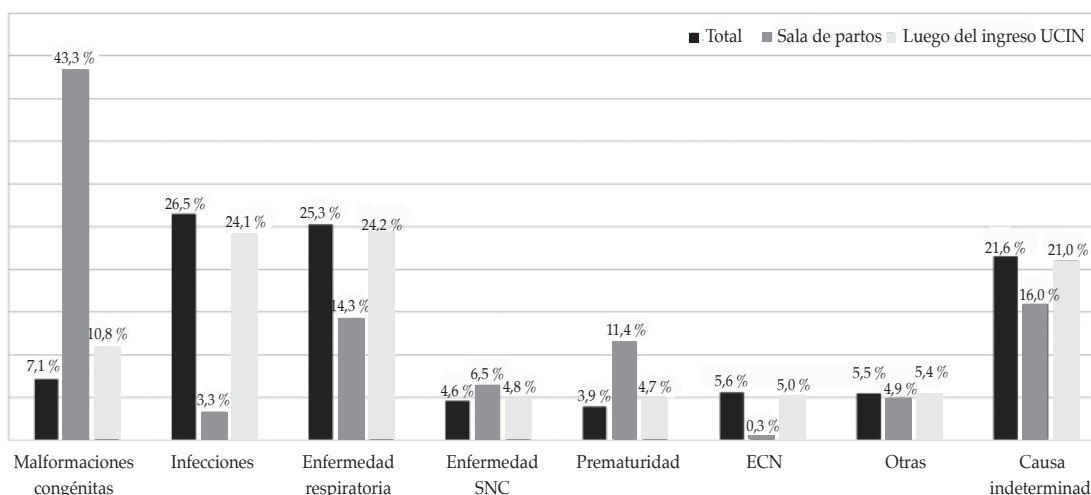
En la *Figura 1* se presentan las causas de muerte clasificadas de forma global, en SP y luego del ingreso a la UCIN. Las causas de muerte predominantes en SP fueron malformaciones congénitas (43,3 %), enfermedades respiratorias

TABLA 1. Características de la población en estudio (n = 11 753) Red Neonatal NEOCOSUR 2007-2016

Edad gestacional (semanas), media (DE)	28,0 (2,1)
Peso nacimiento (g), media (DE)	1054,6 (262,5)
Sexo femenino, n (%)	5540 (47,1)
Embarazo múltiple, n (%)	2402 (20,4)
Corticoides antenatales, n (%)	9540 (81,2)
Vía de parto, n (%)	
Espontáneo	3254 (27,7)
Cesárea con trabajo de parto	5594 (47,6)
Cesárea sin trabajo de parto	2873 (24,4)
Apgar al 1 ^{er} min ≤3, n (%)	2787 (23,7)
Apgar a los 5 min ≤3, n (%)	754 (6,4)
Mortalidad, n (%)	3012 (25,6)
Fallece en sala de partos, n (%)	307 (2,6)
Síndrome de dificultad respiratoria, n (%)	9774 (83,2)
Ventilación mecánica, n (%)	8243 (70,1)
Enterocolitis necrotizante, n (%)	1402 (11,9)
Hemorragia intraventricular grado III o IV, n (%)	1222 (10,4)
Retinopatía del prematuro, n (%)	1977 (16,8)

DE: desviación estándar; n: número

FIGURA 1. Causas de muerte de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la Red Neonatal NEOCOSUR entre 2007-2016 en diferentes períodos: total, sala de partos y luego de ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales



SNC: sistema nervioso central; ECN: enterocolitis necrotizante.

(14,3 %) y prematuridad (11,4 %). Luego del ingreso a la UCIN, las causas más frecuentes de muerte fueron las enfermedades respiratorias (24,2 %), seguidas por las enfermedades infecciosas (24,1 %) y las malformaciones congénitas (10,8 %). En un 21,6 % del total de muertes, no se pudo determinar la causa.

En relación con la temporalidad, la mediana de edad de muerte fue a los 4 días de vida, mientras que la edad promedio de muerte para la población en estudio fue a los 10,2 días de vida (Figura 2). Si se profundiza más en la temporalidad de las muertes de la población en estudio, se evidencia que el 10,2 % de las muertes ocurren en la SP; el 21,5 %, entre la primera hora y el primer día de vida (posterior al ingreso a UCIN); el 52,1 % de los pacientes fallece en los primeros 4 días de vida y el 63,8 % de los pacientes, durante la primera semana (Tabla 2).

La relación entre causalidad y temporalidad va variando en el tiempo durante el primer mes de vida, como se observa en la Figura 3. Las malformaciones congénitas son la causa

predominante en SP, mientras que durante los primeros días de vida las causas respiratorias son las principales. Luego de la primera semana de vida, las infecciones son la principal causa de muerte en esta población, además de la aparición de enterocolitis necrotizante.

En la Figura 4 se muestran las causas de muerte según edad gestacional (24-27 y 28-31 semanas). En el grupo de mayor edad gestacional (28-31 semanas), se observa una predominancia de muertes, en SP y primeras 48 horas de vida, por malformaciones congénitas. En cambio, en aquellos de menor edad gestacional (24-27 semanas), las muertes que ocurren en los primeros días de vida se relacionan, en mayor medida, con causas respiratorias.

En ambos rangos de edad gestacional, las muertes por causa infecciosa y enterocolitis necrotizante se comportan de manera similar. Las causas infecciosas son predominantes luego de la primera semana de vida, mientras que la enterocolitis necrotizante se presenta más frecuente entre la segunda y la cuarta semana de vida.

FIGURA 2. Edad de los recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento en el momento de su muerte. Análisis de Kaplan-Meier para toda la población

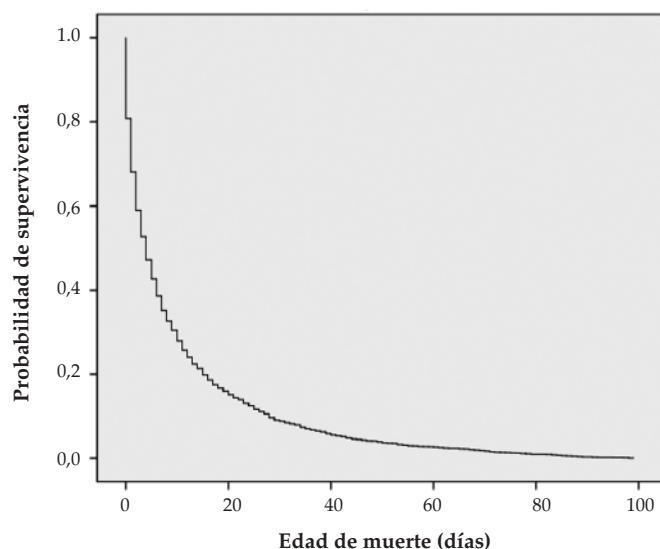
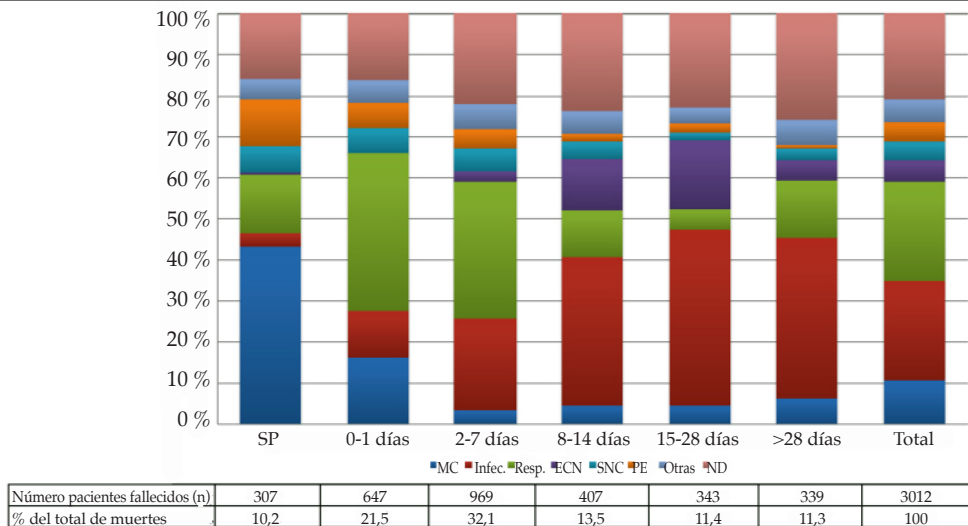


TABLA 2. Causas de muerte según temporalidad en la población total (n = 3012) durante la primera semana de vida - Red Neonatal NEOCOSUR 2007-2016

	SP	1h-1ddv	2 ddv	3 ddv	4 ddv	5 ddv	6 ddv	7 ddv	>7ddv
Número pacientes fallecidos (n)	307	647	268	183	163	137	118	100	1089
% de muertes acumuladas	10,2	31,7	40,6	46,7	52,1	56,6	60,5	63,8	100

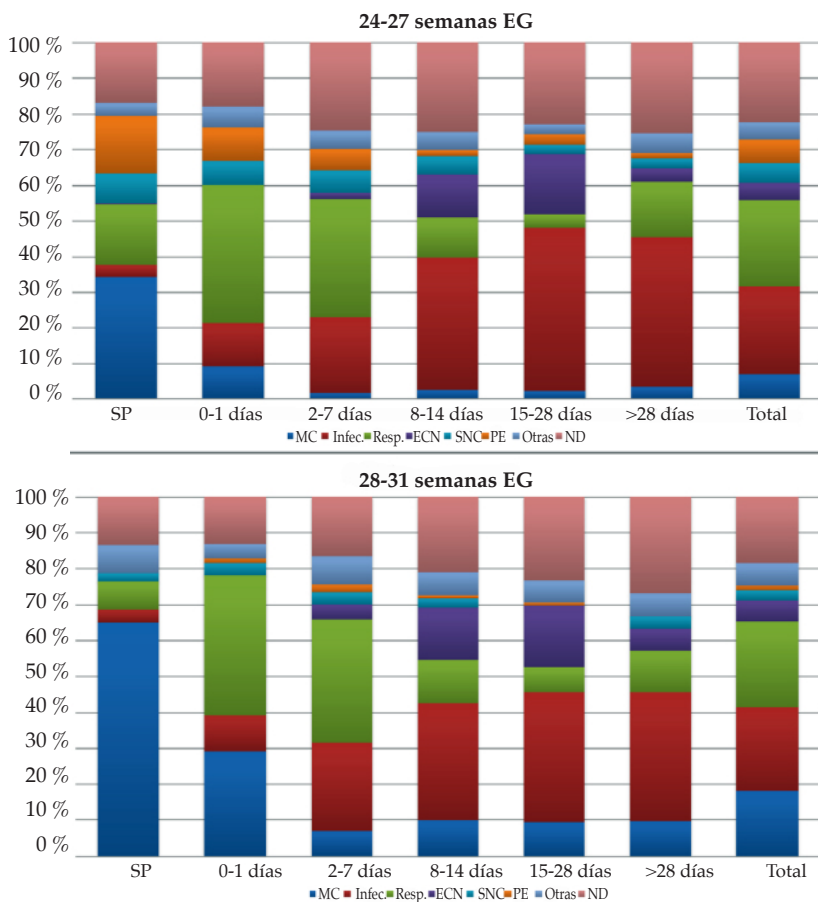
SP: sala de partos; ddv: días de vida.

FIGURA 3. Causas de muerte según temporalidad en la población total



SP: sala de partos; MC: malformaciones congénitas; Infec.: infecciones; Resp.: enfermedades respiratorias; SNC: enfermedades asociadas al sistema nervioso central; ECN: enterocolitis necrotizante; PE: prematuridad; ND: no determinada.

FIGURA 4. Causas de muerte de los recién nacidos de muy bajo de nacimiento según edad gestacional (24-27 semanas [n = 2029] y 28-31 semanas [n = 983]) en la Red Neonatal NEOCOSUR 2007-2016



EG: edad gestacional; SP: sala de partos; MC: malformaciones congénitas; Infec.: infecciones; Resp.: enfermedades respiratorias; SNC: enfermedades asociadas al sistema nervioso central; ECN: enterocolitis necrotizante; PE: prematuridad; ND: no determinada.

DISCUSIÓN

La mortalidad global de RNMBPN fue del 25,6 % en el período estudiado. La edad promedio de muerte fue de 10,2 días, con una mediana de 4 días. Las causas de muerte predominantes en SP fueron malformaciones congénitas, enfermedades respiratorias y prematuridad. Luego del ingreso a la UCIN, las causas más frecuentes de muerte fueron las enfermedades respiratorias, seguidas por las enfermedades infecciosas y las malformaciones congénitas.

Históricamente, la inmadurez y las causas respiratorias en los primeros días de vida constituyeron las primeras causas de muerte en el grupo de los prematuros extremos. Sin embargo, Patel y cols. han reportado una reducción en la patología respiratoria como causa de muerte en prematuros extremos (entre 22 y 28 semanas de edad gestacional) en el período 2000-2011 de la Red NICHD (n = 22 248).⁸ En contraste, encontraron un aumento de la enterocolitis necrotizante como causa de muerte. Si bien otras redes también han encontrado una disminución de la mortalidad en prematuros extremos en años recientes, no especifican las causas de muerte. Los datos de un estudio en dos regiones de Croacia (n = 252) señalan la inmadurez como causa más frecuente de muerte en los primeros 3 días de vida en RNMBPN \geq 22 semanas y $<$ 1500 g; la enterocolitis necrotizante pasadas las 12 horas de edad, seguida por las infecciones y, finalmente, las de origen renal. En este estudio, la mayoría de las muertes ocurrieron en las primeras 12 horas de vida.⁹ En un estudio que evalúa de un centro en Corea, se describen las causas de muerte en dos períodos en prematuros entre 23 y 26 semanas de edad gestacional.¹⁰ En el primer período (2001-2005, n = 382), las causas predominantes fueron la sepsis, escapes aéreos y displasia broncopulmonar (DBP). En el segundo (2006-2011, n = 258), fueron la hemorragia intracraneal y la DBP. En un estudio reciente, se analizan las causas de muerte de recién nacidos entre 24 y 26+7 semanas de edad gestacional en Países Bajos y se encuentran como las 3 primeras causas la enterocolitis necrotizante, el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido y la hemorragia intraventricular.¹¹

En nuestro estudio se describen, como principal causa de muerte en SP, las malformaciones congénitas graves y, luego del ingreso a UCIN, las enfermedades respiratorias e infecciosas, lo que concuerda con otros estudios de países en vías de desarrollo.^{9,12}

Los análisis de mortalidad y sus causas en otras redes son variables. Esta variabilidad depende de la población que se decide analizar y qué pacientes se excluyen. Como ejemplo, en el estudio de Países Bajos, se excluyeron los fallecidos en las primeras 12 horas de vida.¹¹ En nuestro estudio se analizan todos los fallecidos en el grupo etario, peso y tiempo definido, independiente de sus antecedentes. Esto permite tener una panorámica real de las causas de muerte de los RNMBPN.

Al igual que en otras redes, la prematuridad es causa de mortalidad especialmente en SP y en los primeros días de vida.^{8,9} Las causas de origen respiratorio son predominantes durante las primeras semanas de vida y las infecciones, posteriores a la primera o segunda semana, donde también se manifiestan los fallecidos por enterocolitis necrotizante.

Al analizar las causas de muerte por edad gestacional, se puede observar que la relevancia de las malformaciones congénitas como causa de muerte en sala de parto es mayor dentro de la población de 28 a 31 semanas, en relación con el grupo de 24 a 27 semanas (65,2 % vs. 34,4 %). Además, como es de esperar, la prematuridad no tiene relevancia como causa de muerte en el grupo de 28 a 31 semanas y las causas respiratorias disminuyen en relación con la mayor edad gestacional. Las causas infecciosas y la enterocolitis necrotizante se comportan de manera similar en ambos rangos de edad gestacional.

La identificación de causas de muerte permite además distinguir cuáles son las potencialmente modificables, como las causas de origen respiratorio e infecciones. El desarrollo subsecuente de protocolos de mejoría de calidad para disminuir las infecciones en UCIN y mejorar las terapias respiratorias puede contribuir a disminuir la mortalidad en este grupo de RNMBPN.

Cabe destacar también el gran porcentaje de pacientes que fallece durante la primera semana de vida, lo que pone en manifiesto la importancia de los cuidados perinatales en torno al nacimiento para mejorar la sobrevivencia.

La principal limitación de este estudio, además de su naturaleza retrospectiva, es que da cuenta de un alto porcentaje en que la causa de muerte no está bien definida. La dificultad en precisar la causa de muerte, sin embargo, es un problema común en otras redes.⁸ Distintos factores pueden contribuir a esto, con la posible consecuencia de errar en la clasificación de la causa de muerte.

Así, en el estudio de Patel y cols. en un 13,7 % no se pudo determinar bien la causa de muerte.⁸ Otra limitación, también reconocida por otros, es que nuestra base no registra el dato respecto a limitar esfuerzos terapéuticos, lo cual puede suceder desde el nacimiento. Podemos considerar como limitante también que la Red Neonatal NEOCOSUR cuenta con una selección de centros con unidades de cuidados intensivos neonatales heterogéneas, públicas y privadas, y preocupadas de llevar registro prospectivo de sus datos. Esto hace que la información obtenida pueda no ser del todo extrapolable a toda la región.

En nuestro estudio, para obtener una mejor clasificación de las causas de muerte, se capacitó un grupo de clínicos específicamente para esta tarea con criterios predefinidos.

Es por esto que es muy necesario incluir registros precisos y contar con manuales operativos claros en lo referente a las causas de muerte. De esta forma, se puede objetivar de mejor manera la real causa de muerte de un paciente.

Las fortalezas del estudio incluyen su carácter multicéntrico con gran número de RNMBPN en que se buscó especialmente determinar las causas de muerte en este grupo, y así aportar en la investigación de un área que ha sido muy poco explorada en nuestra región.

Otra fortaleza es que los datos obtenidos en el presente estudio han permitido iniciar modificaciones en el registro de las causas de muerte en NEOCOSUR, con el fin de unificar y mejorar los diagnósticos de mortalidad, disminuir las causas no determinadas por mal registro y poder comparar de mejor manera los resultados con los obtenidos por otras redes neonatales.

CONCLUSIONES

En esta población de RNMBPN, de los que fallecieron, el 52 % lo hicieron en los primeros 4 días de vida. Las malformaciones congénitas fueron la causa más frecuente de muerte en sala de partos y las causas respiratorias e infecciosas las más frecuentes durante la hospitalización en la UCIN. ■

Agradecimientos

Queremos agradecer a todos los centros miembros de la Red Neonatal NEOCOSUR que participaron en este estudio y a la Unidad de Base de Datos.

Los siguientes miembros de la Red Neonatal NEOCOSUR colaboraron en este estudio:

Argentina: Ana Pedraza, Guillermo Colantonio, Gastón Pérez, Jorge Zapata, Fortunato Tomas (Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires); Silvia Fernández, Pablo Brener, Gonzalo Mariani, María P. Carrascal, Fernanda Galleti (Hospital Italiano de Buenos Aires); Jorge Tavosnaska, Liliana Roldan, Gladys Saa, Débora Sabatelli, María L. Gendra, María T. Sepúlveda, María F. Buraschi, Graciela Basso (Hospital Juan Fernández, Buenos Aires); Mónica Rinaldi, Daniel Agost (Hospital Lagomaggiore, Mendoza); Claudio Solana, Elio Rojas, Ricardo Nieto, Javier Meritano (Maternidad Sardá, Buenos Aires); Néstor Vain, Lionel Cracco, Edith Martínez, Noemí Jacobi, María San Miguel (Sanatorio de la Trinidad, Buenos Aires); Horacio Roge, Daniel Abdala, Martín Guida, Damián Pretz (Hospital Español de Mendoza, Mendoza); Gabriel Musante, Rodolfo Keller, Carola Capelli, Magdalena Elizalde, Ana Leyla, Romina Acha (Hospital Universitario Austral, Buenos Aires), Luis Ahumada, Mirta Ferreyra, Laura Sánchez, Adriana Mitrano (Hospital Nuestra Señora de la Misericordia, Córdoba).

Brasil: Marynea Do Vale, Vanda M. Ferreira, Silvia Cavalcante de Sousa, Patricia Franco Márquez, Rosangeles Fernández, Lucena Batista, Marilia Da Gloria Martins (Hospital Universitario UFMA, São Luís).

Chile: Daniela Masoli, Jorge Fabres, Alberto Toso, José L Tapia, Álvaro González, Mariela Quezada, Solange Rojas (Hospital Clínico Universidad Católica de Chile, Santiago); Jaime Burgos, María E. Hübner, Rodrigo Ramírez (Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago); Jorge León del Pedregal, Lilia Campos, Aldo Bancalari, Ximena Giaconi, Sergio Treuer, Roxana Aguilar (Hospital Guillermo Grant, Concepción); Jane Standen, Marisol Escobar, Daniela Sandino, Viviana Veas (Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar); Agustina González, Claudia Ávila (Hospital San José, Santiago); Marcela Díaz, Patricia Mena (Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago); Dagoberto Pizarro, Rafael Mendizábal, María Caballero (Hospital San Borja Arriarán, Santiago); Rodrigo Donoso, Gerardo Flores, Johanne Jahnsen, Ivian Blanco, Virginia Alpaca, María E. Aguirre, Mauricio Marín, Patricia Álvarez, Jaime García (Hospital Puerto Montt, Puerto Montt); María I. Saldes, Eduardo Ahumada, Montserrat Vásquez, Paula Gajardo, (Hospital Van Buren, Valparaíso); Carmen Díaz, Ximena Sandoval, Sergio Farías, Carola Aguirre (Hospital Antofagasta, Antofagasta).

Paraguay: Ramón Mir, José Lacarruba, Larissa Genes, Elizabeth Céspedes, Elvira Mendieta (Departamento de Hospital de Clínicas de Asunción, Asunción); Rosanna Fonseca, Larissa Genes, Leticia Zapata, Sonia Pereira (Hospital San Pablo, Asunción).

Perú: Verónica Webb, Margarita Llontop, Lili Chancafe, Sicilia Bellomo (Hospital Cayetano Heredia, Lima); César García, Oscar Chumbes, Anne Castañeda, Jorge Mucha, Alcides Carrión (Hospital Guillermo Almenara, Lima).











Uruguay: Fernando Silvera, Daniel Borbonet, Catalina Vaz Ferreira, Tamara Herrera, Elsa Arocena, Mey Aguirre (Facultad de Medicina Servicio de Recién Nacidos Pereira Rossell, Montevideo).

Unidad Base de Datos, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile: Ivonne D'Apremont, José L Tapia, Mariela Quezada, Solange Rojas, Luis Villarroel, Angélica Domínguez, Claudia Musalem, Guillermo Marshall, José Zubizarreta, Gerencia Informática PUC.

REFERENCIAS

- D'Apremont I, Marshall G, Musalem C, Mariani G, et al. Trends in Perinatal Practices and Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight Infants during a 16-year Period at NEOCOSUR Centers. *J Pediatr*. 2020;225:44-50.e1.
- Adams M, Bassler D, Bucher HU, Roth-Kleiner M, et al. Variability of Very Low Birth Weight Infant Outcome and Practice in Swiss and US Neonatal Units. *Pediatrics*. 2018;141(5):e20173436.
- Helenius K, Sjörs G, Shah PS, Modi N, et al. Survival in Very Preterm Infants: An International Comparison of 10 National Neonatal Networks. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20171264.
- Guinsburg R, de Almeida MF, de Castro JS, Silveira RC, et al. Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(6):1005-9.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-51.
- Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):230-8.
- Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA, et al. Variation in performance of neonatal intensive care units in the United States. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):e164396.
- Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Eng J Med*. 2015;372(4):331-40.
- Kardum D, Filipović-Grčić B, Müller A, Dessardo S. Survival until Discharge of Very-Low-Birth-Weight Infants in Two Croatian Perinatal Care Regions: A Retrospective Cohort Study of Time and Cause of Death. *Acta Clin Croat*. 2019;58(3):446-54.
- Park JH, Chang YS, Sung S, Ahn SY, Park WS. Trends in Overall Mortality, and Timing and Cause of Death among Extremely Preterm Infants near the Limit of Viability. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170220.
- van Beek PE, Groenendaal F, Broeders L, Dijk PH, et al. Survival and causes of death in extremely preterm infants in the Netherlands. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(3):251-7.
- Muhe LM, McClure EM, Nigussie AK, Mekasha A, et al. Major causes of death in preterm infants in selected hospitals in Ethiopia (SIP): a prospective, cross-sectional, observational study. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):e1130-8.

Mortality in very low birth weight (VLBW) infants in the South American NEOCOSUR Neonatal Network: timing and causes

Alberto Toso^a , Catalina Vaz Ferreira^b , Tamara Herrera^b , Luis Villarroel^c , Mariana Brusadin^d , María J. Escalante^e , Daniela Masoli^f , Ivonne D'Aprenont^a , Gonzalo Mariani^e , José L. Tapia^a  and NEOCOSUR Neonatal Network^f

- a. Department of Neonatology, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile.
- b. Department of Neonatology, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
- c. Department of Public Health, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile.
- d. Department of Neonatology, Hospital Español de Mendoza, Mendoza, Argentina.
- e. Department of Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires, the City of Buenos Aires, Argentina.
- f. South American Neonatal Network (Red Neonatal del Cono Sur, www.neocosur.org).

ABSTRACT

Introduction. Mortality in very low birth weight infants (VLBWIs) has remained at ~26% in the past 16 years in the NEOCOSUR Neonatal Network.

Objective. To determine the cause of death of VLBWIs and its temporality in the 2007-2016 period in the NEOCOSUR Neonatal Network.

Population and methods. Observational, multicenter cohort study; retrospective analysis of data collected prospectively. Newborn infants born between 24 and 31+6 weeks of gestation age with a birth weight between 500 and 1500 g in the 26 sites of the NEOCOSUR Neonatal Network were included. The causes of death were analyzed depending on whether they occurred in the delivery room (DR) or in the neonatal intensive care unit (NICU). The postnatal age at time of death was determined using the Kaplan-Meier test.

Results. A total of 11 753 VLBWIs were included; overall mortality was 25.6%. The prevailing causes of death in the DR were congenital malformations (43.3%), respiratory diseases (14.3%), and prematurity (11.4%). The prevailing causes of death in the NICU were respiratory diseases (24.2%) and infections (24.1%). The average and median age at death were 10.2 and 4 days, respectively. Also, 10.2% of deaths occurred in the DR; 21.5% on day 1, 52% in the first 4 days, and 63.8% in the first week of life.

Conclusions. Important differences were observed in the causes of death of VLBWIs depending on their occurrence in the DR or the NICU. Infectious and respiratory conditions were the most relevant factors following admission to the NICU.

Key words: mortality, very low birth weight infants, preterm newborn infant.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.296>

To cite: Toso A, Vaz Ferreira C, Herrera T, Villarroel L, et al. Mortality in very low birth weight (VLBW) infants in the South American NEOCOSUR Neonatal Network: timing and causes. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):296-303.

INTRODUCTION

Over the years, mortality in very low birth weight infants (VLBWIs) has remained stable in the NEOCOSUR Neonatal Network, at approximately 26%.¹ Such mortality rate is higher than that reported by other neonatal networks in developed countries. According to data from the Swiss Neonatal Network, the mortality rate was only 11% between 2012 and 2014 in the same group of newborn infants.² The International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) groups 10 networks from around the world and describes an overall mortality of 9.1% in VLBWIs born between 24 and 32 weeks of gestational age between 2007 and 2015.³ In addition, the Brazilian Neonatal Network has reported a 30% mortality in VLBWIs.⁴

Given our high mortality rate compared to other networks, it is highly relevant that the NEOCOSUR Neonatal Network member sites know the leading causes of mortality as well as temporality, categorized into deaths in the delivery room (DR) or during the stay in the neonatal intensive care unit (NICU) based on days of life.

Recent advances in perinatal practice have been significant and have helped greatly to survival without major morbidities in this group of preterm infants, including the NEOCOSUR Neonatal Network. Such advances imply an improved antenatal control, a higher rate of antenatal corticosteroid use, and the implementation of non-invasive

E-mail address:
Alberto Toso: aatoso@uc.cl

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 8-12-2021
Accepted: 1-12-2022

ventilation techniques together with early surfactant administration.^{1,4,7}

Knowing the causes of death in an accurate and reliable manner allows us to improve the quality of clinical practice in the areas with a greater impact on mortality and, this way, helps to reduce it. In addition, an adequate parent guidance, an active resuscitation behavior—mainly in relation to viability thresholds (22–23 weeks of gestational age)—and perinatal care planning depend on an accurate knowledge of perinatal outcomes in each site.

The objective of this study was to determine the leading causes of death in VLBWIs and its temporality in the 2007–2016 period in the NEOCOSUR Neonatal Network.

POPULATION AND METHODS

This was an observational, multicenter cohort study. Data collected prospectively were used to conduct a retrospective analysis of infants born between 24 and 31⁺⁶ weeks of gestational age, with a birth weight of 500–1500 g, in the 26 sites of the NEOCOSUR Neonatal Network in the 2007–2016 period. Only patients born and deceased in the NEOCOSUR sites were included.

NEOCOSUR is a non-profit collaborative network of South American NICUs that monitor VLBWI outcomes. It includes NICUs from Argentina, Brazil, Chile, Paraguay, Peru, and Uruguay. Data are registered prospectively using predefined diagnostic criteria and an online data input system (www.neocosur.org). The following variables were analyzed: mortality, gestational age, birth weight (BW), multiple birth, antenatal exposure to corticosteroids (at least 1 dose), mode of delivery, Apgar score, surfactant use, invasive/non-invasive ventilation, and main neonatal morbidities, e.g. neonatal respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, severe intraventricular hemorrhage, and retinopathy of prematurity. Mortality was defined as that occurred prior to discharge, including death in the DR, regardless of the length of hospital stay. Mortality after discharge is not registered in the network's database. Gestational age in full weeks was established according to the best obstetric estimation based on an early antenatal ultrasound and/or the last menstrual period.

Major congenital malformations were defined as the presence of a prenatal structural defect that affects (or may potentially affect) survival.

The primary or leading cause of death was classified based on what was registered in the

NEOCOSUR database. The cause was grouped into specific causes or by body organ system depending on their clinical relevance. The 6 most common causes of death were established: congenital malformations, infections (early sepsis, late sepsis, clinical sepsis, septic shock, infection identified as cause of death), respiratory conditions (pulmonary hemorrhage, air leak, bronchopulmonary dysplasia, hyaline membrane disease), conditions associated with the central nervous system (CNS) (intraventricular hemorrhage, convulsive status epilepticus, hydrocephalus, CNS disease identified as cause of death), prematurity (thus defined in the database as cause of death), and necrotizing enterocolitis. If not included under these 6 categories, the cause was classified as “other”. If the cause of death could not be clearly established according to the database description, it was defined as “unidentified cause”.

The classification and grouping of causes of death was done and reviewed by 4 clinicians members of the NEOCOSUR Neonatal Network based on predefined criteria that were common for the group as a whole.

The causes of death were broken down depending on whether they occurred in the DR or after admission to the NICU. In addition, they were classified based on temporality (days of life) and stratified gestational age (24–27 weeks and 28–31 weeks).

For the descriptive analysis, mean and standard deviation values were used for numerical variables, whereas frequency and proportion values were used for categorical variables. The former were compared using Student's *t* test and the latter, using the χ^2 test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Postnatal age at death was determined using the Kaplan-Meier test for the entire study period. The causes of death were analyzed for all preterm infants and based on whether they occurred in the DR or following admission to the NICU.

The SPSS 17.0 (Chicago, IL, USA) software was used for analysis.

The study was approved by the Ethics Committee of the School of Medicine of Pontificia Universidad Católica de Chile (ID: 171106002).

RESULTS

A total of 11 753 live newborn infants born between 24 and 31⁺⁶ weeks of gestational age with a BW of 500–1500 g in the NEOCOSUR

sites between January 2007 and December 2016 were included. Overall mortality since birth until discharge from the hospital across the study period was 25.6% (n = 3012). The characteristics of the study population are described in *Table 1*.

Figure 1 shows the causes of death classified as overall, occurring in the DR or occurring after admission to the NICU. The prevailing causes of death in the DR were congenital malformations (43.3%), respiratory diseases (14.3%), and prematurity (11.4%). After admission

to the NICU, the most common causes of death were respiratory diseases (24.2%), followed by infectious diseases (24.1%), and congenital malformations (10.8%). The cause was not identified in 21.6% of all deaths.

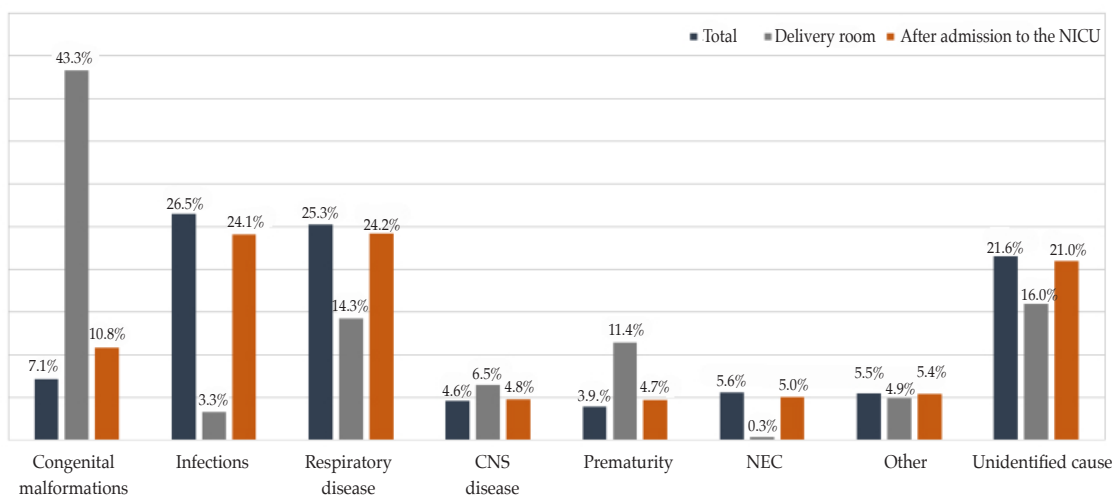
In relation to temporality, the median age at death was 4 days, whereas the average age at death in the study population was 10.2 days (*Figure 2*). If the temporality of deaths in the study population is analyzed in more depth, it is observed that 10.2% of deaths occurred in the

TABLE 1. Characteristics of the study population (n = 11 753) NEOCOSUR Neonatal Network 2007-2016

Gestational age (weeks), mean (SD)	28.0 (2.1)
Birth weight (g), mean (SD)	1054.6 (262.5)
Female sex, n (%)	5540 (47.1)
Multiple pregnancy, n (%)	2402 (20.4)
Antenatal corticosteroids, n (%)	9540 (81.2)
Mode of delivery, n (%)	
Spontaneous vaginal	3254 (27.7)
C-section with labor	5594 (47.6)
C-section without labor	2873 (24.4)
Apgar at 1 min \leq 3, n (%)	2787 (23.7)
Apgar at 5 min \leq 3, n (%)	754 (6.4)
Mortality, n (%)	3012 (25.6)
Death in the delivery room, n (%)	307 (2.6)
Respiratory distress syndrome, n (%)	9774 (83.2)
Mechanical ventilation, n (%)	8243 (70.1)
Necrotizing enterocolitis, n (%)	1402 (11.9)
Intraventricular hemorrhage grade III or IV, n (%)	1222 (10.4)
Retinopathy of prematurity, n (%)	1977 (16.8)

SD: standard deviation; n: number.

FIGURE 1. Causes of death in very low birth weight infants in the NEOCOSUR Neonatal Network between 2007 and 2016 across different periods: Total, delivery room, and after admission to the neonatal intensive care unit



CNS: central nervous system; NEC: necrotizing enterocolitis.

DR; 21.5%, between 1 hour and 1 day of life (after admission to the NICU); 52.1% of patients died in the first 4 days of life and 63.8%, in the first week (Table 2).

The relationship between causality and temporality changes over the first month of life, as shown in Figure 3. Congenital malformations are the prevailing cause of death in the DR compared to respiratory diseases in the first days of life. After the first week of life, infections are the leading cause of death in this population, together with necrotizing enterocolitis.

Figure 4 shows the causes of death by gestational age (24-27 weeks and 28-31 weeks). In the older gestational age group (28-31 weeks), the prevailing cause of death in the DR and during the first 48 hours of life were congenital malformations. However, among infants with a younger gestational age (24-27 weeks), deaths that occurred in the first days of life were mostly related to respiratory diseases.

In both gestational age ranges, deaths due to infections and necrotizing enterocolitis behave

similarly. Infections prevail after the first week of life, whereas necrotizing enterocolitis is more common between the second and the fourth week of life.

DISCUSSION

Overall mortality in VLBWIs was 25.6% in the study period. The average and median age at death were 10.2 and 4 days, respectively. The prevailing causes of death in the DR were congenital malformations, respiratory diseases, and prematurity. After admission to the NICU, the most common causes of death were respiratory diseases, followed by infectious diseases and congenital malformations.

Historically, immaturity and respiratory causes in the first days of life were the leading causes of death in the group of extremely preterm infants. However, Patel et al. have reported a reduction in respiratory diseases as cause of death among extremely preterm infants (between 22 and 28 weeks of gestational age) in the 2000-2011 period according to the

FIGURE 2. Age of very low birth weight infants at time of death. Kaplan-Meier analysis for the entire population

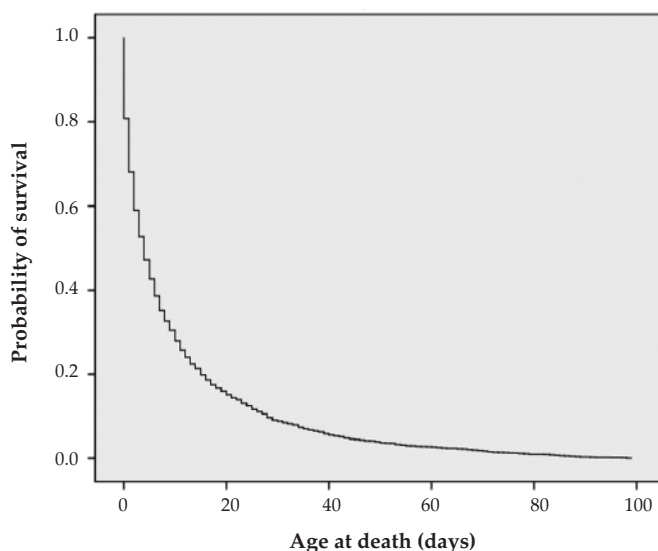
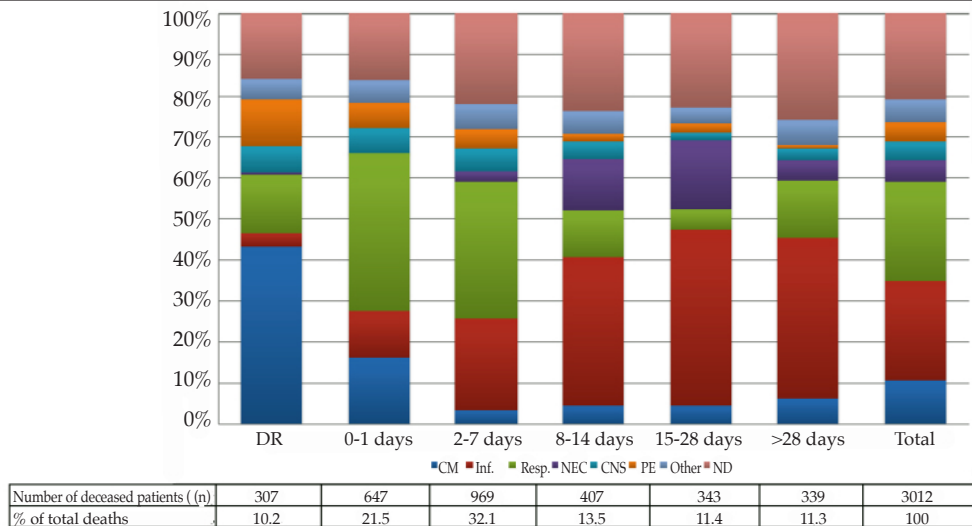


TABLE 2. Causes of death as per temporality in the overall population ($n = 3012$) during the first week of life – NEOCOSUR Neonatal Network 2007-2016

	DR	1 h-1 do	2 do	3 do	4 do	5 do	6 do	7 do	> 7 do
Number of deceased patients (n)	307	647	268	183	163	137	118	100	1089
% of accrued deaths	10.2	31.7	40.6	46.7	52.1	56.6	60.5	63.8	100

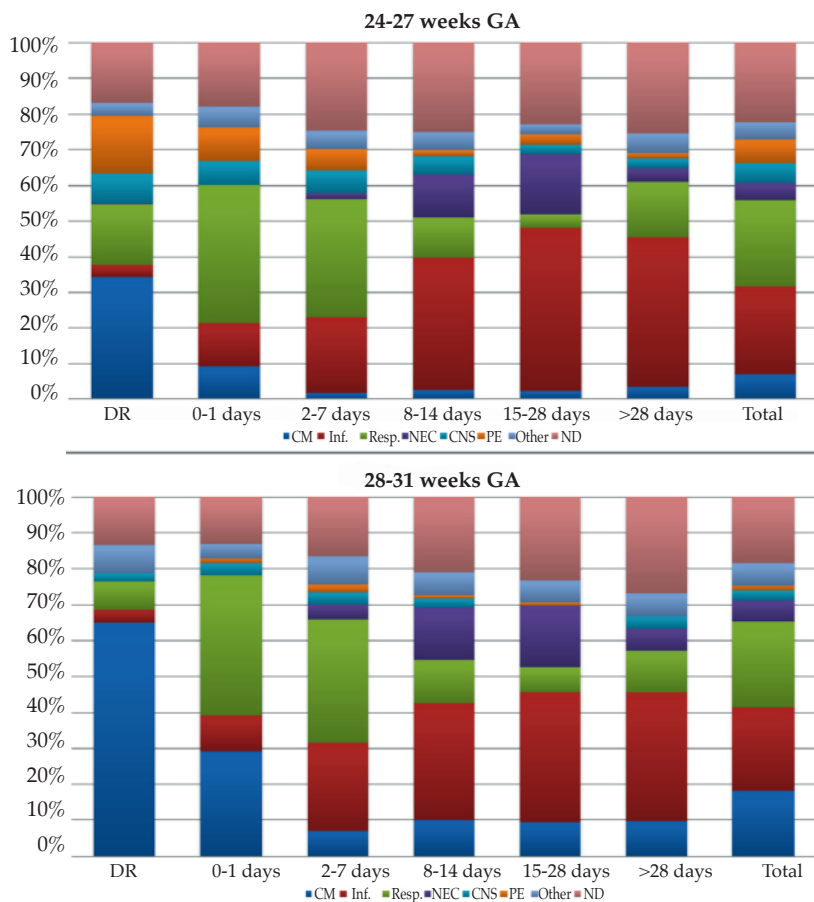
DR: delivery room; do: days old.

FIGURE 3. Causes of death as per temporality in the overall population



DR: delivery room; CM: congenital malformations; Inf.: infections; Resp.: respiratory diseases; CNS: central nervous system; NEC: necrotizing enterocolitis; PE: prematurity; ND: non-determined.

FIGURE 4. Causes of death in very low birth weight infants by gestational age (24-27 weeks [n = 209] and 28-31 weeks [n = 983]) in the NEOCOSUR Neonatal Network 2007-2016



GA: gestational age; DR: delivery room; CM: congenital malformations; Inf.: infections; Resp.: respiratory diseases; CNS: central nervous system; NEC: necrotizing enterocolitis; PE: prematurity; ND: non-determined.

National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Network (n = 22 248).⁸ In contrast, necrotizing enterocolitis as a cause of death increased. Although other networks have found a recent reduction in the mortality rate of extremely preterm infants, the causes of death are not specified. Data from a study conducted in 2 areas of Croatia (n = 252) point out that immaturity is the most frequent cause of death in the first 3 days of life in VLBWIs born at ≥ 22 weeks of gestational age with a BW < 1500 g; whereas necrotizing enterocolitis is the most common cause after 12 hours of life, followed by infections and, finally, renal conditions. In this study, most deaths occurred in the first 12 hours of life.⁹ A single center study from Korea described the causes of death in preterm infants born between 23 and 26 weeks of gestational age over 2 periods.¹⁰ In the first period (2001-2005, n = 382), the prevailing causes of death were sepsis, air leak, and bronchopulmonary dysplasia (BPD). In the second period (2006-2011, n = 258), the causes of death were intracranial hemorrhage and BPD. A recent study analyzed the causes of death in infants born between 24 and 26⁺⁶ weeks of gestational age in the Netherlands and found that the 3 leading causes were necrotizing enterocolitis, neonatal respiratory distress syndrome, and intraventricular hemorrhage.¹¹

In our study, the main causes of death in the DR were severe congenital malformations and, after admission to the NICU, respiratory diseases and infections, and this is consistent with studies conducted in developing countries.^{9,12}

The analyses of mortality and its causes in other networks are variable. Such variability depends on the target population and excluded patients. For example, the study from the Netherlands excluded patients who died after the first 12 hours of life.¹¹ In our study, we analyzed all deceased patients in the predetermined age, weight, and time group, regardless of their history. This allows to have an actual overview of causes of death in VLBWIs.

Similarly to what has been observed in other networks, prematurity is a cause of death, especially in the DR and in the first days of life.^{8,9} Respiratory conditions prevail in the first weeks of life, whereas infections prevail after the first or second week of life, a period during which necrotizing enterocolitis is also a cause of death.

The analysis of causes of death by gestational age showed that the relevance of congenital malformations as a cause of death in the DR is

higher in the population born at a gestational age between 28 and 31 weeks compared to the group born between 24 and 27 weeks (65.2% versus 34.4%). In addition, as expected, prematurity does not play a relevant role as a cause of death in the group born between 28 and 31 weeks of gestational age, and respiratory causes reduced with an older gestational age. Infections and necrotizing enterocolitis show a similar behavior in both gestational age groups.

Identifying the causes of death also allows to establish potentially modifiable causes, such as respiratory diseases and infections. The subsequent development of quality improvement protocols aimed at reducing infections in the NICU and enhancing respiratory therapies may help to reduce mortality in this group of VLBWIs.

It is also worth noting the large percentage of patients who die in their first week of life, which evidences the relevance of perinatal care to improve survival.

The main limitation of this study, in addition to its retrospective nature, is that a large percentage of causes of death has not been adequately defined. However, the difficulty establishing the cause of death is also common in other networks.⁸ Different factors may contribute to this, resulting in a potential error in the classification of the cause of death.

Thus, in the study by Patel et al., the cause of death was not adequately established in 13.7% of cases.⁸ Another limitation, also recognized by other authors, is that our database does not register the limitation of therapeutic efforts, which may occur since birth. In addition, we may also consider that the fact that the NEOCOSUR Neonatal Network includes selected sites with heterogeneous, public and private NICUs concerned about keeping a prospective data registry is another limitation. For this reason, the collected data may not be entirely extrapolated to the whole region.

In our study, in order to better classify the causes of death, a group of clinicians was specifically trained in this task based on predefined criteria.

Therefore, it is highly necessary to include accurate registries and have clear operating manuals available in relation to causes of death. This way, the actual cause of death of a patient may be better and objectively identified.

The strengths of the study are its multicenter nature and the large group of VLBWIs in whom we especially sought to determine the causes of death and thus contribute to research in a field

that has been little explored in our region.

Another strength is that data collected in this study have allowed to introduce changes in the registry of causes of death in the NEOCOSUR Network in order to standardize and improve mortality diagnoses, reduce the number of unidentified causes due to under-registration, and make better comparisons with the results of other neonatal networks.

CONCLUSIONS

Fifty-two percent of deaths observed in this population of VLBWIs occurred in the first 4 days of life. Congenital malformations were the most common cause of death in the DR, whereas respiratory conditions and infections were the most frequent causes during stay in the NICU. ■

Acknowledgments

We would like to thank all members of the NEOCOSUR Neonatal Network who took part in this study and the Database Unit.

The following members of the NEOCOSUR Neonatal Network helped with this study:

Argentina: Ana Pedraza, Guillermo Colantonio, Gastón Pérez, Jorge Zapata, Fortunato Tomas (Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires); Silvia Fernández, Pablo Brener, Gonzalo Mariani, María P. Carrascal, Fernanda Galleti (Hospital Italiano de Buenos Aires); Jorge Tavosnaska, Liliana Roldan, Gladys Saa, Débora Sabatelli, María L. Gendra, María T. Sepúlveda, María F. Buraschi, Graciela Basso (Hospital Juan Fernández, Buenos Aires); Mónica Rinaldi, Daniel Agost (Hospital Lagomaggiore, Mendoza); Claudio Solana, Elio Rojas, Ricardo Nieto, Javier Meritano (Maternidad Sardá, Buenos Aires); Néstor Vain, Lionel Cracco, Edith Martínez, Noemí Jacobi, María San Miguel (Sanatorio de la Trinidad, Buenos Aires); Horacio Roge, Daniel Abdala, Martín Guida, Damián Pretz (Hospital Español de Mendoza, Mendoza); Gabriel Musante, Rodolfo Keller, Carola Capelli, Magdalena Elizalde, Ana Leyla, Romina Acha (Hospital Universitario Austral, Buenos Aires), Luis Ahumada, Mirta Ferreyra, Laura Sánchez, Adriana Mitrano (Hospital Nuestra Señora de la Misericordia, Córdoba).

Brazil: Marynea Do Vale, Vanda M. Ferreira, Silvia Cavalcante de Sousa, Patricia Franco Márquez, Rosangeles Fernández, Lucena Batista, Marília Da Gloria Martins (Hospital Universitario UFMA, São Luís).

Chile: Daniela Masoli, Jorge Fabres, Alberto

Toso, José L Tapia, Álvaro González, Mariela Quezada, Solange Rojas (Hospital Clínico Universidad Católica de Chile, Santiago); Jaime Burgos, María E. Hübner, Rodrigo Ramírez (Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago); Jorge León del Pedregal, Lilia Campos, Aldo Bancalari, Ximena Giacconi, Sergio Treuer, Roxana Aguilar (Hospital Guillermo Grant, Concepción); Jane Standen, Marisol Escobar, Daniela Sandino, Viviana Veas (Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar); Agustina González, Claudia Ávila (Hospital San José, Santiago); Marcela Díaz, Patricia Mena (Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago); Dagoberto Pizarro, Rafael Mendizábal, María Caballero (Hospital San Borja Arriarán, Santiago); Rodrigo Donoso, Gerardo Flores, Johanne Jahnsen, Ivian Blanco, Virginia Alpaca, María E. Aguirre, Mauricio Marín, Patricia Álvarez, Jaime García (Hospital Puerto Montt, Puerto Montt); María I. Saldes, Eduardo Ahumada, Montserrat Vásquez, Paula Gajardo (Hospital Van Buren, Valparaíso); Carmen Díaz, Ximena Sandoval, Sergio Farías, Carola Aguirre (Hospital Antofagasta, Antofagasta).

Paraguay: Ramón Mir, José Lacarruba, Larissa Genes, Elizabeth Céspedes, Elvira Mendieta (Departamento de Hospital de Clínicas de Asunción, Asunción); Rosanna Fonseca, Larissa Genes, Leticia Zapata, Sonia Pereira (Hospital San Pablo, Asunción).

Peru: Verónica Webb, Margarita Llontop, Lili Chancafe, Sicilia Bellomo (Hospital Cayetano Heredia, Lima); César García, Oscar Chumbes, Anne Castañeda, Jorge Mucha, Alcides Carrión (Hospital Guillermo Almenara, Lima).

Uruguay: Fernando Silvera, Daniel Borbonet, Catalina Vaz Ferreira, Tamara Herrera, Elsa Arocena, Mey Aguirre (Facultad de Medicina Servicio de Recién Nacidos Pereira Rossell, Montevideo).

Database Unit, Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile: Ivonne D'Apremont, José L Tapia, Mariela Quezada, Solange Rojas, Luis Villarroel, Angélica Domínguez, Claudia Musalem, Guillermo Marshall. José Zubizarreta, PUC Information Technology Management.

REFERENCES

1. D'Apremont I, Marshall G, Musalem C, Mariani G, et al. Trends in Perinatal Practices and Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight Infants during a 16-year Period at NEOCOSUR Centers. *J Pediatr.* 2020; 225:44-50.e1.
2. Adams M, Bassler D, Bucher HU, Roth-Kleiner M, et al. Variability of Very Low Birth Weight Infant Outcome and Practice in Swiss and US Neonatal Units. *Pediatrics.* 2018; 141(5):e20173436.

3. Helenius K, Sjörs G, Shah PS, Modi N, et al. Survival in Very Preterm Infants: An International Comparison of 10 National Neonatal Networks. *Pediatrics*. 2017; 140(6):e20171264.
4. Guinsburg R, de Almeida MF, de Castro JS, Silveira RC, et al. Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29(6):1005-9.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015; 314(10):1039-51.
6. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(3):230-8.
7. Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA, et al. Variation in performance of neonatal intensive care units in the United States. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(3):e164396.
8. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Eng J Med*. 2015; 372(4):331-40.
9. Kardum D, Filipović-Grčić B, Müller A, Dessardo S. Survival until Discharge of Very-Low-Birth-Weight Infants in Two Croatian Perinatal Care Regions: A Retrospective Cohort Study of Time and Cause of Death. *Acta Clin Croat*. 2019; 58(3):446-54.
10. Park JH, Chang YS, Sung S, Ahn SY, Park WS. Trends in Overall Mortality, and Timing and Cause of Death among Extremely Preterm Infants near the Limit of Viability. *PloS One*. 2017; 12(1):e0170220.
11. van Beek PE, Groenendaal F, Broeders L, Dijk PH, et al. Survival and causes of death in extremely preterm infants in the Netherlands. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021; 106(3):251-7.
12. Muhe LM, McClure EM, Nigussie AK, Mekasha A, et al. Major causes of death in preterm infants in selected hospitals in Ethiopia (SIP): a prospective, cross-sectional, observational study. *Lancet Glob Health*. 2019; 7(8):e1130-8.

Efectividad de un programa de reducción de bacteriemias relacionadas con catéter venoso central en una unidad cardiovascular pediátrica

Effectiveness of a program for the reduction of central venous catheter-related bacteremias in a Pediatric Cardiovascular Unit

Silvina Ruvinsky^a, Norma Aquino^a, Ana M. Lenz^b, Ricardo Magliola^b, Cristina Herrera^b, Lorena Schaigorodsky^c, Martín Roth^c, Rosa Bologna^a, María Althabe^b

RESUMEN

Introducción. Las bacteriemias relacionadas con catéteres venosos centrales (CVC) son frecuentes en pacientes pediátricos posquirúrgicos de cardiopatías congénitas complejas internados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos cardiovascular (UCIP-CV) y tienen alta morbimortalidad.

Objetivo. Analizar la efectividad de un programa interdisciplinario para prevención de bacteriemias relacionadas con CVC en la UCIP-CV.

Material y métodos. Estudio de implementación, cuasiexperimental, antes-después, sin grupo control. Período de estudio del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2018. Población: equipo de salud de la UCIP-CV que atiende pacientes posquirúrgicos de cardiopatías complejas de un hospital. Período preintervención del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2008; período de intervención del 1 de enero de 2009 al 1 de enero de 2018. Intervención: implementación de un programa de mejora continua. Se analizaron tasas de bacteriemias CVC/1000 días y de uso de CVC/100 días, puntaje de RACHS, razón estandarizada de infecciones (REI), riesgo relativo (RR), intervalo de confianza del 95 % (IC95%), estimando una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa. La tasa de referencia se estimó como el promedio del período 2008/2009 y se comparó la tasa anual con la tasa de referencia.

Resultados. La tasa de referencia de bacteriemia 2008/2009 fue 10,6/1000 días CVC para analizar la REI. El puntaje de RACHS mayor a 3 fue similar en todos los períodos analizados. Se observó una reducción de la REI estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en la comparación anual. Al comparar la tasa de bacteriemia/1000 días de CVC inicial de 11,9 vs. final de 3,8, se observó una reducción significativa (RR: 0,16; IC95%: 0,07-0,35; $p < 0,001$).

Conclusiones. El programa fue efectivo; se observó reducción progresiva y significativa de la tasa de bacteriemias relacionadas con CVC en la UCIP-CV.

Palabras clave: infecciones, catéteres venosos centrales, bacteriemia, control de infecciones, unidades de cuidados intensivos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.304>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.304>

Cómo citar: Ruvinsky S, Aquino N, Lenz AM, Magliola R, et al. Efectividad de un programa de reducción de bacteriemias relacionadas con catéter venoso central en una unidad cardiovascular pediátrica. Arch Argent Pediatr 2022;120(5):304-309.

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas constituyen un grupo de malformaciones de diferente complejidad, con más de 200 posibles diagnósticos y de procedimientos quirúrgicos para su paliación o reparación definitiva (alrededor de 150), que generan un impacto en la morbilidad, mortalidad y calidad de vida de los pacientes. Para comparar los resultados, es necesario ajustarlos por la complejidad de los procedimientos. Para ello se desarrollaron herramientas que agrupan los procedimientos en estratos de similar riesgo de mortalidad. El puntaje de RACHS-1 agrupa los procedimientos en 6 categorías de riesgo creciente.¹

Durante el cuidado de estos pacientes, el uso de catéteres venosos centrales es imprescindible para el monitoreo, la infusión de fármacos, la hemodiálisis y la alimentación parenteral. En las UCIP-CV las bacteriemias relacionadas a CVC son las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) más frecuentes y de

- Servicio de Epidemiología e Infectología.
 - Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovascular.
 - Servicio de Anestesia.
- Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Silvina Ruvinsky:
sruvinsky@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 12-10-2021
Aceptado: 14-2-2022

alto impacto, prolongan la estadía hospitalaria y la morbimortalidad relacionada.² En la actualidad, se considera que las IACS son un problema que afecta la seguridad y calidad de atención de los pacientes. La mayoría de estas infecciones son prevenibles y evitables.³

El desarrollo, implementación y adherencia a programas interdisciplinarios activos y permanentes son considerados fundamentales para la reducción de las IACS y para el éxito de los programas quirúrgicos en las unidades de cuidados críticos de hospitales que asisten a pacientes con cardiopatías complejas.^{4,5}

El objetivo del estudio fue analizar la efectividad de un programa interdisciplinario con implementación sistemática, sucesiva y permanente de medidas de prevención de bacteriemias relacionadas a CVC en la UCIP-CV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio, antes-después sin grupo control, cuasiexperimental, diseñado a fin de analizar el impacto del programa en la reducción de bacteriemias relacionadas a CVC en la UCIP-CV del Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan.

La UCIP-CV es una unidad de referencia nacional, tiene un total de 21 camas, atiende alrededor de 600 niños con cardiopatías complejas con el 42 % con puntaje de RACHS-1 igual o mayor a 3. El programa de cirugía cardiovascular del Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan realiza 800 procedimientos quirúrgicos en 600 pacientes por año, que incluyen un programa de trasplante cardíaco y de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por su sigla en inglés). El 90 % de los pacientes cursan su posoperatorio en la unidad de recuperación cardiovascular, cuyos resultados en mortalidad y morbilidad han sido reportados en diversas publicaciones.⁶⁻⁸

El programa implementado para la prevención de bacteriemias relacionadas fue dirigido a todo el personal que asiste a niños en la UCIP-CV (médicos, enfermeros, anestesistas, médicos intensivistas, cirujanos, cardiólogos y personal de apoyo).

Todos los niños con CVC durante la hospitalización en la UCIP-CV entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2018 fueron incluidos. El período preintervención fue del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2008. El período posintervención fue del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre 2018.

La intervención –secuencial, sistemática y sostenida– incluyó: organización de un equipo de trabajo interdisciplinario para lograr implementación y adherencia del equipo de salud al programa, programa de higiene de manos 5 momentos, protocolo de colocación y cuidado de CVC (*Material suplementario 1*), protocolo de preparación de soluciones, protocolo de higiene y limpieza de superficies de la unidad/paciente, incorporación de enfermera de enlace (enfermera de la UCIP-CV, líder de opinión local que trabajó en equipo con la enfermera en control de infecciones de la unidad), discusión en los pases diarios de la necesidad de continuar o no con CVC en cada paciente de la unidad. Se utilizaron listas de verificación mediante observación directa de la adherencia a los distintos protocolos durante el período inicial del programa. Mientras duró el programa, todos los meses se realizaron talleres de entrenamiento de los protocolos para todo el equipo de salud que ingresaba, rotaba o pertenecía en forma estable a la UCIP-CV.

Se realizaron reuniones mensuales con participación de la UCIP-CV y los servicios, con informes mensuales de las IACS, análisis de los pacientes, y se fijaban en cada reunión metas próximas y anuales. Se realizó el cierre anual de morbilidad-mortalidad y resultados de la vigilancia activa de las bacteriemias relacionadas con CVC en la UCIP-CV con definición de próximas metas por alcanzar anuales en el programa. Se organizaron reuniones incidentales, mensuales y anuales de todo el equipo para la retroalimentación de los resultados del programa, la discusión y el abordaje de los problemas emergentes y posibles soluciones con el equipo de salud. Durante los inicios del programa, se utilizó una lista de verificación de inserción del catéter venoso central publicada en un estudio previo (*Material suplementario 2*).⁹

¹¹ Se describen las características de la UCIP-CV donde se implementó el programa: indicadores anuales de número de pacientes, procedimientos quirúrgicos, tasa de ocupación de camas, tasa global de mortalidad y pacientes día según período pre- y posintervención.

Se estimaron como medidas principales de impacto del programa la tasa de bacteriemias relacionadas a CVC/1000 días de uso de CVC, la tasa de uso de CVC/100 días paciente, la razón estandarizada de infecciones (REI) según definición de vigilancia del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés) y del Programa Nacional de Epidemiología y Control de Infecciones

Hospitalarias (VIHDA)^{12,13} (Material suplementario 3) y el puntaje de RACHS-1 (porcentaje de pacientes con puntaje igual o mayor a 3).

Toda la información tanto en el período preintervención como en el posintervención se registró en forma prospectiva.

Análisis estadístico

Se estimaron medias, medianas y rangos intercuartílicos; las variables categóricas se describieron según frecuencia en tablas; se estimaron RR, IC95 %. Para el análisis bivariado de los resultados obtenidos durante el programa, se utilizó prueba t, prueba de Wilcoxon o prueba de chi-cuadrado, según correspondiera. Se estableció como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó STATA 14.0^a.

El programa fue presentado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación. Por ser un estudio de intervención educativo, no requirió firma de consentimiento informado.

RESULTADOS

En la *Tabla 1* se observa que, en todos los períodos del estudio, tanto antes como después de la implementación del programa, se realizaron procedimientos quirúrgicos complejos, con un porcentaje elevado de pacientes con puntaje de RACHS-1 mayor a 3 y alta tasa de ocupación de camas. Se hospitalizaron y atendieron pacientes con cardiopatías complejas con una tasa de mortalidad global similar según período analizado, a excepción del 2016, donde la tasa global de mortalidad fue mayor.

En la *Tabla 2* se resume el total de episodios de bacteriemias observados, la tasa de bacteriemias por 1000 días uso de catéteres venosos centrales, tasa de uso de catéter venoso central, la REI, IC95 % y p , observadas en comparación anual y durante la implementación del programa. Sobre la base de las tasas de bacteriemias relacionadas con CVC, se estimó período preintervención como tasa de referencia: 10,60 para calcular la REI y analizar impacto de las medidas implementadas

TABLA 1. Características de la unidad de cuidados intensivos cardiovascular según el período analizado

Año	Pacientes operados	Cirugías con bomba	Pacientes día	Ocupación de camas (%)	Puntaje de RACHS >3 (%)	Mortalidad (%)
2008	541	444	6241	92,25	43,6	5,5
2009	546	484	6212	89,25	49	5,1
2010	426	378	6328	88,48	41,2	5,6
2011	462	412	6017	89,66	43,5	4,8
2012	465	416	6908	90,55	46,3	7
2013	472	394	6514	91,41	49	5
2014	539	460	6968	91,66	45	5,8
2015	580	487	7093	92,57	47	4,3
2016	514	431	7185	93,98	46	9,3
2017	537	451	7208	94,82	48	6
2018	498	444	7036	94	47,5	7,2

TABLA 2. Impacto del programa en las bacteriemias relacionadas con catéteres venosos centrales según el año en estudio

Año	Días Paciente	Episodios de bacteremia	Días uso de CVC	Tasa de uso de CVC	Tasa de bacteremia por cada 1000 días de uso de CVC	Episodios de bacteremia esperados	REI	IC95%	Valor de p
2008	6241	46	3849	61,7	11,9	-	-	-	-
2009	6212	36	3871	62	9,3	41	0,88	0,61-1,15	NS(**)
2010	6328	29	3284	52	8,83	35	0,83	0,54-1,12	NS
2011	6017	21	2904	48	7,23	31	0,68	0,41-0,95	<0,05
2012	6908	16	2646	38	6,05	28	0,57	0,3-0,84	<0,05
2013	6514	15	2800	43	5,36	30	0,51	0,26-0,76	<0,05
2014	6968	10	2682	38	3,49	29	0,32	0,13-0,53	<0,05
2015	7093	17	3114	44	5,46	33	0,52	0,27-0,77	<0,05
2016	7185	22	3705	52	5,94	40	0,56	0,32-0,8	<0,05
2017	7208	14	3380	47	4,14	36	0,39	0,2-0,58	<0,05
2018	7036	12	3123	44	3,8	33	0,36	0,17-0,55	<0,05

REI: razón estandarizada de infecciones; NS: no significativo; CVC: catéter venoso central.

por el programa. Se observó, con un número similar de pacientes día, una reducción de la tasa de utilización de CVC y una disminución progresiva y estadísticamente significativa de la REI a partir de los 2 años de iniciado el programa (2011).

Al comparar la tasa de bacteriemia/1000 días de uso de CVC inicial de 11,9 vs. final de 3,8, se observó una reducción significativa (RR: 0,16; IC95%: 0,07-0,35; $p < 0,001$).

En relación con la distribución de microorganismos según período, en todos los años se observó predominio de bacilos gramnegativos sobre cocos grampositivos (Figura 1).

DISCUSIÓN

La prevención de infecciones en el posoperatorio de la cirugía cardíaca es una de las medidas que reducen la mortalidad. Existen iniciativas internacionales para el desarrollo de programas locales de mejora de calidad, similares al implementado en nuestro hospital, que logran resultados significativos cuando la implementación es multidisciplinaria y se consigue alta adherencia a las recomendaciones.^{14,15}

Las tasas observadas durante el período preintervención y el primer año de la intervención (2008-2009) superaban los estándares internacionales esperados de tasa de bacteriemia relacionada a CVC en UCIP.¹⁶ Una vez identificados los factores existentes analizados (preintervención), se desarrolló un programa de intervención de abordaje global que incluyó al personal de quirófano correspondiente a cirugía cardiovascular y la UCIP. Se estableció un conjunto de estrategias y la aplicación de medidas que comprendieron un

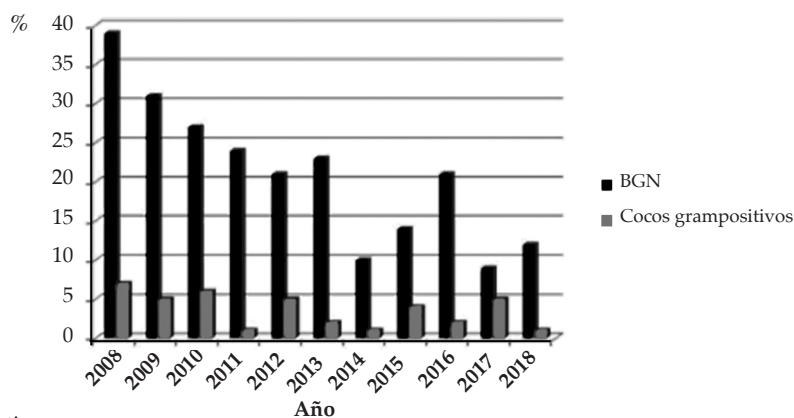
grupo de prácticas básicas que, implementadas todas juntas, producen mejoras en la calidad de los cuidados de procedimientos invasivos.¹⁷ La aplicación por parte del equipo multidisciplinario de estas prácticas básicas le brindó entrenamiento a todo el equipo de salud respecto a las recomendaciones. Asimismo, inicialmente, permitió lograr una reducción de las tasas de bacteriemia, con un mayor impacto a los 2 años de iniciado el programa.^{10,13}

Numerosas experiencias publicadas indican que la efectividad del programa no suele observarse inmediatamente, sino luego de un tiempo de implementado, por eso consideramos fundamental la retroalimentación de resultados, el refuerzo positivo a todo el equipo de salud por las mejoras en los procesos¹⁸ y la renovación anual de futuros objetivos y metas por parte del programa. Para el desarrollo del programa, fue imprescindible la participación de todos los actores para observar una reducción gradual, pero de alto impacto en la medida en que el programa y la adherencia a las recomendaciones se sostenía en el tiempo, similar a lo publicado en otras series.^{13-18,19}

La prevención de IACS requiere de amplios cambios en la práctica médica y la implementación de programas multidisciplinarios en la mejora del control de infecciones. También requiere de cambios culturales del comportamiento de los profesionales de la salud a través de educación, evaluaciones de desempeño, retroalimentación, provisión de informes de avances, trabajo en equipo y mejoras en la cultura de seguridad general.¹³⁻¹⁸

Los resultados obtenidos de la vigilancia activa permiten identificar, analizar los episodios

FIGURA 1. Distribución anual de microorganismos



BGN: bacilos gramnegativos.

de infecciones y evaluar sus posibles causas, con el objetivo principal de establecer o reforzar estrategias de control de las infecciones. La recolección de datos se realiza en forma sistemática a través de la recorrida diaria por la UCIP-CV de la enfermera en control de infecciones, infectología. El informe de los actores de la UCI es fuente de información de utilidad para el análisis del desarrollo e impacto del programa. La comparación interna con la tasa establecida basada en los datos históricos de la UCIP-CV (período 2008-2009) preintervención, permitió observar la reducción de la REI anualmente en forma progresiva y sostenida, y estadísticamente significativa según los estándares establecidos por los programas de vigilancia epidemiológica activa.¹³ La tasa de bacteriemias relacionada con CVC disminuyó en forma significativa al comparar el período preintervención con el posintervención; en todos los períodos predominaron los bacilos gramnegativos. Esto último similar a lo publicado en otras unidades de cuidados intensivos pediátricos.^{20,21}

Como debilidades del estudio, se destaca que desde el diseño no tiene grupo control y, debido a que las medidas implementadas fueron progresivas y muchas simultáneas, es difícil establecer cuáles fueron las más exitosas.

Consideramos que las distintas actividades desarrolladas en el programa deben continuar y pueden ser de utilidad para instituciones con características similares al Hospital Garrahan.

CONCLUSIÓN

El programa fue efectivo; se observó reducción progresiva y significativa de la tasa de bacteriemias relacionadas con CVC en la UCIP-CV.

Se debe continuar con el programa implementado a fin de lograr un proceso de mejora continua en la atención de los pacientes con cardiopatías complejas atendidos en la UCIP-CV. ■

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2022/2462_AO_Ruvinsky_Anexo.pdf

REFERENCIAS

- Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, et al. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123(1):110-8.
- Bell T, O'Grady N. Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2017; 31(3):551-9.
- Goudie A, Dynan L, Brady PW, Rettiganti M. Attributable cost and length of stay for central line-associated bloodstream infections. *Pediatrics.* 2014; 133(6):e1525-32.
- Costello JM, Forbes Morrow D, Graham DA, Potter-Bynoe G, et al. Systematic intervention to reduce central line-associated bloodstream infection rates in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatrics.* 2008; 121(5):915-23.
- Curtis JR, Cook DJ, Wall RJ, Angus DK, et al. Intensive care unit quality improvement: A "how to" guide for the interdisciplinary team. *Crit Care Med.* 2006; 34(1):211-8.
- Magliola RH, Althabe M, Moreno M, Lenz AM, et al. Cardiopatías congénitas: resultados quirúrgicos en un hospital público en Argentina. *Arch Cardiol Méx.* 2011; 81(3):178-82.
- Moreno GE, Charroqui A, Pilán ML, Magliola RH, et al. Clinical experience with Berlin Heart Excor in pediatric patients in Argentina: 1373 days of cardiac support. *Pediatr Cardiol.* 2011; 32(5):652-8.
- Althabe M, Rodríguez R, Balestrini M, Charroqui A, et al. Morbilidad en cirugía de cardiopatía congénita en un hospital público en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(1):e14-8.
- Lenz AM, Andion E, Ruvinsky S, Aguirre C, et al. Impacto de un programa de reducción de infección asociada a catéter en 9 unidades de cuidado intensivo pediátrico en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(2):93-7.
- Epping-Jordan JE, Pruitt SD, Bengoa R, Wagner EH. Improving the quality of health care for chronic conditions. *Qual Saf Health Care.* 2004; 13(4):299-305.
- Rutala W, Weber D. Disinfectants used for environmental disinfection and new room decontamination technology. *Am J Infect Control.* 2013; 41(5 Suppl):S36-41.
- Manual de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias. Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA): reporte anual enero 2017-diciembre 2017. Mar del Plata: MINSAL; 2018. [Acceso: 17 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.vihda.gov.ar/documentos/reportes-vihda/Reporte-Anual-VIHDA-2017.pdf>
- O'Grady N, Alexander M, Burns L, Dellinger EP, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011. Last update: October 2017. [Acceso: 17 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/index.html>
- Chanchal Sen A, Forbes Morrow D, Balachandran R, Du X, et al. Postoperative Infection in developing world congenital heart surgery programs: data from the International Quality Improvement Collaborative. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017; 10(4):e002935.
- Jenkins KJ, Castañeda AR, Cherian KM, Couser CA, et al. Reducing mortality and infections after congenital heart surgery in the developing world. *Pediatrics.* 2014; 134(5):e1422-30.
- Dudeck MA, Edwards JR, Allen-Bridson K, Gross C, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2013, Device-associated Module. *Am J Infect Control.* 2015; 43(3):206-21.
- Pronovost P, Goeschel C, Colantuoni E, Watson S, et al. Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units: observational study. *BMJ.* 2010; 340:c309.
- Juaneda E, Juaneda I, Azar I, Rodríguez R, et al. Cuantificación de resultados en cirugía de cardiopatía congénita 2012-2015: cuatro años de experiencia con el

- programa colaborativo internacional de mejoría de calidad. *Rev Argent Cardiol.* 2018; 86(4):256-61.
19. Cuong Pham J, Goeschel CA, Berenholtz S, Damski R, et al. CLABSI Conversations: Lessons From Peer-to-Peer Assessments to Reduce Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Qual Manag Health Care.* 2016; 25(2):67-78.
20. Estudio Nacional de Diagnóstico Institucional y prevalencia de Infecciones Asociadas al cuidado de la Salud de Hospitales de Argentina: informe de resultados. Mar del Plata: MINSAL; 2016. [Acceso: 17 de enero de 2022]. Disponible en: <http://clinicainfectologica2hnc.webs.fcm.unc.edu.ar/files/2018/03/Informe-Estudio-Nacional-infecciones-asociadas-al-cuidado-de-la-salud-en-Hospitales-de-Argentina-2016.pdf>
21. Lake J, Weiner L, Milstone A, Saiman L, et al. Pathogen Distribution and Antimicrobial Resistance Among Pediatric Healthcare-Associated Infections Reported to the National Healthcare Safety Network, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018; 39(1):1-11.

Artículos seleccionados

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

PEDIATRICS. 2022 Apr 1;149(4):e2021052557.

Interrupción temprana, informe de resultados y publicación de ensayos clínicos pediátricos (*Brewster R, et al. Early discontinuation, results reporting, and publication of pediatric clinical trials*)










Comentario: Alejandro Balestracci. Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

LANCET CHILD ADOLESC HEALTH. 2018 Nov;2(11):783-791.

Asociación entre las conductas de movimiento durante 24 horas y el coeficiente intelectual global en niños estadounidenses: estudio transversal observacional (*Walsh JJ, et al. Associations between 24 hour movement behaviours and global cognition in US children: a cross-sectional observational study*)

Comentario: María Belén Micheletti. Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba.

Effectiveness of a program for the reduction of central venous catheter-related bacteremias in a Pediatric Cardiovascular Unit

Silvina Ruvinsky^a , Norma Aquino^a , Ana M. Lenz^b , Ricardo Magliola^b ,
Cristina Herrerra^b , Lorena Schaigorodsky^c , Martín Roth^c , Rosa Bologna^a ,
María Althabe^b 

ABSTRACT

Introduction. Central venous catheter (CVC)-related bacteremias are common in pediatric patients following surgery for complex congenital heart disease admitted to a pediatric cardiac intensive care unit (PCICU) and have a high morbidity and mortality.

Objective. To analyze the effectiveness of an interdisciplinary program for the prevention of CVC-related bacteremias in the PCICU.

Material and methods. Quasi-experimental, before and after implementation study without a control group. Study period: 01-01-2008 to 12-31-2018. Population: PCICU staff who care for patients following surgery for complex heart disease at a hospital. Pre-intervention period: 01-01-2008 to 12-31-2008; intervention period: 01-01-2009 to 01-01-2018. Intervention: implementation of an ongoing improvement program. The rate of CVC-related bacteremias/1000 days and CVC use/100 days, RACHS score, standardized infection ratio (SIR), relative risk (RR), and 95% confidence interval (CI) were analyzed and a *p* value < 0.05 was considered statistically significant. The reference rate was estimated as the average for the 2008-2009 period and the annual and reference rates were compared.

Results. The bacteremia reference rate for 2008-2009 was 10.6/1000 days of CVC to analyze the SIR. A RACHS score over 3 was similar across all studied periods. The annual comparison showed a statistically significant reduction (*p* < 0.05) in the SIR. The comparison between the baseline bacteremia rate/1000 days of CVC (11.9) and the final rate (3.8) showed a significant reduction (RR: 0.16; 95% CI: 0.07–0.35; *p* < 0.001).

Conclusions. The program was effective; the rate of CVC-related bacteremias in the PCICU showed a progressive, significant reduction.

Key words: infections, central venous catheters, bacteremia, infection control, intensive care units.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.304>

To cite: Ruvinsky S, Aquino N, Lenz AM, Magliola R, et al. Effectiveness of a program for the reduction of central venous catheter-related bacteremias in a Pediatric Cardiovascular Unit. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):304-309.

INTRODUCTION

Congenital heart disease refers to a group of malformations of varying complexity, with more than 200 possible diagnosis and palliative or definitive repair surgical procedures (about 150), which have an impact on morbidity, mortality, and quality of life of patients. For outcome comparison, it is necessary to adjust for the complexity of the procedures. Tools that group procedures into strata of similar mortality risk were developed to this end. The RACHS-1 score groups procedures into 6 categories of increasing risk.¹

During the care of these patients, the use of central venous catheters (CVCs) is essential for monitoring, drug infusion, hemodialysis, and parenteral feeding. In PCICUs, CVC-related bacteremias are the most frequent, high-impact healthcare-associated infections (HAIs), prolonging hospital stay and related morbidity and mortality.² Currently, HAIs are considered to be a problem that affects patient safety and quality of care. Most of these infections are preventable and avoidable.³

The development, implementation, and adherence to active and ongoing interdisciplinary programs are considered critical to the reduction of HAIs and to the success of surgical programs in hospital critical care units caring for patients with complex heart disease.^{4,5}

The objective of the study was to analyze the effectiveness of an interdisciplinary program with systematic, progressive, and permanent implementation of

- a. Department of Epidemiology and Infectology.
- b. Cardiovascular Intensive Care Unit.
- c. Department of Anesthesiology. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Silvina Ruvinsky:
sruvinsky@hotmail.com

Funding:
None.

Conflict of interests:
None.

Received: 10-12-2021
Accepted: 2-14-2022

measures to prevent CVC-related bacteremias in the PCICU.

MATERIAL AND METHODS

This was a quasi-experimental, before and after implementation study without a control group designed to analyze the impact of the program to reduce CVC-related bacteremias in the PCICU of Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan.

This is a national referral PCICU with a total of 21 beds that caters for approximately 600 children with complex heart disease; of them, 42% have a RACHS-1 score of 3 or higher. The cardiovascular surgery program of Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan performs 800 surgical procedures annually in 600 patients, including a heart transplant and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) program. In 90% of the patients, the post-operative period takes place in the cardiac surgery recovery unit, whose results in terms of morbidity and mortality have been reported in several publications.⁶⁻⁸

The program implemented for the prevention of related bacteremias was directed to all staff caring for children in the PCICU (physicians, nurses, anesthesiologists, intensivists, surgeons, cardiologists, and support staff).

All children with CVC use during their stay at the PCICU between January 1st, 2008 and December 31st, 2018 were included. The pre-intervention period was from January 1st, 2008 to December 31st, 2008. The post-intervention period was from January 1st, 2009 to December 31st, 2018.

This sequential, systematic, and sustained intervention included the organization of an interdisciplinary team to achieve intervention implementation and program adherence among team members, the 5 moments for hand hygiene program, CVC insertion and care protocol (see *Supplementary material 1*), solution preparation protocol, unit/patient surface hygiene and cleaning protocol, introduction of a liaison nurse (PCICU nurse, local opinion leader who worked together with the nurse for the management of infections at the unit), discussion during handoffs about the need to continue or not with CVC in each patient in the unit. Checklists were used for the direct observation of protocol adherence during the initial period of the program. Throughout the program, monthly protocol training workshops were held for the entire health care team that entered, rotated or

was part of the PCICU on a permanent basis.

Monthly meetings were held with the participation of the PCICU and other departments, during which monthly HAI reports and patient analysis were presented, and the establishment of future and annual goals at each meeting. An annual closure report of morbidity and mortality and active surveillance outcomes of CVC-related bacteremias in the PCICU was made and future annual goals for the program were defined. Incidental, monthly, and annual meetings of the whole team were organized in order to obtain program outcome feedback and discuss and address emerging problems and potential solutions with the health care team. A CVC insertion checklist published in a previous study was used in the beginning of the program (see *Supplementary material 2*).⁹⁻¹¹ The characteristics of the PCICU where the program was implemented are described: annual indicators of number of patients, surgical procedures, rate of bed occupancy, overall mortality rate, and patients day according to pre- and post-intervention period.

The following primary measures were estimated to establish the impact of the program: rate of CVC-related bacteremias/1000 days of CVC use, rate of CVC use/100 patient days, standardized infection ratio (SIR) according to the surveillance definition by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the National Hospital Infection Control and Epidemiology Program (VIHDA)^{12,13} (see *Supplementary material 3*), and the RACHS-1 score (percentage of patients with a score equal to or greater than 3).

All information in both the pre- and post-intervention periods was recorded prospectively.

Statistical analysis

Mean, median, and interquartile range were estimated; categorical variables were described using frequency tables; and RR and 95% CI were calculated. A T test, Wilcoxon test or χ^2 test were used for the bivariate analysis of program results, as applicable. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The STATA 14.0® software was used for the statistical analysis.

The program was submitted to and approved by the Ethics and Research Committee. This was an educational intervention study so it was not necessary to request participants to sign an informed consent.

RESULTS

Table 1 shows that complex surgical procedures were performed across all study periods, both before and after the program implementation, with a high percentage of patients who had a RACHS-1 score over 3 and a high bed occupancy rate. Hospitalized patients with complex heart disease showed a similar rate of overall mortality by analyzed period, except in 2016, when the overall mortality rate was higher.

Table 2 summarizes the total number of bacteremia episodes per 1000 days of CVC use, the rate of CVC use, the SIR, 95% CI, and *p* value observed in the annual comparison and over the program implementation. Based on the rate of CVC-related bacteremias, the pre-intervention

period was estimated as the rate of reference: 10.60 to calculate the SIR and analyze the impact of the measures implemented via the program. We observed a similar number of patients day, a reduction in the rate of CVC use, and a progressive, statistically significant reduction in the SIR as of 2 years after the program began (2011).

The comparison between the baseline bacteremia rate/1000 days of CVC use (11.9) and the final rate (3.8) showed a significant reduction (RR: 0.16; 95% CI: 0.07–0.35; *p* < 0.001).

In relation to the distribution of microorganisms by period, Gram-negative bacilli prevailed over Gram-positive cocci across all years (Figure 1).

TABLE 1. Characteristics of the cardiac intensive care unit by studied period

Year	No. of surgery patients	On-pump surgery	Patients day	Bed occupancy (%)	RACHS score > 3 (%)	Mortality (%)
2008	541	444	6241	92.25	43.6	5.5
2009	546	484	6212	89.25	49	5.1
2010	426	378	6328	88.48	41.2	5.6
2011	462	412	6017	89.66	43.5	4.8
2012	465	416	6908	90.55	46.3	7
2013	472	394	6514	91.41	49	5
2014	539	460	6968	91.66	45	5.8
2015	580	487	7093	92.57	47	4.3
2016	514	431	7185	93.98	46	9.3
2017	537	451	7208	94.82	48	6
2018	498	444	7036	94	47.5	7.2

TABLE 2. Impact of the program on central venous catheter-related bacteremias by study year

Year	Patient	Bacteremia episodes	Days of CVC use	Rate of CVC use	Rate of bacteremia per 1000 days of CVC use	Expected bacteremia episodes	SIR	95% CI	<i>p</i> value
2008	6241	46	3849	61.7	11.9	-	-	-	-
2009	6212	36	3871	62	9.3	41	0.88	0.61–1.15	NS (**)
2010	6328	29	3284	52	8.83	35	0.83	0.54–1.12	NS
2011	6017	21	2904	48	7.23	31	0.68	0.41–0.95	< 0.05
2012	6908	16	2646	38	6.05	28	0.57	0.3–0.84	< 0.05
2013	6514	15	2800	43	5.36	30	0.51	0.26–0.76	< 0.05
2014	6968	10	2682	38	3.49	29	0.32	0.13–0.53	< 0.05
2015	7093	17	3114	44	5.46	33	0.52	0.27–0.77	< 0.05
2016	7185	22	3705	52	5.94	40	0.56	0.32–0.8	< 0.05
2017	7208	14	3380	47	4.14	36	0.39	0.2–0.58	< 0.05
2018	7036	12	3123	44	3.8	33	0.36	0.17–0.55	< 0.05

SIR: standardized infection ratio; NS: not significant; CVC: central venous catheter.

DISCUSSION

The prevention of infections in the post-operative period of cardiac surgery is one of the measures used to help reduce mortality. There are international initiatives in place to develop local, quality improvement programs, similar to the one implemented in our hospital, which achieve significant results when the implementation has a multidisciplinary approach and a high level of adherence to the recommendations is achieved.^{14,15}

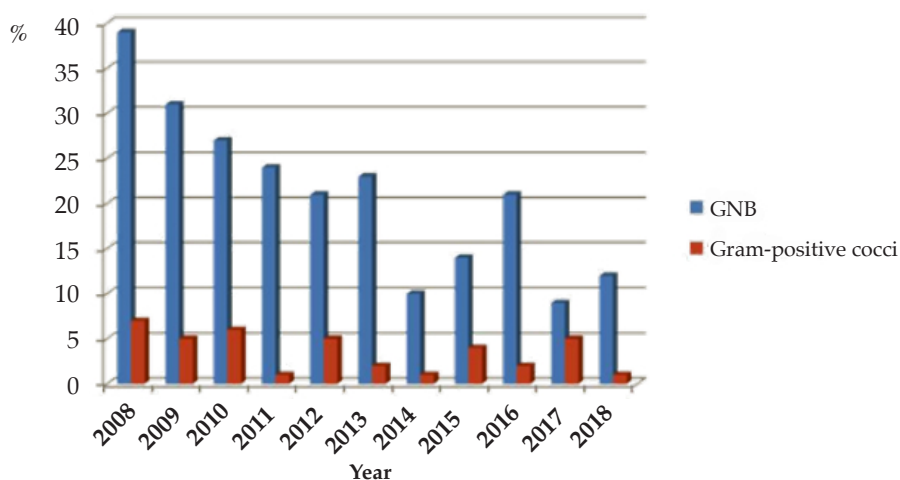
The rates observed during the pre-intervention period and the first year of the intervention (2008-2009) exceeded the expected international standards for the rate of CVC-related bacteremia in the PICU.¹⁶ Once the existing factors were identified and analyzed (pre-intervention), a global intervention program was developed that included the operating room staff working on cardiac surgery and the PICU. A set of strategies was established and measures that comprised a group of basic practices were carried out; when implemented together, they result in improvements in the quality of care related to invasive procedures.¹⁷ The application of these basic practices by the multidisciplinary team allowed to provide training on the recommendations to the entire health care team. Likewise, a reduction in bacteremia rates was initially achieved, with a greater impact 2 years after the program had been initiated.^{10,13}

Numerous published studies indicate that the effectiveness of the program is not usually observed immediately, but rather after a period of time following its implementation. For this reason, we consider it essential to provide feedback on results, positive reinforcement to the entire health care team for improvements in processes,¹⁸ and the annual renewal of future objectives and goals by the program. For the development of the program, the participation of all parties was essential to establish a progressive but highly significant reduction impact to the extent that the program and the adherence to the recommendations were sustained over time, similar to what has been published in other series.^{13-18,19}

The prevention of HAIs requires broad changes in medical practice and the implementation of multidisciplinary programs to improve infection control. It also requires cultural changes in the behavior of health care providers through education, performance assessments, feedback, provision of progress reports, teamwork, and improvements in the overall safety culture.¹³⁻¹⁸

The results obtained from active surveillance allow to identify and analyze episodes of infections and assess potential causes, with the main objective of establishing or reinforcing infection control strategies. Data are collected

FIGURE 1. Annual distribution of microorganisms



GNB: Gram-negative bacilli.

systematically through the daily tour of the PCICU by the nurse specialized in infectious diseases and infection control. The report submitted by UCI staff is a useful source of information for the analysis of the program's development and impact. The internal comparison with the rate based on PCICU historical data (2008-2009 period) from the pre-intervention period showed a reduction of the SIR annually, which was progressive and sustained and statistically significant according to the standards established by the active epidemiological surveillance programs.¹³ The rate of CVC-related bacteremias decreased significantly when comparing the pre- and post-intervention periods; Gram-negative bacilli predominated in all periods. The latter was similar to what has been published in other PICUs.^{20,21}

In relation to the weaknesses of the study, it should be noted that the design did not include a control group and, since the measures implemented were progressive and many were simultaneous, it is difficult to establish which were the most successful.

We believe that the different activities developed in the program should continue and may be useful for institutions whose characteristics are similar to those of Hospital Garrahan.

CONCLUSION

The program was effective; the rate of CVC-related bacteremias in the PCICU showed a progressive, significant reduction.

The implemented program should be continued in order to achieve ongoing improvement in the care of patients with complex heart disease seen at the PCICU. ■

Supplementary material available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2022/2462_AO_Ruvinsky_Annex.pdf

REFERENCES

- Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburguer JW, Spray TL, et al. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123(1):110-8.
- Bell T, O'Grady N. Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2017; 31(3):551-9.
- Goudie A, Dynan L, Brady PW, Rettiganti M. Attributable cost and length of stay for central line-associated bloodstream infections. *Pediatrics.* 2014; 133(6):e1525-32.
- Costello JM, Forbes Morrow D, Graham DA, Potter-Bynoe G, et al. Systematic intervention to reduce central line-associated bloodstream infection rates in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatrics.* 2008; 121(5):915-23.
- Curtis JR, Cook DJ, Wall RJ, Angus DK, et al. Intensive care unit quality improvement: A "how to" guide for the interdisciplinary team. *Crit Care Med.* 2006; 34(1):211-8.
- Magliola RH, Althabe M, Moreno M, Lenz AM, et al. Cardiopatías congénitas: resultados quirúrgicos en un hospital público en Argentina. *Arch Cardiol Méx.* 2011; 81(3):178-82.
- Moreno GE, Charroqui A, Pilán ML, Magliola RH, et al. Clinical experience with Berlin Heart Excor in pediatric patients in Argentina: 1373 days of cardiac support. *Pediatr Cardiol.* 2011; 32(5):652-8.
- Althabe M, Rodríguez R, Balestrini M, Charroqui A, et al. Morbilidad en cirugía de cardiopatía congénita en un hospital público en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(1):e14-8.
- Lenz AM, Andion E, Ruvinsky S, Aguirre C, et al. Impacto de un programa de reducción de infección asociada a catéter en 9 unidades de cuidado intensivo pediátrico en Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(2):93-7.
- Epping-Jordan JE, Pruitt SD, Bengoa R, Wagner EH. Improving the quality of health care for chronic conditions. *Qual Saf Health Care.* 2004; 13(4):299-305.
- Rutala W, Weber D. Disinfectants used for environmental disinfection and new room decontamination technology. *Am J Infect Control.* 2013; 41(5 Suppl):S36-41.
- Manual de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias. Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA): reporte anual enero 2017-diciembre 2017. Mar del Plata: MINSAL; 2018. [Accessed on: January 17th, 2022]. Available at: <http://www.vihda.gov.ar/documentos/reportes-vihda/Reporte-Anual-VIHDA-2017.pdf>
- O'Grady N, Alexander M, Burns L, Dellinger EP, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011. Last update: October 2017. [Accessed on: January 17th, 2022]. Available at: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/index.html>
- Chanchal Sen A, Forbes Morrow D, Balachandran R, Du X, et al. Postoperative Infection in developing world congenital heart surgery programs: data from the International Quality Improvement Collaborative. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017; 10(4):e002935.
- Jenkins KJ, Castañeda AR, Cherian KM, Couser CA, et al. Reducing mortality and infections after congenital heart surgery in the developing world. *Pediatrics.* 2014; 134(5):e1422-30.
- Dudeck MA, Edwards JR, Allen-Bridson K, Gross C, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2013, Device-associated Module. *Am J Infect Control.* 2015; 43(3):206-21.
- Pronovost P, Goeschel C, Colantuoni E, Watson S, et al. Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units: observational study. *BMJ.* 2010; 340:c309.
- Juaneda E, Juaneda I, Azar I, Rodríguez R, et al. Cuantificación de resultados en cirugía de cardiopatía

- congénita 2012-2015: cuatro años de experiencia con el programa colaborativo internacional de mejora de calidad. *Rev Argent Cardiol.* 2018; 86(4):256-61.
19. Cuong Pham J, Goeschel CA, Berenholtz S, Damski R, et al. CLABSI Conversations: Lessons From Peer-to-Peer Assessments to Reduce Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Qual Manag Health Care.* 2016; 25(2):67-78.
 20. Estudio Nacional de Diagnóstico Institucional y prevalencia de Infecciones Asociadas al cuidado de la Salud de Hospitales de Argentina: informe de resultados. Mar del Plata: MINSAL; 2016. [Accessed on: January 17th, 2022]. Available at: <http://clinicainfectologica2hnc.webs.fcm.unc.edu.ar/files/2018/03/Informe-Estudio-Nacional-infecciones-asociadas-al-cuidado-de-la-salud-en-Hospitales-de-Argentina-2016.pdf>
 21. Lake J, Weiner L, Milstone A, Saiman L, et al. Pathogen Distribution and Antimicrobial Resistance Among Pediatric Healthcare-Associated Infections Reported to the National Healthcare Safety Network, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018; 39(1):1-11.

Prevalencia de compromiso renal en pacientes pediátricos internados con enfermedad por coronavirus 2019: estudio multicéntrico

Prevalence of renal involvement among pediatric patients hospitalized due to coronavirus disease 2019: A multicenter study

- a. Unidad de Nefrología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- b. Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- c. Sector de Nefrología Pediátrica, Hospital Provincial Neuquén Dr. E. Castro Rendón, Neuquén, Argentina.
- d. Servicio de Nefrología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- e. Servicio de Nefrología Infantil, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.
- f. Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Interzonal General Dr. José Penna, Bahía Blanca, Argentina.
- g. Departamento de Pediatría, Nefrología Infantil, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- h. Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Italiano de San Justo, Argentina.
- i. Sanatorio del Niño, Paraná, Argentina.
- j. Servicio de Nefrología y Trasplante Pediátrico, Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Dr. Néstor Kirchner, Florencio Varela, Argentina.
- k. Centro Infantil del Riñón, San Miguel de Tucumán, Argentina.
- l. Servicio de Nefrología, Hospital de Niños Zona Norte Dr. Roberto Carra, Rosario, Argentina.
- m. Servicio de Nefrología, Hospital Pediátrico Dr. Avelino Lorenzo Castelán, Resistencia, Argentina.

Sandra M. Martín^a, Luciana Meni Battaglia^a, Jorge Ferraris^b, Flavia Ramírez^c, Paula Coccia^b, Laura García Chervo^d, Andrea Exeni^e, Laura Alconcher^f, Diego Ripeau^g, Fabio Machado^b, Juliana Blazquez^h, María P. Rígalⁱ, Débora Cisnero^e, Anabella Colazoⁱ, Paula Bresso^j, Luis Rodríguez^k, Jesica Geuna^l, Julieta Casim^l, Patricia Rivichini^l, Larisa Arrúa^m, Marta Adragna^d, Alejandro Balestracci^a

RESUMEN

Introducción. El compromiso renal (CR) en niños internados con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) varía entre el 1,2 % y el 44 %. Dado que existe limitada información local, el objetivo primario de este estudio fue estimar la prevalencia de CR en nuestro medio.

Población y métodos. Estudio transversal realizado en 13 centros de Argentina entre marzo y diciembre de 2020. Se incluyeron pacientes internados con COVID-19, de 1 mes a 18 años y que tuvieran al menos una determinación de creatinina sérica y/o de orina completa. Se excluyeron aquellos con enfermedad renal conocida. Se consideró CR la presencia de lesión renal aguda (LRA), proteinuria, hematuria, leucocituria y/o hipertensión arterial (HTA).

Resultados. De 528 historias clínicas elegibles, se incluyeron las de 423 pacientes (el 55,0 % de sexo masculino, mediana de edad 5,3 años). El cuadro clínico fue asintomático en el 31 %, leve en el 39,7 %, moderado en el 23,9 %, grave en el 1,2 %, crítico en el 0,7 %, y el 3,5 % presentó síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP). Dos pacientes (0,47 %) fallecieron. La prevalencia de CR fue del 10,8 % (intervalo de confianza 95% 8,2-14,2), expresada por leucocituria (16,9 %), proteinuria (16,0 %), hematuria (13,2 %), HTA (3,7 %) y LRA (2,3 %). Ninguno requirió diálisis. Presentar CR se asoció ($p < 0,0001$) con formas graves de enfermedad.

Conclusión. La prevalencia de CR en pacientes pediátricos internados con COVID-19 en 13 centros de nuestro país fue del 10,8 % y predominó en las formas clínicas graves.

Palabras clave: COVID-19, lesión renal aguda, proteinuria, hematuria, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.310>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.310>

Cómo citar: Martín SM, Meni Battaglia L, Ferraris J, Ramírez F, et al. Prevalencia de compromiso renal en pacientes pediátricos internados con enfermedad por coronavirus 2019: estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):310-316.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se identificó el coronavirus de tipo 2 asociado a síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés) como el agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés), con su posterior diseminación mundial.¹ Los niños son menos susceptibles a la infección grave en comparación con los adultos; el 50 % de ellos son asintomáticos.^{2,3} Si bien predomina la afección respiratoria, desde un catarro de vías aéreas superiores a una grave insuficiencia respiratoria, puede presentarse también con falla multiorgánica y desarrollar el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP).²

La etiopatogenia del compromiso renal (CR) es multifactorial; involucra el efecto citopático directo del virus sobre los podocitos y las células epiteliales tubulares, la disrupción del eje renina-angiotensina-aldosterona y la respuesta inflamatoria sistémica a la infección.⁴ Esta complicación, especialmente el desarrollo de lesión renal aguda (LRA), en pacientes pediátricos internados con COVID-19 varía entre el 1,2 % y el 44 % según la gravedad del cuadro clínico general.⁵⁻¹⁰ Dado que existe limitada información local sobre la afectación renal,¹¹ realizamos este estudio con el objetivo primario de estimar la prevalencia de CR en pacientes

Correspondencia:
Sandra M. Martín:
smmartin265@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-12-2021
Aceptado: 16-3-2022

pediátricos internados con COVID-19 en nuestro medio. Los objetivos secundarios fueron describir las características del CR y explorar factores de riesgo para su desarrollo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio multicéntrico, transversal y descriptivo realizado en 13 centros de Argentina entre marzo y diciembre de 2020. Los centros participantes en el estudio fueron convocados a través de los nefrólogos pertenecientes al Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes internados con infección confirmada por SARS-CoV-2, con edad entre 1 mes y 18 años, y poseer al menos una determinación de creatinina sérica y/o un estudio de orina completa, solicitados según el criterio del médico tratante. Se excluyeron aquellos con enfermedad renal previa y/o actual no relacionada con la COVID-19 (incluida la infección del tracto urinario).

Por indicación del Ministerio de Salud de Argentina, desde el inicio de la pandemia hasta junio de 2020, se internaban todos los pacientes con COVID-19, aun aquellos asintomáticos o sin criterios clínicos. A partir del 29 de junio del mismo año, esta conducta se limitó a los pacientes con criterios clínicos de gravedad y/o con factores de riesgo (incluidos los menores de 3 meses).¹²

Se consideró CR la presencia de LRA, proteinuria patológica, hematuria y/o leucocituria. La hipertensión arterial (HTA), aunque no siempre se debe a una afección renal *per se*, también fue considerada como expresión de CR. Durante la internación se obtuvieron los siguientes datos de las historias clínicas: edad, sexo, peso, comorbilidades, días de internación, gravedad clínica al ingreso (según clasificación del Ministerio de Salud de Argentina),¹² presencia de diarrea y/o vómitos, tensión arterial, ingreso a la unidad de terapia intensiva (UTI), requerimiento de inotrópicos y SIMP. Además, se registraron los valores séricos iniciales de urea, creatinina, hemograma, electrolitos, transaminasas, glucemia, albúmina y proteína C reactiva (PCR), y el último valor disponible de creatinina. En orina se consignó la presencia de proteinuria, hematuria y leucocituria. Dado que a algunos pacientes no se les solicitó la totalidad de estos estudios, también se registró la frecuencia de sus determinaciones.

El estudio fue aprobado por los respectivos comités de ética y eximido de la solicitud de

consentimiento informado (registro PRIISABA N°: 1803).

Definiciones

Infección por SARS-CoV-2: reacción en cadena de polimerasa en secreciones nasofaríngeas o serología (inmunoglobulina M y/o G) positivas.⁶

La **evidencia de CR** fue evaluada de acuerdo con la presencia o ausencia de:

- LRA: según el grado de elevación de la creatinina sérica por encima del valor superior normal para la edad se clasificó en estadio 1 (aumento entre 1,5-1,9 veces), estadio 2 (aumento entre 2-2,9) y estadio 3 (aumento >3 veces).¹³
- Hematuria: > 5 hematíes por campo de alta resolución en orina centrifugada.¹⁴
- Proteinuria: 1 o más cruces en tira reactiva o índice proteinuria/creatininuria en muestra aislada de orina > 0,2.¹⁵
- Leucocituria: ≥ 5 leucocitos por campo de alta resolución en orina centrifugada.¹⁶
- HTA: tensión arterial sistólica y/o diastólica ≥ percentil 95 para edad, sexo y talla en menores de 16 años y presión arterial sistólica entre 140-159 mmHg y/o diastólica entre 90-99 mmHg en mayores de 16 años.¹⁷

Según la **clínica al ingreso**, los pacientes fueron categorizados como:

- Asintomáticos: diagnosticados por rastreo de contactos estrechos, sin síntomas.¹²
- Leves: pacientes con síntomas respiratorios o generales inespecíficos, sin factores de riesgo y sin requerimiento de oxígeno ni hidratación parenteral, con signos vitales normales.¹²
- Moderados: pacientes con dificultad respiratoria, que requirieron oxígeno y/o hidratación parenteral, o pacientes con cuadros leves pertenecientes a grupos de riesgo.¹²
- Graves: pacientes con dificultad respiratoria grave con shock séptico compensado.⁸
- Críticos: pacientes con claudicación respiratoria inminente aguda, *shock* descompensado o paro cardiorrespiratorio.⁸
- SIMP: pacientes con fiebre mayor a 3 días y 2 de los siguientes: a) erupción cutánea o conjuntivitis bilateral o inflamación mucocutánea; b) hipotensión o shock; c) disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias; d) coagulopatía; e) síntomas gastrointestinales, con marcadores elevados de inflamación.^{18,19}

Factores de riesgo de gravedad asociados: prematuridad, cardiopatías, enfermedades respiratorias preexistentes, compromiso inmunológico, enfermedades neuromusculares, encefalopatía moderada o grave, desnutrición, diabetes insulino dependiente y drepanocitosis.²⁰

Análisis estadístico

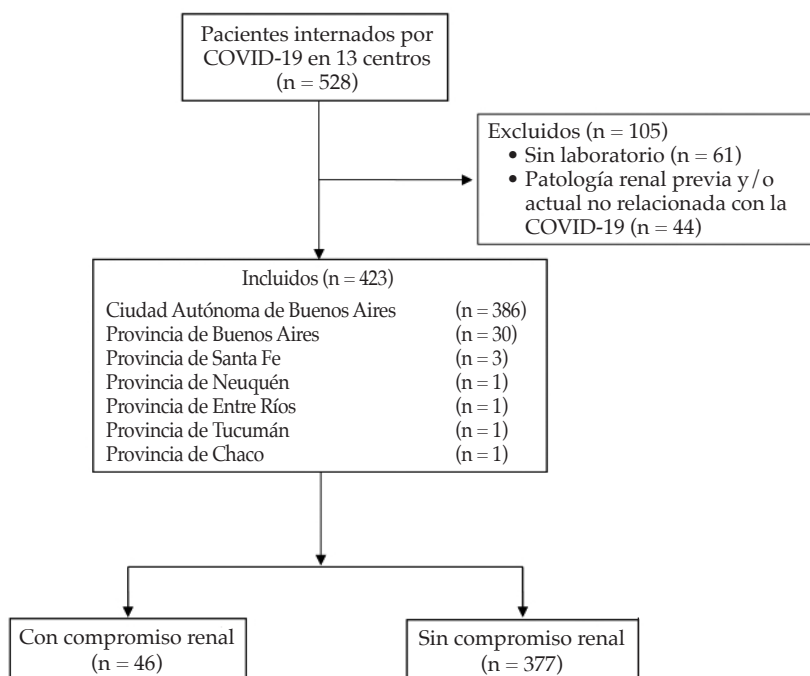
Debido a que al momento de la confección del protocolo se trataba de una enfermedad emergente, con gran variabilidad en los datos internacionales sobre la prevalencia de CR sumado a la limitada información local,⁵⁻¹¹ consideramos elegibles a todos los pacientes internados por COVID-19. La prevalencia se estimó sobre la base de la proporción de individuos que padecieron CR sobre el total de individuos internados por COVID-19 durante el período de estudio y se expresó en porcentaje con su intervalo de confianza del 95 % (IC95 %).²¹ Las variables cuantitativas se expresan como mediana (intervalo intercuartílico) y las categóricas como frecuencia de presentación (n) y/o porcentaje. Los pacientes con o sin CR fueron comparados con la prueba exacta de Fisher o chi-cuadrado (con sus razones de momios [OR] e intervalos de confianza del 95 % [IC95 %]) y con la prueba de Wilcoxon, según correspondiera. Nivel de significación $p < 0,05$. Se utilizó el programa Statistix 7®.

RESULTADOS

Las historias clínicas de los 528 niños internados durante el período de estudio fueron revisadas; se incluyeron las de 423 pacientes. De este último grupo, el 80,3 % pertenecía a un hospital pediátrico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Figura 1). El 55,0 % (n = 233) de los casos fueron de sexo masculino; la mediana de edad fue de 5,3 años (0,8-11,95) y la de peso fue de 20 kg (9,45-41,7). El cuadro clínico fue asintomático en el 31 % (n = 131), leve en el 39,7 % (n = 168), moderado en el 23,9 % (n = 101), grave en el 1,2 % (n = 5), crítico en el 0,7 % (n = 3) y el 3,5 % (n = 15) presentó SIMP. Veintitres pacientes (5,4 %) requirieron UTI y 2 (0,47 %) fallecieron.

En 384 de los 423 pacientes se disponía el valor de creatinina sérica, 9 (2,3 %) presentaron LRA (4 casos pertenecían al estadio 1; 4, al estadio 2; y el restante, al 3). Se solicitaron estudios de orina en 106 casos: 18 (16,9 %) tenían leucocituria; 17 (16,0 %), proteinuria (1 proteinuria masiva sin síndrome nefrótico); y 14 (13,2 %), microhematuria. La tensión arterial fue registrada en 81 pacientes de los cuales 3 tenían registros sostenidos de HTA (3,7 %). Sobre la base de estos hallazgos, se identificó CR en 46 pacientes (10,8 %; IC95 % 8,2-14,2). La Tabla 1 detalla los hallazgos renales encontrados en función de la gravedad clínica. El 26 % (n = 12) de los pacientes

FIGURA 1. Flujograma de pacientes



con CR presentó comorbilidades: 4, patología respiratoria (2 asintomáticos y 2 moderados); 5, inmunocompromiso (3 moderados, 1 grave y 1 crítico); y 3, otras (1 moderado, 1 grave y 1 crítico). Ninguno requirió terapia de reemplazo renal. Los 2 pacientes fallecidos desarrollaron LRA y presentaban patologías asociadas (uno, inmunocompromiso y el otro, encefalopatía).

El CR fue más frecuente en los pacientes con SIMP (8/15 versus 38/408, $p < 0,0001$, OR 11,12; IC95 % 3,8-32,3); 4 (26,6 %) de ellos presentaron LRA (Tabla 1). Por último, la presencia de CR se asoció con formas graves de enfermedad (grave + crítica + SIMP) ($p < 0,0001$; OR 11,74; IC95 % 4,82-28,6), así como con el requerimiento de UTI, de fármacos inotrópicos y con la presencia de vómitos y/o diarrea. Asimismo, los pacientes del grupo con CR presentaron menores niveles de albúmina, sodio, potasio, linfocitos y mayor recuento de leucocitos, neutrófilos, así como de PCR (Tabla 2). Todos los pacientes con LRA normalizaron la creatinina durante la internación.

DISCUSIÓN

La prevalencia de CR en nuestra serie de pacientes internados con COVID-19 fue del 10,8 %; predominó la leucocituria (16,9 %) y la proteinuria (16 %). La hematuria representó el 13,2 % y solo el 2,3 % desarrolló LRA. En adultos internados, se observó CR en aproximadamente el 30 % de los casos, expresado por proteinuria (40-60 %), hematuria (20-40 %), leucocituria (30 %) y LRA (15 %); el 5 % requirió terapia de reemplazo renal.^{22,23} En pediatría, en una serie de 52 pacientes, el 29 % presentó LRA; el 10 %, proteinuria; y el 23 %, hematuria.⁶ Sin embargo, la mayoría de los estudios pediátricos se centraron en evaluar solo la presencia de LRA como expresión de daño renal.⁵⁻¹⁰

En una de las primeras caracterizaciones de la enfermedad, se evaluaron 36 niños internados y ninguno presentó disfunción renal.² Posteriormente, un estudio que incluyó 238 pacientes, solo 3 graves, registró esta complicación en el 1,2 % de los casos.⁵ En nuestra casuística, la prevalencia de LRA fue baja, hecho que probablemente también se deba a que muchos de nuestros pacientes cursaron cuadros asintomáticos y leves. En cambio, en estudios que incluyeron casos graves, dicha prevalencia ascendió entre el 11,8 % y el 29 %.⁶⁻⁹ Aún más, en un estudio restringido a niños enfermos críticos con COVID-19, la prevalencia de LRA alcanzó el 44 %.¹⁰ El empeoramiento del estado general con necesidad de internación en UTI, acompañado habitualmente de inestabilidad hemodinámica con requerimiento de fármacos inotrópicos, aumenta el riesgo de CR, principalmente de LRA.^{6-10,23-25} De hecho, en nuestra serie también encontramos asociación entre la presencia de formas clínicas graves, ingreso a UTI y necesidad de apoyo inotrópico con el desarrollo de CR.

En la misma línea, también se ha documentado en pacientes con SIMP una alta prevalencia de CR, entre el 15 % y el 73 %.^{6,7,9,26} Esta forma clínica se caracteriza por un estado hiperinflamatorio con compromiso multiorgánico, por lo que es esperable su asociación con LRA.^{7,26} Basaley *et al.*, observaron que los pacientes con SIMP tienen más del doble de prevalencia de LRA que aquellos con COVID-19 sin SIMP (8 % vs. 18 %, respectivamente),⁹ similar a lo que ocurrió en nuestros pacientes con SIMP, que tuvieron mayor prevalencia de CR, incluido el desarrollo de LRA.

A diferencia de otros estudios,^{25,27} la presencia de comorbilidades no aumentó el riesgo de presentar CR, aunque los 2 pacientes fallecidos tenían patologías previas y LRA. Si bien esto

TABLA 1. Descripción del compromiso renal en 46 pacientes con COVID-19

Tipo de compromiso renal	Número de pacientes (n = 46)	Gravedad de la infección por COVID-19
Lesión renal aguda	7 (15,2 %)	1 leve, 2 graves, 1 crítico, 3 SIMP
Proteinuria	8 (17,3 %)	1 asintomático, 3 leves, 3 moderados, 1 SIMP
Hematuria	6 (13,0 %)	2 asintomáticos, 2 leves, 2 moderados
Leucocituria	9 (19,5 %)	6 asintomáticos, 2 leves, 1 moderado
HTA	1 (2,1 %)	1 moderado
Lesión renal aguda + HTA	2 (4,3 %)	1 crítico, 1 SIMP
Proteinuria + hematuria	4 (8,6 %)	1 leve, 2 moderados, 1 SIMP
Proteinuria + leucocituria	5 (10,8 %)	1 asintomático, 2 leves, 2 SIMP
Hematuria + leucocituria	4 (8,6 %)	1 asintomático, 1 leve, 1 moderado, 1 crítico

HTA: hipertensión arterial, SIMP: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.

podría deberse a falta de poder del presente estudio, en una serie de pacientes con SIMP la presencia de comorbilidades fue menos frecuente que en el grupo control.²⁸ Tampoco se evidenció mayor riesgo de formas graves de COVID-19 en pacientes con cáncer.²⁹ Futuros estudios deberán aclarar estas observaciones contradictorias.

El compromiso gastrointestinal por SARS-COV-2 es frecuente en niños, probablemente por la alta expresión de su receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2, en intestino delgado y colon.^{4,30} Los niños son más propensos que los adultos a la invasión gastrointestinal del virus con riesgo de deshidratación, lo que predispone al desarrollo de LRA.^{6,31} A pesar de ello, y a diferencia de nuestro estudio, otros autores no encontraron asociación entre la presencia de vómitos y/o diarrea y

dicha complicación, lo que podría deberse a una detección y corrección temprana de la deshidratación para prevenir el daño renal.^{8,9}

Según el consenso del grupo de trabajo Iniciativa de Calidad de Enfermedades Agudas (ADQI, *por su sigla en inglés*),²³ los factores predictores para presentar LRA al ingreso hospitalario son los siguientes: gravedad de la COVID-19, compromiso respiratorio grave, diarrea, leucocitosis, linfopenia, marcadores inflamatorios elevados, hipovolemia, viremia elevada, rhabdomiólisis y tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2, estatinas, corticoides o antiinflamatorios no esteroideos. Los siete primeros coinciden con nuestros resultados. La asociación entre compromiso renal e hipoalbuminemia, linfopenia y leucocitosis

TABLA 2. Factores demográficos, clínicos y de laboratorio asociados a compromiso renal en niños con enfermedad por COVID-19

Variable	Sin compromiso renal (n = 377)	Con compromiso renal (n = 46)	Valor de p
Datos demográficos			
Edad (años)	5,2 (0,8-12,15)	6,4 (2,5-11,9)	0,32
Sexo (femenino/masculino)	168/209	22/24	0,67
Peso (kg)	19 (9-41)	28 (13,2-45)	0,1
Clínica al ingreso			
Asintomático, leve o moderado versus grave, crítico o con SIMP	366/11	34/12	< 0,0001
Días de internación	8 (5-9)	8 (6-12)	0,14
Comorbilidades	96	12	0,92
Diarrea y/o vómitos	52	15	0,001
Internación en terapia intensiva	10	13	< 0,0001
Fármacos inotrópicos	6	4	0,015
Datos de laboratorio al ingreso			
Hemoglobina (g/dl) (331/42)	12,5 (11,5-17)	12 (10,5-13,3)	0,17
Leucocitos (mm ³) (330/42)	6655 (5190-8775)	8400 (6322,5-11700)	0,007
Neutrófilos (%) (327/41)	40 (25-53)	51 (31,2-74,2)	0,003
Linfocitos (%) (326/41)	46 (34,4-64)	36 (17-57)	0,007
Plaquetas (mm ³) (330/42)	258 000 (215 500-322 500)	243 500 (191 150-334 500)	0,58
Glucemia (mg/dl) (318/38)	90 (83/101)	93,5 (86/109,2)	0,15
GOT (UI/l) (282/36)	30 (20,7-44)	28,5 (19,2-41,5)	0,66
GPT (UI/l) (302/39)	18 (12-26)	19 (12-28)	0,72
Sodio (mEq/L) (92/21)	138 (136-140)	134 (131-138)	0,002
Potasio (mEq/L) (91/20)	4 (3,8-4,4)	3,7 (3,3-4,2)	0,01
Urea (mg/dl) (337/41)	21 (16-29)	23 (18-30)	0,38
Creatinina (mg/dl) (327/40)	0,39 (0,29-0,52)	0,46 (0,33-0,55)	0,12
Albúmina (mg/dl) (304/38)	4,48 (4,2-4,7)	4,2 (3,5-4,5)	0,001
PCR (mg/L) (270/35)	1,05 (0,3-4,7)	15 (0,4-48)	0,001

SIMP: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, GOT: aspartato-aminotransferasa, GPT: alanina-aminotransferasa; PCR: proteína C reactiva.

En la columna *Variable*, entre paréntesis figura el número de datos disponibles por grupo (sin compromiso renal o con compromiso renal).

Los datos cuantitativos se expresan como mediana (intervalo intercuartílico) y los categóricos, como frecuencia de presentación (n).

fue referida en distintos estudios.^{2,9,32} La hipoalbuminemia podría deberse un aumento de la permeabilidad capilar por la inflamación sistémica que también produciría la alteración en los leucocitos. La elevación de la PCR, un reconocido marcador de inflamación, también estaría relacionada con la gravedad de la enfermedad.³²

La COVID-19 en niños tiene un curso benigno, con una tasa de mortalidad menor al 1 %, ^{2,3} en nuestra serie fue del 0,47 %. En relación con el CR, todos los pacientes del presente estudio con LRA normalizaron los niveles de creatinina durante la internación. Además, como ya fue comunicado, en un subgrupo de estos pacientes pertenecientes a uno de los centros participantes, en los que no se había documentado la resolución de los hallazgos urinarios, se constató la remisión completa en la mayoría de los casos a los 3 meses de seguimiento.¹¹ Asimismo, recientemente se observó la ausencia de progresión a enfermedad renal crónica en pacientes con LRA asociada a SIMP.³³

Pese a que el número de pacientes analizados es relativamente grande y a que evaluamos el CR en forma integral, sin restringirnos a la LRA, como lo hacen la mayoría de los estudios, deben señalarse varias limitaciones. En relación con la definición operativa de CR, cabe mencionar que con el objetivo de aumentar la detección de casos incluimos el hallazgo de proteinuria de bajo grado, que podría deberse a otras situaciones clínicas (por ejemplo, fiebre), y de leucocituria, que, si bien suele reflejar compromiso de la vía urinaria, también ha sido descripta en pacientes con afecciones del parénquima renal, como LRA de distintas causas y nefritis tubulointersticial asociada a COVID-19.^{34,35} Además, se descartó infección urinaria en todos los casos.

Por otro lado, aunque se trata de un estudio multicéntrico, la representatividad de la muestra pudo verse afectada porque no abarcó todo el país y el 80 % de los casos provinieron de un mismo centro. Por último, la internación de todos los niños al inicio de la pandemia, si bien permitió evaluar el CR en muchos pacientes asintomáticos o con cuadros leves, pudo haber sido responsable de que la prevalencia de CR fuera menor que en estudios que incluyeron principalmente casos graves.⁶⁻¹⁰ A su vez, esta dispar inclusión de casos, así como la falta de muchas determinaciones de laboratorio y de registros de tensión arterial, no solo pudo haber influido en el valor de prevalencia obtenido, sino que también limita la

evaluación de los factores de riesgo asociados a CR, por lo que dicho análisis debe considerarse de tipo exploratorio e interpretarse con precaución.

CONCLUSIÓN














La prevalencia de CR en pacientes pediátricos internados con COVID-19 en centros de nuestro país fue del 10,8 % y predominó en las formas graves de la enfermedad. Se destaca la necesidad de controlar la función renal en los pacientes internados con COVID-19. ■

REFERENCIAS

- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382(13):1199-207.
- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6):689-96.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020; 109(6):1088-95.
- Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020; 318(6):F1454-62.
- Wang X, Chen X, Tang F, Luo W, et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36(1):163-9.
- Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, Marks SD, et al. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(8):e28-9.
- Deep A, Upadhyay G, du Pré P, Lillie J, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Pandemic: Experience From PICUs Across United Kingdom. *Crit Care Med*. 2020; 48(12):1809-18.
- Kari JA, Shalaby MA, Albanna AS, Alahmadi TS, et al. Acute kidney injury in children with COVID-19: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2021; 22(1):202.
- Basalely A, Gurusinge S, Schneider J, Shah SS, et al. Acute kidney injury in pediatric patients hospitalized with acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Kidney Int*. 2021; 100(1):138-45.
- Bjornstad EC, Krallman KA, Askenazi D, Zappitelli M, et al. Preliminary Assessment of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children Associated with SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Cross-Sectional Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16(3):446-8.
- Martin SM, Meni Battaglia L, Beaudoin ML, Torres Pérez MC, Balestracci A. Evolución en el corto plazo del compromiso renal en niños con enfermedad por el coronavirus 2019. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(6):414-20.
- Argentina. Ministerio de Salud. Estrategias de abordaje para la atención de la infección respiratoria aguda (IRA) pediátrica en el II y III nivel de atención en contexto de pandemia. Recomendaciones 29 de mayo de 2020. [Acceso: el 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/covid19-estrategias-abordaje-infeccion-respiratoria-aguda-pediatria-2y3-nivel-pandemia.pdf>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

- Acute Kidney Injury Working Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2(1):1-138.
14. Moustafa FE, Eid R, Hamdy N. Pediatric glomerular hematuria: a clinicopathological study. *Clin Exp Nephrol.* 2020; 24(7):613-21.
 15. de Lucas Collantes C, Izquierdo García E. Proteinuria. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014; 1:69-79.
 16. Comité de Nefrología. Nuevas recomendaciones frente a las actuales controversias en infección urinaria: Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113(6):579-81.
 17. Argentina. Ministerio de Salud. Interpretación y uso de las nuevas tablas de referencia de presión arterial para niños, niñas y adolescentes Programa Nacional de Salud Escolar (PROSANE). Enero 2020. [Acceso: el 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-04/interpretacion-uso-nuevas-tablas-referencia-de-presion-arterial-prosane-2020.pdf>
 18. Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus COVID-19. [Acceso: el 10 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/casos-pediatria>
 19. Bustos BR, Jaramillo-Bustamante JC, Vasquez-Hoyos P, Cruces P, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Case Series Quantitative Systematic Review. *Pediatr Emerg Care.* 2021; 37(1):44-7.
 20. Argentina. Provincia de Buenos Aires, Ministerio de Salud. Protocolo de atención en niños, niñas y adolescentes. Información actualizada al 07/07/20. [Acceso: el 17 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://portal-coronavirus.gba.gob.ar/docs/efectores/Protocolo%20de%20atenci%C3%B3n%20en%20ni%C3%B1os%20ni%C3%B1as%20y%20adolescentes%20COVID-19.pdf>
 21. Tapia Granados JA. Medidas de prevalencia y relación incidencia-prevalencia. *Med Clin (Barc).* 1995; 105(6):216-8.
 22. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020; 46(7):1339-48.
 23. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(12):747-64.
 24. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 98(1):209-18.
 25. Kari JA, Alhasan KA, Shalaby MA, Khathlan N, et al. Outcome of pediatric acute kidney injury: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33(2):335-40.
 26. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, et al. Jones CE, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324(3):259-69.
 27. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(1):151-60.
 28. Rosanova MT, Perez G, Katsicas MM, Arias AP, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study From Argentina. *Indian Pediatr.* 2021; 58(7):639-42.
 29. Yekedüz E, Utkan G, Ürün Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. *Eur J Cancer.* 2020; 141:92-104.
 30. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020; 581(7807):221-4.
 31. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res.* 2021; 89(4):733-7.
 32. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(7):1029-46.
 33. Stewart DJ, Mudalige NL, Johnson M, Shroff R, et al. Acute kidney injury in paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) is not associated with progression to chronic kidney disease. *Arch Dis Child.* 2022; 107(3):e21.
 34. Coelho S, Monteiro M, Santos J, Correia F, et al. Impact of sterile leukocyturia on outcome of critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care.* 2021; 64:1-6.
 35. Ng JH, Zaidan M, Jhaveri KD, Izzedine H. Acute tubulointerstitial nephritis and COVID-19. *Clin Kidney J.* 2021; 14(10):2151-7.

Prevalence of renal involvement among pediatric patients hospitalized due to coronavirus disease 2019: A multicenter study

Sandra M. Martin^a , Luciana Meni Battaglia^a , Jorge Ferraris^b , Flavia Ramírez^c, Paula Coccia^b , Laura García Chervo^d, Andrea Exeni^e , Laura Alconcher^f , Diego Ripeau^g , Fabio Machado^b, Juliana Blazquez^h, María P. Rígal^e , Débora Cisnero^e , Anabella Colazoⁱ, Paula Bresso^j, Luis Rodríguez^k , Jesica Geuna^l , Julieta Casim^l , Patricia Rivichini^l , Larisa Arrúa^m, Marta Adragna^d, Alejandro Balestracci^a 

- a. Unit of Nephrology, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina.
- b. Department of Pediatric Nephrology, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- c. Department of Pediatric Nephrology, Hospital Provincial Neuquén Dr. Eduardo Castro Rendón, Neuquén, Argentina.
- d. Department of Nephrology, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.
- e. Department of Pediatric Nephrology, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.
- f. Unit of Pediatric Nephrology, Hospital Interzonal General Dr. José Penna, Bahía Blanca, Argentina.
- g. Department of Pediatrics, Pediatric Nephrology, Hospital de Clínicas José de San Martín, City of Buenos Aires, Argentina.
- h. Department of Pediatric Nephrology, Hospital Italiano de San Justo, Argentina.
- i. Sanatorio del Niño, Paraná, Argentina.
- j. Department of Pediatric Nephrology and Transplantation, Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Dr. Néstor Kirchner, Florencio Varela, Argentina.
- k. Centro Infantil del Riñón, San Miguel de Tucumán, Argentina.
- l. Department of Nephrology, Hospital de Niños Zona Norte Dr. Roberto Carra, Rosario, Argentina.
- m. Department of Nephrology, Hospital Pediátrico Dr. Avelino Lorenzo Castelan, Resistencia, Argentina.

E-mail address:
Sandra M. Martin:
smmartin265@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 12-30-2021
Accepted: 3-16-2022

ABSTRACT

Introduction. Renal involvement among pediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) ranges between 1.2% and 44%. Given the limited information available locally, the primary objective of this study was to estimate the prevalence of renal involvement in our setting.

Population and methods. Cross-sectional study conducted in 13 Argentine sites between March and December 2020. Patients aged 1 month to 18 years hospitalized due to COVID-19 and with at least one measurement of serum creatinine and/or a urinalysis were included. Those with a known kidney disease were excluded. Renal involvement was defined as the presence of acute kidney injury (AKI), proteinuria, hematuria, leukocyturia and/or arterial hypertension (HTN).

Results. Among 528 eligible medical records, 423 patients were included (55.0% were males; median age: 5.3 years). The clinical presentation was asymptomatic in 31%; mild, in 39.7%; moderate, in 23.9%; severe, in 1.2%; critical, in 0.7%; and 3.5% had multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Two patients (0.47%) died. The prevalence of renal involvement was 10.8% (95% confidence interval: 8.2–14.2); it was described as leukocyturia (16.9%), proteinuria (16.0%), hematuria (13.2%), HTN (3.7%), and AKI (2.3%). No patient required dialysis. Renal involvement was associated with severe forms of disease ($p < 0.0001$).

Conclusion. The prevalence of renal involvement among pediatric patients hospitalized due to COVID-19 in 13 Argentine sites was 10.8%; severe forms of disease prevailed.

Key words: COVID-19, acute kidney injury, proteinuria, hematuria, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.310>

To cite: Martin SM, Meni Battaglia L, Ferraris J, Ramírez F, et al. Prevalence of renal involvement among pediatric patients hospitalized due to coronavirus disease 2019: A multicenter study. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):310-316.

INTRODUCTION

In December 2019, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was identified as the causative factor of coronavirus disease 2019 (COVID-19), which disseminated worldwide subsequently.¹ Children are less susceptible to severe infection compared to adults; 50% of them are asymptomatic.^{2,3} Although respiratory involvement predominates, from upper respiratory tract catarrh to severe respiratory failure, it can also present with multiorgan failure and develop into multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).²

The etiopathogenesis of renal involvement is multifactorial; it involves a direct cytopathic effect of the virus on podocytes and tubular epithelial cells, the disruption of the renin-angiotensin-aldosterone axis, and the systemic inflammatory response to infection.⁴ Such complication, especially the development of acute kidney injury (AKI), in pediatric patients hospitalized due to COVID-19 ranges from 1.2% to 44%, depending on the severity of the general clinical picture.⁵⁻¹⁰ Given that there is limited local information about renal involvement,¹¹ we conducted this study with the primary objective of estimating the prevalence of renal involvement among pediatric patients hospitalized due to COVID-19 in our

setting. The secondary objectives of the study were to describe the characteristics of renal involvement and explore the risk factors for its development.

PATIENTS AND METHODS

Multicenter, cross-sectional, and descriptive study carried out in 13 sites from Argentina between March and December 2020. Participating sites were invited to the study via nephrologists members of the Committee of Nephrology of the Sociedad Argentina de Pediatría. Inclusion criteria were the following: patients hospitalized due to confirmed SARS-CoV-2 infection, aged 1 month to 18 years, with at least one serum creatinine measurement and/or urinalysis as requested at the treating physician's discretion. Patients with past and/or current kidney disease not related to COVID-19 (including urinary tract infection) were excluded.

As established by the National Ministry of Health of Argentina, since the onset of the pandemic until June 2020, all patients with COVID-19 were hospitalized, including asymptomatic patients and those who did not meet the clinical criteria. As of June 29th, 2020, hospitalization was restricted to patients who met the clinical criteria for severity and/or had risk factors (including patients younger than 3 months).¹²

Renal involvement was defined as the presence of AKI, pathological proteinuria, hematuria and/or leukocyturia. Although arterial hypertension (HTN) is not always caused by a kidney disease *per se*, it was also considered a manifestation of renal involvement. During hospitalization, the following data were collected from the medical records: age, sex, weight, comorbidities, length of stay in days, clinical severity upon admission (as per the classification of the National Ministry of Health of Argentina),¹² presence of diarrhea and/or vomiting, blood pressure, admission to the intensive care unit (ICU), inotrope requirement, and MIS-C. In addition, baseline serum levels of urea, creatinine, blood count, electrolytes, transaminases, glucose, albumin, and C-reactive protein (CRP) and the latest available creatinine level were recorded. Proteinuria, hematuria, and leukocyturia were also recorded. Not all tests were requested in some patients, so the frequency of measurements was also recorded.

The study was approved by the corresponding ethics committees, and they exempted the need of

having an informed consent (PRIISABA registry no.: 1803).

Definitions

SARS-CoV-2 infection: polymerase chain reaction performed on nasopharyngeal aspirates or positive serology (IgM and/or IgG).⁶

The **evidence of renal involvement** was assessed based on the presence or absence of:

- AKI: based on the extent of serum creatinine increased above the upper limit of normal for age; it was classified into stage 1 (1.5 to 1.9 times increase), stage 2 (2 to 2.9 times increase), and stage 3 (≥ 3 times increase).¹³
- Hematuria: > 5 red blood cells per high-power field in centrifuged urine.¹⁴
- Proteinuria: 1 or more crosses in the urine strip or urine protein/creatinine ratio on spot urine sample > 0.2 .¹⁵
- Leukocyturia: ≥ 5 red blood cells per high-power field in centrifuged urine.¹⁶
- HTN: systolic and/or diastolic blood pressure $\geq 95^{\text{th}}$ percentile for age, sex, and height in subjects younger than 16 years and systolic blood pressure between 140 and 159 mmHg and/or diastolic blood pressure between 90 and 99 mmHg in subjects older than 16 years.¹⁷

Based on the **clinical condition upon admission**, patients were classified into:

- Asymptomatic: diagnosed through close contact tracing, no symptoms.¹²
- Mild: patients with respiratory or general non-specific symptoms, without risk factors, no oxygen therapy or parenteral hydration requirement, with normal vital signs.¹²
- Moderate: patients with respiratory distress, who required oxygen therapy and/or parenteral hydration or had mild conditions in a risk group.¹²
- Severe: patients with severe respiratory distress and compensated septic shock.⁸
- Critical: patients with impending acute respiratory failure, decompensated shock or cardiorespiratory arrest.⁸
- MIS-C: children with fever for more than 3 days and 2 of the following: a) skin rash or bilateral conjunctivitis or mucocutaneous inflammation; b) hypotension or shock; c) myocardial dysfunction, pericarditis, valvulitis or coronary artery anomalies; d) coagulopathy; and e) gastrointestinal symptoms, with elevated markers of inflammation.^{18,19}

Associated severity risk factors: prematurity, heart disease, pre-existing respiratory disease, immune compromise, neuromuscular disease, moderate or severe encephalopathy, malnutrition, insulin-dependent diabetes, and sickle cell disease.²⁰

Statistical analysis

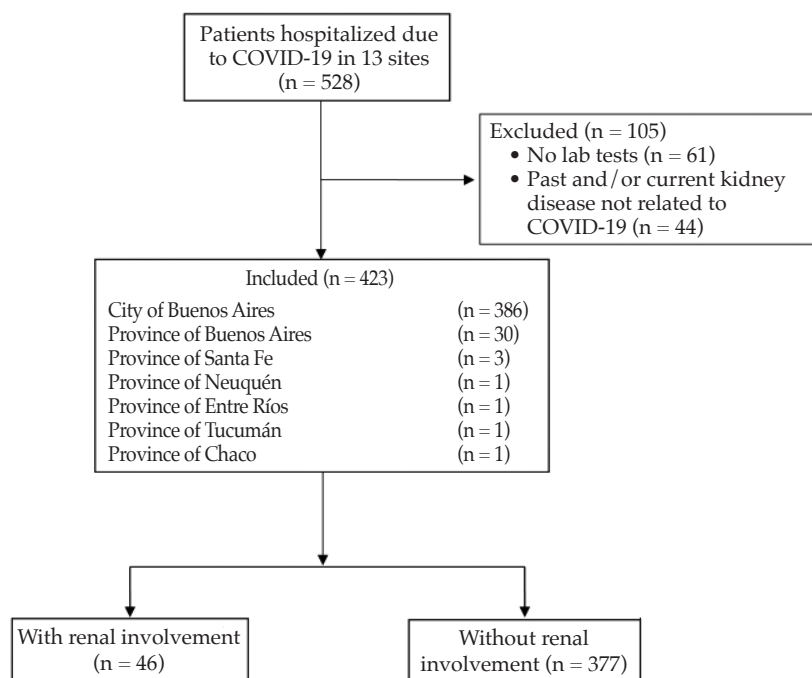
Given that at the time the protocol was developed, this was an emerging disease, with great variability in international data regarding the prevalence of renal involvement added to the limited local information,⁵⁻¹¹ we considered all patients hospitalized due to COVID-19 to be eligible. The prevalence was estimated on the basis of the proportion of participants who had renal involvement out of the total number of participants hospitalized due to COVID-19 during the study period and was expressed as a percentage with its 95% confidence interval (CI).²¹ Quantitative variables were expressed as median (interquartile range) and categorical variables, as frequency of presentation (n) and/or percentage. Patients with or without renal involvement were compared using Fisher's exact test or the χ^2 test (with their corresponding odds ratios [ORs] and 95% CIs) and the Wilcoxon test, as appropriate. The significance level was established at $p < 0.05$. The Statistix 7[®] software was used.

RESULTS

The medical records of 528 children hospitalized in the study period were reviewed; the medical records of 423 patients were included. In this group, 80.3% corresponded to a children's hospital in the City of Buenos Aires (Figure 1). In total, 55.0% (n = 233) of cases were males; participants' median age was 5.3 years (0.8–11.95) and their median weight was 20 kg (9.45–41.7). The clinical presentation was asymptomatic in 31% (n = 131); mild, in 39.7% (n = 168); moderate, in 23.9% (n = 101); severe, in 1.2% (n = 5); critical, in 0.7% (n = 3); and 3.5% (n = 15) developed MIS-C. Twenty-three patients (5.4%) required admission to the ICU and 2 (0.47%) died.

Serum creatinine values were available for 384 out of 423 patients; 9 (2.3%) had AKI (4 in stage 1, 4 in stage 2, and the rest in stage 3). Urinalyses were requested in 106 cases: 18 (16.9%) had leukocyturia, 17 (16.0%) had proteinuria (1 massive proteinuria without nephrotic syndrome), and 14 (13.2%) had microscopic hematuria. Blood pressure was recorded in 81 patients; of these, 3 had sustained HTN (3.7%). Based on these findings, renal involvement was identified in 46 patients (10.8%; 95% CI: 8.2–14.2). Table 1 details renal findings based on clinical severity. Among patients with renal

FIGURE 1. Flow chart of patients



involvement, 26% (n = 12) had comorbidities: 4, respiratory disease (2 asymptomatic cases and 2 moderate cases); 5, immunocompromise (3 moderate cases, 1 severe case, and 1 critical case); and 3, other comorbidities (1 moderate case, 1 severe case, and 1 critical case). No patient required renal replacement therapy. The 2 patients who died developed AKI and had associated diseases (1 had immunocompromise and 1, encephalopathy).

Renal involvement was more common among patients with MIS-C (8/15 versus 38/408, $p < 0.0001$, OR: 11.12, 95% CI: 3.8–32.3); 4 (26.6%) of them developed AKI (Table 1). Lastly, the presence of renal involvement was associated with severe forms of disease (severe + critical + MIS-C) ($p < 0.0001$, OR: 11.74, 95% CI: 4.82–28.6) and with admission to the ICU, inotrope requirement, and the presence of vomiting and/or diarrhea. In association, patients in the renal involvement group showed lower levels of albumin, sodium, potassium, lymphocytes, and a higher level of white blood cells, neutrophils, and CRP (Table 2). In all patients with AKI, creatinine levels returned to normal during hospitalization.

DISCUSSION

The prevalence of renal involvement in our series of patients hospitalized due to COVID-19 was 10.8%; leukocyturia (16.9%) and proteinuria (16%) predominated. Hematuria was observed in 13.2% of cases, and only 2.3% developed AKI. In hospitalized adults, renal involvement was observed in approximately 30% of cases, expressed as proteinuria (40–60%), hematuria (20–40%), leukocyturia (30%), and AKI (15%); 5% required renal replacement therapy.^{22,23} In

pediatrics, in a series of 52 patients, 29% had AKI; 10%, proteinuria; and 23%, hematuria.⁶ However, most pediatric studies focused on assessing only the presence of AKI as an expression of kidney damage.^{5–10}

In one of the first characterizations of the disease, 36 hospitalized children were assessed and none had renal dysfunction.² Subsequently, a study in 238 patients, with only 3 severe cases, recorded this complication in 1.2% of the cases.⁵ In our case series, the prevalence of AKI was low, which is probably also due to the fact that many of our patients were asymptomatic and mild. In contrast, in studies that included severe cases, such prevalence increased to a range from 11.8% to 29%.^{6–9} Moreover, in a study restricted to critically ill children with COVID-19, the prevalence of AKI reached 44%.¹⁰ The worsening of the general condition with the need for admission to the ICU, usually accompanied by hemodynamic instability requiring inotropes, increases the risk for renal involvement, mainly AKI.^{6–10,23–25} In fact, in our series, we also found an association between the presence of severe clinical forms, admission to the ICU, and inotrope support requirement and the development of renal involvement.

In line with this, a high prevalence of renal involvement has also been documented in patients with MIS-C, ranging from 15% to 73%.^{6,7,9,26} This clinical form is characterized by a hyperinflammatory state with multiple organ involvement, so its association with AKI is to be expected.^{7,26} Basaley et al. observed that patients with MIS-C have more than twice the prevalence of AKI than those with COVID-19 without MIS-C (8% versus 18%, respectively),⁹ similar to what

TABLE 1. Description of renal involvement in 46 patients with COVID-19

Type of renal involvement	Number of patients (n = 46)	Severity of COVID-19
Acute kidney injury	7 (15.2%)	1 mild, 2 severe, 1 critical, 3 MIS-C
Proteinuria	8 (17.3%)	1 asymptomatic, 3 mild, 3 moderate, 1 MIS-C
Hematuria	6 (13.0%)	2 asymptomatic, 2 mild, 2 moderate
Leukocyturia	9 (19.5%)	6 asymptomatic, 2 mild, 1 moderate
HTN	1 (2.1%)	1 moderate
Acute kidney injury + HTN	2 (4.3%)	1 critical, 1 MIS-C
Proteinuria + hematuria	4 (8.6%)	1 mild, 2 moderate, 1 MIS-C
Proteinuria + leukocyturia	5 (10.8%)	1 asymptomatic, 2 mild, 2 MIS-C
Hematuria + leukocyturia	4 (8.6%)	1 asymptomatic, 1 mild, 1 moderate, 1 critical

HTN: arterial hypertension, MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children.

occurred in our patients with MIS-C, who had a higher prevalence of renal involvement, including the development of AKI.

Unlike other studies,^{25,27} the presence of comorbidities did not increase the risk for renal involvement, although the 2 deceased patients had previous diseases and AKI. Even though this could be due to the lack of power of this study, in a series of patients with MIS-C, the presence of comorbidities was less frequent than in the control group.²⁸ There was also no evidence of an increased risk for severe forms of COVID-19 in patients with cancer.²⁹ Further studies should clarify these contradictory observations.

Gastrointestinal involvement by SARS-COV-2 is frequent in children, probably because of the high expression of its receptor, angiotensin-converting enzyme 2, in the small intestine

and colon.^{4,30} Children are more prone than adults to gastrointestinal invasion of the virus with risk for dehydration, which predisposes to the development of AKI.^{6,31} In spite of this, and unlike our study, other authors found no association between the presence of vomiting and/or diarrhea and this complication, which could be due to early detection and correction of dehydration to prevent kidney damage.^{8,9}

According to the consensus by the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) working group,²³ the predictors for developing AKI upon hospitalization are the following: COVID-19 severity, severe respiratory involvement, diarrhea, leukocytosis, lymphopenia, elevated inflammatory markers, hypovolemia, elevated viremia, rhabdomyolysis, and treatment with angiotensin-converting enzyme 2 inhibitors,

TABLE 2. Demographic, clinical, and laboratory factors associated with renal involvement in children with COVID-19

Variable	Without renal involvement (n = 377)	With renal involvement (n = 46)	p value
Demographic data			
Age (years)	5.2 (0.8–12.15)	6.4 (2.5–11.9)	0.32
Sex (female/male)	168/209	22/24	0.67
Weight (kg)	19 (9–41)	28 (13.2–45)	0.1
Clinical condition upon admission			
Asymptomatic, mild or moderate versus severe, critical or with MIS-C	366/11	34/12	< 0.0001
Length of stay (days)	8 (5–9)	8 (6–12)	0.14
Comorbidities	96	12	0.92
Diarrhea and/or vomiting	52	15	0.001
Admission to the intensive care unit	10	13	< 0.0001
Inotropes	6	4	0.015
Laboratory data upon admission			
Hemoglobin (g/dL) (331/42)	12.5 (11.5–17)	12 (10.5–13.3)	0.17
White blood cells (/mm ³) (330/42)	6655 (5190–8775)	8400 (6322.5–11 700)	0.007
Neutrophils (%) (327/41)	40 (25–53)	51 (31.2–74.2)	0.003
Lymphocytes (%) (326/41)	46 (34.4–64)	36 (17–57)	0.007
Platelets (/mm ³) (330/42)	258 000 (215 500–322 500)	243 500 (191 150–334 500)	0.58
Blood glucose level (mg/dL) (318/38)	90 (83/101)	93.5 (86/109.2)	0.15
GOT (IU/L) (282/36)	30 (20.7–44)	28.5 (19.2–41.5)	0.66
GPT (IU/L) (302/39)	18 (12–26)	19 (12–28)	0.72
Sodium (mEq/L) (92/21)	138 (136–140)	134 (131–138)	0.002
Potassium (mEq/L) (91/20)	4 (3.8–4.4)	3.7 (3.3–4.2)	0.01
Urea (mg/dL) (337/41)	21 (16–29)	23 (18–30)	0.38
Creatinine (mg/dL) (327/40)	0.39 (0.29–0.52)	0.46 (0.33–0.55)	0.12
Albumin (mg/dL) (304/38)	4.48 (4.2–4.7)	4.2 (3.5–4.5)	0.001
CRP (mg/dL) (270/35)	1.05 (0.3–4.7)	15 (0.4–48)	0.001

MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children, GOT: glutamic-oxaloacetic transaminase;

GPT: glutamic-pyruvic transaminase; CRP: C-reactive protein.

In the *Variable* column, the number of data available per group is indicated between parentheses (without renal involvement or with renal involvement).

Quantitative data are described as median (interquartile range), whereas categorical data, as frequency (n).

statins, corticosteroids, or non-steroidal anti-inflammatory drugs. The first seven are consistent with our results. The association between renal involvement and hypoalbuminemia, lymphopenia, and leukocytosis was reported in different studies.^{2,9,32} Hypoalbuminemia could be due to an increase in capillary permeability due to systemic inflammation that would also produce alterations in white blood cells. Elevated CRP, a known marker of inflammation, would also be related to disease severity.³²

COVID-19 in children has a favorable course, with a mortality rate of less than 1%;^{2,3} in our series, it was 0.47%. In relation to renal involvement, all patients in this study with AKI reached normal creatinine levels during hospitalization. Furthermore, as previously reported, in a subgroup of these patients from one of the participating sites, in whom resolution of urinary findings had not been documented, complete remission was noted in most cases at 3-month follow-up.¹¹ Furthermore, the absence of progression to chronic kidney disease in patients with AKI associated with MIS-C has been recently observed.³³

Although the number of patients studied is relatively large and we assessed renal involvement in a comprehensive manner, without restricting to AKI, as most studies do, several limitations should be noted. In relation to the operative definition of renal involvement, it is worth mentioning that in order to increase case detection we included the finding of low-grade proteinuria, which could be due to other clinical conditions (e.g., fever), and leukocyturia, which, although it usually reflects involvement of the urinary tract, has also been described in patients with renal parenchymal disease, such as AKI of different causes and tubulointerstitial nephritis associated with COVID-19.^{34,35} In addition, urinary tract infection was ruled out in all cases.

In addition, although this is a multicenter study, the representativeness of the sample may have been affected because it did not cover the entire country and 80% of the cases came from a single site. Finally, the hospitalization of all children at the beginning of the pandemic, while allowing assessment of renal involvement in many asymptomatic or mild patients, may have been responsible for a lower prevalence of renal involvement than in studies that included mainly severe cases.⁶⁻¹⁰ In turn, such disparate inclusion of cases, as well as the lack of many laboratory

measurements and blood pressure records, may not only have influenced the prevalence observed, but also limits the assessment of the risk factors associated with renal involvement, so this analysis should be considered exploratory and interpreted with caution.

CONCLUSION

The prevalence of renal involvement among pediatric patients hospitalized due to COVID-19 in Argentine sites was 10.8%; it prevailed in severe forms of COVID-19. It is worth noting that it is necessary to manage renal function in patients hospitalized due to COVID-19. ■

REFERENCES

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382(13):1199-207.
2. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6):689-96.
3. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020; 109(6):1088-95.
4. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020; 318(6):F1454-62.
5. Wang X, Chen X, Tang F, Luo W, et al. Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19. *Pediatr Nephrol*. 2021; 36(1):163-9.
6. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, Marks SD, et al. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(8):e28-9.
7. Deep A, Upadhyay G, du Pré P, Lillie J, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Pandemic: Experience From PICUs Across United Kingdom. *Crit Care Med*. 2020; 48(12):1809-18.
8. Kari JA, Shalaby MA, Albanna AS, Alahmadi TS, et al. Acute kidney injury in children with COVID-19: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2021; 22(1):202.
9. Basalely A, Gurusinge S, Schneider J, Shah SS, et al. Acute kidney injury in pediatric patients hospitalized with acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Kidney Int*. 2021; 100(1):138-45.
10. Bjornstad EC, Krallman KA, Askenazi D, Zappitelli M, et al. Preliminary Assessment of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children Associated with SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Cross-Sectional Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021; 16(3):446-8.
11. Martin SM, Meni Battaglia L, Beaudoin ML, Torres Pérez MC, Balestracci A. Evolución en el corto plazo del compromiso renal en niños con enfermedad por el coronavirus 2019. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(6):414-20.
12. Argentina. Ministerio de Salud. Estrategias de abordaje para la atención de la infección respiratoria aguda (IRA) pediátrica en el II y III nivel de atención en contexto de pandemia. Recomendaciones 29 de mayo de 2020. [Accessed on: November 15th, 2020]. Available at: <https://>

- bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/covid19-estrategias-abordaje-infeccion-respiratoria-aguda-pediatrica-2y3-nivel-pandemia.pdf
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Working Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2(1):1-138.
 14. Moustafa FE, Eid R, Hamdy N. Pediatric glomerular hematuria: a clinicopathological study. *Clin Exp Nephrol.* 2020; 24(7):613-21.
 15. de Lucas Collantes C, Izquierdo García E. Proteinuria. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014; 1:69-79.
 16. Comité de Nefrología. Nuevas recomendaciones frente a las actuales controversias en infección urinaria: Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113(6):579-81.
 17. Argentina. Ministerio de Salud. Interpretación y uso de las nuevas tablas de referencia de presión arterial para niños, niñas y adolescentes Programa Nacional de Salud Escolar (PROSANE). Enero 2020. [Accessed on: November 15th, 2020]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-04/interpretacion-uso-nuevas-tablas-referencia-de-presion-arterial-prosane-2020.pdf>
 18. Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus COVID-19. [Accessed on: November 10th, 2020]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/casos-pediatria>
 19. Bustos BR, Jaramillo-Bustamante JC, Vasquez-Hoyos P, Cruces P, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Case Series Quantitative Systematic Review. *Pediatr Emerg Care.* 2021; 37(1):44-7.
 20. Argentina. Provincia de Buenos Aires, Ministerio de Salud. Protocolo de atención en niños, niñas y adolescentes. Información actualizada al 07/07/20. [Accessed on: August 17th, 2021]. Available at: <https://portalcoronavirus.gba.gob.ar/docs/efectores/Protocolo%20de%20atenci%C3%B3n%20en%20ni%C3%B1os%20ni%C3%B1as%20y%20adolescentes%20COVID-19.pdf>
 21. Tapia Granados JA. Medidas de prevalencia y relación incidencia-prevalencia. *Med Clin (Barc).* 1995; 105(6):216-8.
 22. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020; 46(7):1339-48.
 23. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, et al. COVID19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(12):747-64.
 24. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 98(1):209-18.
 25. Kari JA, Alhasan KA, Shalaby MA, Khathlan N, et al. Outcome of pediatric acute kidney injury: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33(2):335-40.
 26. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, et al. Jones CE, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324(3):259-69.
 27. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021; 32(1):151-60.
 28. Rosanova MT, Perez G, Katsicas MM, Arias AP, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study From Argentina. *Indian Pediatr.* 2021; 58(7):639-42.
 29. Yekedüz E, Utkan G, Ürün Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. *Eur J Cancer.* 2020; 141:92-104.
 30. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020; 581(7807):221-4.
 31. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res.* 2021; 89(4):733-7.
 32. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(7):1029-46.
 33. Stewart DJ, Mudalige NL, Johnson M, Shroff R, et al. Acute kidney injury in paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMSS) is not associated with progression to chronic kidney disease. *Arch Dis Child.* 2022; 107(3):e21.
 34. Coelho S, Monteiro M, Santos J, Correia F, et al. Impact of sterile leukocyturia on outcome of critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care.* 2021; 64:1-6.
 35. Ng JH, Zaidan M, Jhaveri KD, Izzedine H. Acute tubulointerstitial nephritis and COVID-19. *Clin Kidney J.* 2021; 14(10):2151-7.

Índice neutrófilos-linfocitos en el diagnóstico de apendicitis aguda. Una evaluación de su precisión diagnóstica

Neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of acute appendicitis. Assessment of its diagnostic accuracy

Nelly Esquivel-Esquivel^a, Gabriel Horta-Baas^b

RESUMEN

Introducción. La apendicitis aguda (AA) en pacientes pediátricos requiere de un diagnóstico certero. El índice neutrófilos-linfocitos (INL) es un parámetro accesible que puede ser útil en su diagnóstico.

Objetivo. Determinar la precisión del INL para diagnosticar AA en pacientes con dolor abdominal.

Población y métodos. Estudio de prueba diagnóstica. Se incluyeron 520 pacientes atendidos en el servicio de urgencias pediátricas. Para cuantificar la precisión diagnóstica, se estimó la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos (VP) y los cocientes de probabilidad (CP). Se utilizó un modelo de regresión logística múltiple para evaluar el efecto de las potenciales variables confusoras en la relación entre el INL y la AA.

Resultados. La prevalencia de AA fue del 49 %. Para un punto de corte de 5, la sensibilidad fue del 85,1 %, especificidad: 78,9 %, VP+: 79,5 % y VP-: 84,6 %. Sin embargo, basándose en los cocientes de probabilidad, el INL es una prueba poco potente para el diagnóstico de AA (CP+ = 4,03 y CP- = 0,18) y resultó una prueba sin utilidad diagnóstica en el caso de apendicitis complicada (CP+ = 1,57 y CP- = 0,55). Después del ajuste por edad, sexo, obesidad, tiempo de evolución y uso de analgésicos, el INL fue una variable explicativa de la presencia de AA (*odds ratio* = 23,53; IC95 % 13,14-42,15).

Conclusiones. El INL no es lo suficientemente preciso aisladamente para confirmar o descartar la presencia de AA. No obstante, el INL puede emplearse junto con otras pruebas para seleccionar a los pacientes en los cuales es necesario un mayor estudio.

Palabras clave: sensibilidad, especificidad, apendicitis, dolor abdominal, neutrófilos.

- Servicio de Pediatría, Hospital General Regional N.º 1, Delegación Yucatán, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, México.
- Servicio de Reumatología, Hospital General Regional N.º 1, Delegación Yucatán, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, México.

Correspondencia:
Gabriel Horta-Baas:
gabho@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-9-2021
Aceptado: 31-3-2022

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.317>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.317>

Cómo citar: Esquivel-Esquivel N, Horta-Baas G. Índice neutrófilos-linfocitos en el diagnóstico de apendicitis aguda. Una evaluación de su precisión diagnóstica. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):317-324.

INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda (AA) es la urgencia quirúrgica abdominal más frecuente en los servicios de urgencias pediátricas.^{1,2} El diagnóstico de AA debe realizarse lo más pronto posible, dado que el retraso puede incrementar el riesgo de presentar una apendicitis complicada o incluso la muerte.^{3,4} Sin embargo, el diagnóstico temprano y certero puede ser un desafío clínico, dadas las dificultades de comunicación de los pacientes y la ausencia de síntomas clásicos.⁵ El empleo de distintos parámetros de laboratorio o escalas de evaluación en el tamizaje de los pacientes con sospecha de AA proporciona criterios no invasivos en el abordaje diagnóstico.⁵ Investigaciones recientes han demostrado que los índices hematológicos (p. ej., el índice neutrófilos/linfocitos o el índice volumen plaquetario medio/linfocitos) pueden ser útiles en el diagnóstico de la apendicitis pediátrica.^{2-4,6}

La neutrofilia y la linfopenia son frecuentes en los pacientes pediátricos con AA.^{2,4,7-13} La aparición de neutrofilia puede manifestarse de minutos a horas de iniciado el proceso inflamatorio y es causada por la movilización de los neutrófilos.¹⁴ Por otra parte, la linfopenia se asocia con la respuesta al estrés y a la marginación de los linfocitos dentro del sistema reticuloendotelial.^{14,15} Un metanálisis reciente informó que el INL es un parámetro útil en el diagnóstico diferencial de AA; un INL de 4,7 presentó una sensibilidad del

88 %, una especificidad del 91 % y un área bajo la curva (ABC) de 0,96.¹⁶ Además, el INL puede ser significativamente mayor en pacientes con apendicitis complicada en comparación con los pacientes con apendicitis simple.^{8,10,14}

A diferencia de los adultos, en la población pediátrica existen pocos estudios que analizan el rendimiento diagnóstico del INL en AA. La sensibilidad estimada del INL en el diagnóstico de AA en niños oscila entre el 62 % y el 90 %; y la especificidad, entre el 56 % y el 89 %.^{2,4,6} Los puntos de corte empleados para categorizar a los pacientes varían entre 1,77 y 7,54.

El INL es un parámetro accesible y de fácil interpretación que puede tener un valor en el diagnóstico de AA, especialmente en áreas con recursos diagnósticos limitados. Sin embargo, no todos los estudios demuestran utilidad, y los puntos de corte para la interpretación varían entre los estudios.¹⁷⁻¹⁹ Por lo tanto, se requiere validación en cada escenario clínico. El objetivo principal del estudio fue encontrar el punto de corte que mejor clasifique a los pacientes con AA de otras causas de dolor abdominal y evaluar la precisión diagnóstica del INL. El objetivo secundario fue evaluar si el INL es un parámetro útil para distinguir entre los pacientes con apendicitis simple de los pacientes con apendicitis complicada.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio transversal analítico con diseño de prueba diagnóstica. La población estudiada fueron todos los pacientes ≤ 16 años con sospecha de AA, evaluados entre el 1 de enero de 2019 y el 1 marzo de 2020 en el servicio de urgencias pediátricas de un hospital de segundo nivel de atención de la ciudad de Mérida, Yucatán, México. Los datos se obtuvieron de forma retrospectiva a partir de la revisión de los expedientes clínicos. Se incluyeron en el estudio los pacientes en los que se había determinado el recuento de neutrófilos y de linfocitos en su evaluación inicial, y que contaran con un diagnóstico definitivo de la etiología del dolor abdominal. Los pacientes con diagnóstico de enfermedades autoinmunitarias, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, infección aguda o crónica conocida, enfermedad hepática y uso de anticoagulantes y glucocorticoides fueron excluidos del estudio.

Para el cálculo del tamaño de la muestra, se empleó la herramienta easyRoc versión 1,3,1[®],²⁰ con un nivel de significancia de 0,01, un poder estadístico del 95 %, un área bajo la curva de 0,764

y una relación de pacientes sin apendicitis y con apendicitis de 0,264, basándose en los resultados publicados por Prasetya y cols.⁶ El tamaño mínimo de la muestra fue de 120 pacientes con sospecha de AA.

El diagnóstico de AA se estableció por los hallazgos durante la cirugía y/o en el resultado del estudio anatomopatológico. Se consideró una AA complicada si se documentó la presencia de necrosis, apéndice perforado, absceso y/o peritonitis generalizada.^{5,7,8,10} Los neutrófilos y los linfocitos se midieron con un analizador hematológico Sysmex XN-2000[®] (Sysmex, Kobe, Japón). El INL se obtuvo como la razón entre el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos.

El estudio se apegó a los lineamientos estipulados en los códigos de ética internacionales y fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación número 3201 del Instituto Mexicano del Seguro Social con número de registro R-2021-3201-042.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan con el número de casos y su porcentaje. Las variables cuantitativas se presentan en forma de media \pm desviación estándar y mediana (rango intercuartílico), según corresponda. Para estimar la precisión de los parámetros, se calculó su intervalo de confianza del 95 % (IC95 %). Para las comparaciones entre los grupos estudiados, se empleó la prueba de U de Mann-Whitney y la magnitud de las diferencias se determinó empleando el valor Z (ver *Material suplementario*).²¹ La capacidad del INL para distinguir entre los grupos de estudio (AA frente a los que no tienen apendicitis; AA simple frente AA complicada) se determinó mediante el ABC. La interpretación de la capacidad de discriminación del INL se basó en los puntos de corte presentados en el material suplementario.^{22,23} Para establecer el valor de punto de corte óptimo del INL, se empleó el índice de Youden. Se evaluó la precisión diagnóstica con la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo (VPP y VPN, respectivamente) y los cocientes de probabilidad (CP) positiva y negativa (CPP y CPN, respectivamente). La potencia diagnóstica de la prueba con base en los CP se interpretó con los umbrales presentados en el material suplementario.²⁴

Para examinar el efecto de edad, sexo, obesidad, tiempo de evolución y uso de

analgésicos en la relación entre el INL y la AA, se utilizó un análisis de regresión logística múltiple empleando como variable dependiente en el primer modelo la presencia de AA y en el segundo modelo la presencia de apendicitis complicada. Para el análisis multivariante, se incluyeron todas las variables con un valor de $p \leq 0,2$ en el análisis bivariado. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. La magnitud del efecto de la asociación entre la AA y el INL se estableció con los puntos de corte para la interpretación de la magnitud del *odds*

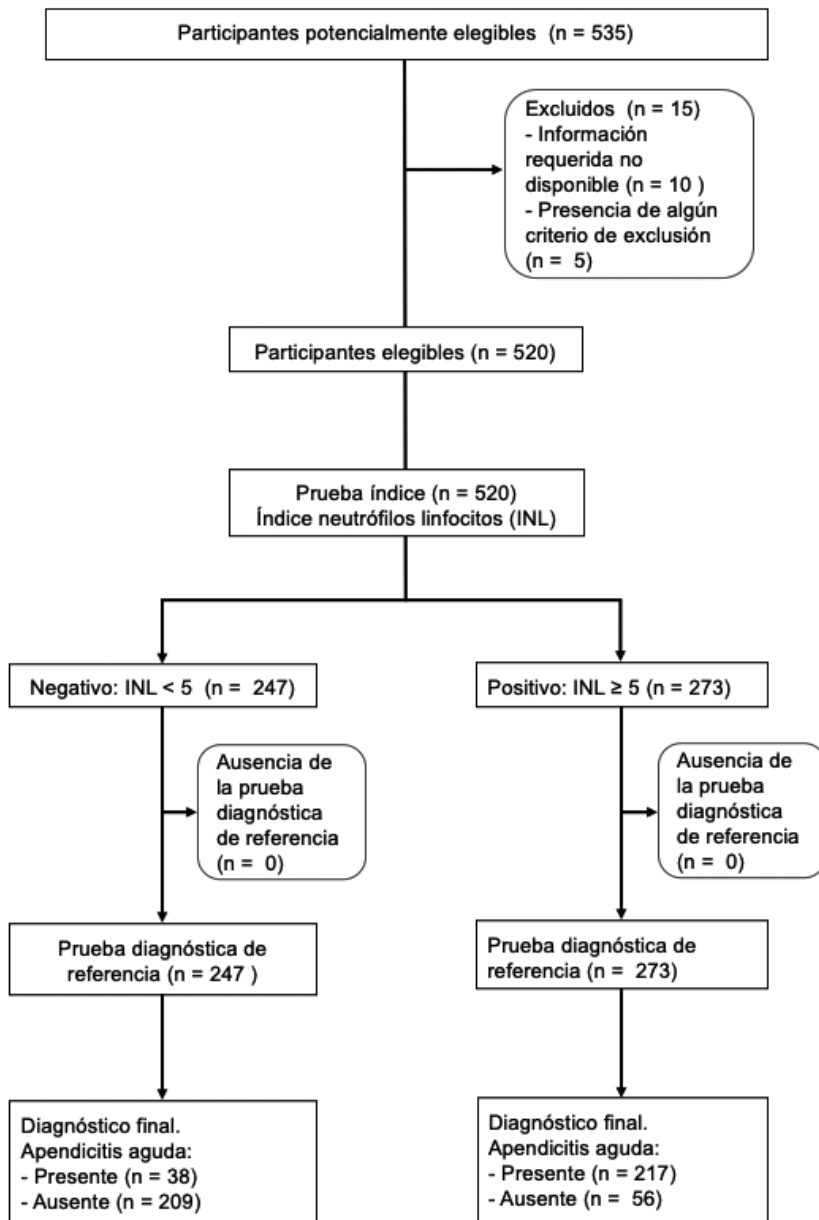
ratio (OR)²⁵ (Material suplementario). El análisis estadístico se realizó en el programa estadístico Stata versión 14 para MacOS® (StataCorp. 2015. *Stata Statistical Software: Release 14*. College Station, TX: StataCorp LP) y con el programa Graphad Prism versión 8 para MacOS® (GraphPad Software, La Jolla California, EEUU).

RESULTADOS

Características de la muestra

El diagrama de flujo del estudio se presenta en la *Figura 1*. Se incluyeron 520 pacientes

FIGURA 1. Diagrama de flujo del estudio



con sospecha de AA, con una edad media de $8,8 \pm 3,1$ años (mínima de 2 y máxima de 15 años). El 18,8 % (n = 98) tenían ≤ 5 años. La mediana del tiempo del inicio de los síntomas

a la evaluación inicial fue de 48 horas (mínimo: 8 horas, máximo: 120 horas). En el 49 % (n = 255) de los participantes se confirmó el diagnóstico de AA. La AA fue más frecuente en los niños en

Tabla 1. Características clínicas de la muestra estratificada en pacientes con y sin apendicitis. Datos cuantitativos: mediana (rango intercuartílico). Datos cualitativos: n (%)

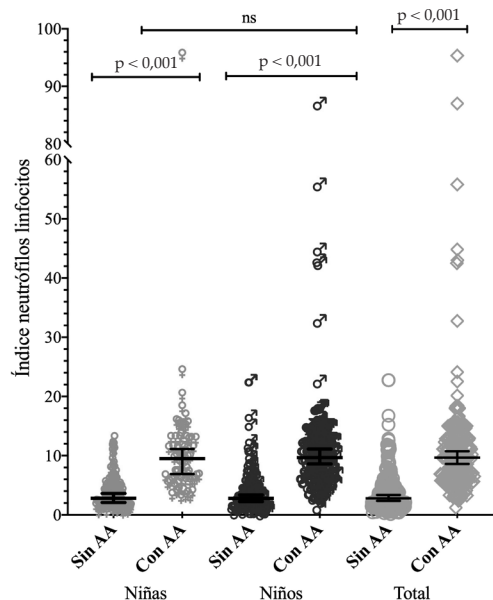
	Total (n = 520)	Sin apendicitis (n = 265)	Con apendicitis (n = 255)	Valor de p ^a	Tamaño del efecto ^b
Edad (años)	9 (6)	8 (6)	9 (5)	< 0,001	0,19
Tiempo de evolución (horas)	48 (48)	24 (24)	48 (24)	< 0,001	0,52
Temperatura (°C)	38 (0,5)	38 (0,5)	38 (0,5)	< 0,001	0,21
Leucocitos (cél/mm ³)	15 325 (8550)	10 500 (5500)	18 700 (4400)	< 0,001	0,74
Neutrófilos (cél/mm ³)	11 930 (9558)	6960 (4396)	16 287 (4016)	< 0,001	0,77
Linfocitos (cél/mm ³)	2015 (1473)	2312 (1644)	1701 (1120)	< 0,001	0,28
INL	5,5 (7,74)	2,8 (3,08)	9,66 (6,70)	< 0,001	0,66
Cuadro clínico					
Dolor abdominal (%)	517 (99,42)	262 (98,87)	255 (100)	0,08	
Fiebre (%)	512 (98,46)	261 (98,49)	251 (98,43)	0,95	
Vómito (%)	471 (90,58)	225 (84,91)	246 (96,42)	< 0,001	
Hiporexia (%)	381 (73,27)	146 (55,09)	235 (92,16)	< 0,001	
Diarrea (%)	280 (53,85)	124 (46,79)	156 (61,18)	0,001	
Taquicardia (%)	177 (34,04)	75 (28,30)	102 (40)	0,005	
Disuria (%)	92 (17,69)	65 (24,53)	27 (10,59)	< 0,001	
Tos (%)	48 (9,23)	41 (15,47)	7 (2,5)	< 0,001	
Hipertensión (%)	15 (2,88)	9 (3,40)	6 (2,35)	0,477	
Estado nutricional					
Obesidad (%)	78 (15)	8 (3,02)	70 (27,45)	< 0,001	
Desnutrición (%)	55 (10,58)	22 (8,30)	33 (12,94)	0,085	

^a Prueba U de Mann-Whitney.

^b Tamaño del efecto = valor Z de la U de Mann-Whitney / \sqrt{n} .

INL: índice neutrófilos-linfocitos.

Figura 2. Comparación del índice neutrófilos-linfocitos entre los pacientes con y sin apendicitis aguda estratificado por sexo



Mediana. Las barras de error representan el intervalo de confianza del 95 %

comparación con las niñas (el 57,72 % frente al 34,69 %, $p < 0,001$) y los pacientes con AA fueron significativamente mayores que los pacientes sin apendicitis (10 frente a 8 años, $p < 0,001$). El 73 % de los casos ($n = 384$) habían recibido algún analgésico previo a su evaluación. En la *Tabla 1* se presentan las características clínico-demográficas de los participantes de este estudio.

Precisión diagnóstica del INL en apendicitis aguda

El INL fue significativamente mayor en los pacientes con AA en comparación con los pacientes sin apendicitis (9,6 frente a 2,8, $p < 0,001$) (*Figura 2*). El ABC del INL para clasificar a un paciente con y sin apendicitis fue de 0,883 (IC95 %: 0,854-0,911). El ABC no difirió entre los niños y las niñas (0,882 frente a 0,878, $p = 0,091$)

TABLA 2. Precisión diagnóstica del índice neutrófilos-linfocitos para distinguir a pacientes pediátricos con apendicitis aguda de otras causas de dolor abdominal agudo

		Apendicitis aguda (AA)		Total
		Con AA	Sin AA	
Índice neutrófilos linfocitos	≥ 5	217	56	273
	< 5	38	209	247
	Total	255	265	520

Prevalencia = 49 % (IC95% 45,0-53,4 %).

Sensibilidad = 85,1 % (IC95% 80,1-89,2 %).

Especificidad = 78,9 % (IC95% 73,5-83,6 %).

Valor predictivo positivo = 79,5 % (IC95% 74,2-84,1 %).

Valor predictivo negativo = 84,6 % (IC95% 74,2%-84,1 %).

Cociente de probabilidad positiva = 4,03 (IC95% 3,17-5,11).

Cociente de probabilidad negativa = 0,18 (IC95% 0,14-0,25).

IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

TABLA 3. Odds ratio estimada a partir del modelo de regresión logística múltiple para explicar la presencia de apendicitis aguda en pacientes pediátricos con sospecha de apendicitis

Variable	Odds ratio (error estándar)	Intervalo de confianza del 95 %	Valor de p
Edad			
≤ 5 años	1		
> 5 años	1,46 (0,53)	0,72-3,10	0,29
Sexo			
Femenino	1		
Masculino	2,19 (0,62)	1,24-3,84	0,006
Obesidad			
Ausente	1		
Presente	20,46 (11,51)	6,79-61,62	< 0,001
Analgésicos			
No empleados	1		
Empleados	1,83 (0,59)	0,97-3,44	0,059
Tiempo de evolución			
< 24 horas	1		
24 a 48 horas	8,12 (5,24)	2,29-28,78	0,001
48 a 72 horas	48,79 (33,01)	12,95-183,77	< 0,001
> 72 horas	45,29 (5,66)	12,10-169,49	< 0,001
Índice neutrófilos-linfocitos			
< 5	1		
≥ 5	23,53 (6,99)	13,14-42,15	< 0,001

Variable Y: apendicitis (0 = ausente, 1 = presente). Pseudo $R^2 = 0,51$.

Bondad de ajuste del modelo de regresión logística. Prueba de Hosmer y Lemeshow, $p = 0,26$.

Área bajo la curva ROC del modelo = 0,92.

ni entre los pacientes ≤ 5 años en comparación con los mayores de 5 años (0,904 frente a 0,873, $p = 0,372$). Un INL de 5,08 fue el mejor punto de corte para discriminar a los pacientes con AA de los pacientes sin apendicitis. Para un punto de corte de 5, el INL identificó 217 de los 255 casos de AA (sensibilidad = 85,1 %). Un INL < 5 se presentó en 209 pacientes de los 265 pacientes sin AA (especificidad = 78,9 %). En la *Tabla 2* se presentan los valores predictivos y cocientes de probabilidad.

El análisis de regresión logística mostró que el INL fue una de las variables que significativamente explicaron la presencia AA, después del ajuste por edad, sexo, obesidad, tiempo de evolución y uso de analgésicos. La razón de la posibilidad de tener AA en comparación con no tener AA es 23 veces mayor en pacientes con un INL ≥ 5 que en los pacientes con INL < 5 ; el tamaño del efecto es grande. Las variables incluidas en el modelo explicaron el 51 % de la varianza. La prueba de Hosmer-Lemeshow demostró que no existieron diferencias significativas entre los resultados observados y los predichos por el modelo. El ABC del modelo fue de 0,92, lo cual indica una buena discriminación del modelo (*Tabla 3*).

Precisión del INL para discriminar AA simple de la AA complicada

La mayoría de los casos incluidos en el estudio (81 %; $n = 207$) cumplieron el criterio de apendicitis complicada. El INL fue significativamente superior en pacientes con apendicitis complicada en relación con los pacientes con apendicitis simple (10,5 frente a 6,67, $p < 0,001$; tamaño del efecto moderado). El ABC del INL para clasificar a un paciente con y sin apendicitis complicada fue de 0,678 (IC95 %: 0,59-0,76). El valor óptimo del punto de corte para los valores del INL que discriminan los casos de apendicitis simple de los casos con apendicitis complicada fue de 7,41. Para un punto de corte de 7,4, la sensibilidad fue del 68,6 %, especificidad: 56,3 %, VP positivo: 87,1 %, VP negativo: 29,8 %, CPP: 1,57 y CPN: 0,55.

El análisis de regresión logística mostró que el INL fue una de las variables que significativamente explicaron la presencia AA complicada, después del ajuste por edad, sexo, obesidad, tiempo de evolución y uso de analgésicos. La razón de la posibilidad de tener AA complicada en comparación con tener AA simple es 3,8 veces mayor en pacientes con un INL $\geq 7,4$ que en los pacientes con INL $< 7,4$; el tamaño del efecto es moderado (*Tabla 4*).

Tabla 4. Odds ratio estimada a partir del modelo de regresión logística múltiple para explicar la presencia de apendicitis complicada en pacientes pediátricos con apendicitis aguda

Variable	Odds ratio (error estándar)	Intervalo de confianza del 95 %	Valor de p
Edad			
≤ 5 años	1		
> 5 años	0,40 (0,27)	0,11-1,49	0,17
Sexo			
Femenino	1		
Masculino	0,54 (0,23)	0,23-1,25	0,15
Obesidad			
Ausente	1		
Presente	5,3 (2,8)	1,87-14,97	0,002
Analgésicos			
No empleados	1		
Empleados	2,01 (0,80)	0,91-4,41	0,081
Tiempo de evolución			
< 24 horas	1		
24 a 48 horas	31,48 (41,77)	2,33-424,08	0,009
48 a 72 horas	35,51 (46,57)	2,71-464,39	0,006
> 72 horas	32,40 (42,20)	2,52-416,00	0,008
Índice neutrófilos-linfocitos			
$< 7,4$	1		
$\geq 7,4$	3,82 (1,38)	1,88-7,79	$< 0,001$

Variable Y: Apendicitis complicada (0 = ausente, 1 = presente). Pseudo $R^2 = 0,15$.

Bondad de ajuste del modelo de regresión logística. Prueba de Hosmer y Lemeshow, $p = 0,85$.

Área bajo la curva ROC del modelo = 0,76.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que el INL es significativamente mayor en los pacientes con AA en comparación con los del grupo de pacientes con dolor abdominal sin AA. La sensibilidad y la especificidad del INL en el diagnóstico de AA coinciden con lo reportado en estudios previos. La sensibilidad estimada del INL reportada es del 63-90 % y la especificidad, del 57-89 %.^{2,4,6,8,10,13,26,27} En nuestro estudio, el 81 % de los casos con AA presentaron una apendicitis complicada; esta prevalencia es mayor a la reportada en estudios previos. Una reciente revisión sistemática reportó apendicitis complicada en el 35 % de 2782 apendicectomías realizadas en pacientes pediátricos.²⁸ En los estudios que evalúan la utilidad del INL en el diagnóstico de AA en niños, la prevalencia de apendicitis complicada reportada es del 11 % al 68 %.^{10,29}

En este estudio, el cirujano pediatra fue el que determinó la necesidad de cirugía por la sospecha de AA, tras una evaluación clínica y analítica. Dado que la apendicitis mal diagnosticada puede tener complicaciones graves e incluso provocar la muerte, el objetivo de las pruebas diagnósticas es evitar los falsos negativos. Si el diagnóstico de AA se basará exclusivamente en el resultado del INL, los clínicos deben tener en cuenta el número elevado de falsos positivos (aproximadamente el 20 %) y diagnósticos perdidos (aproximadamente el 15 % de falsos negativos). Con base en el resultado de los CPP y CPN, el INL es una prueba poco potente para el diagnóstico de AA (CPP = 4,03 y CPN = 0,18) y resultó una prueba sin utilidad diagnóstica para discriminar la apendicitis simple de la apendicitis complicada (CCP = 1,57 y CPN = 0,55).

Es reconocido que el desempeño diagnóstico de una prueba puede variar según las características de los pacientes evaluados.³⁰⁻³² Por consiguiente, la diferencia en la prevalencia de apendicitis complicada se debe tener en cuenta a la hora de interpretar las probabilidades posprueba, especialmente en muestras con una menor prevalencia de apendicitis complicada. Es conocido que los CP no se modifican con la prevalencia de la enfermedad.²⁴ Sin embargo, la exactitud de los CP depende de la sensibilidad y la especificidad. La inclusión de un mayor número de pacientes con apendicitis complicada podría sobrestimar la sensibilidad del INL (sesgo de espectro). Los pacientes pediátricos con apendicitis complicada posiblemente son más fáciles de detectar al presentar un INL mayor al de los pacientes con apendicitis simple.

En la literatura, la precisión diagnóstica del INL para discriminar los pacientes con apendicitis complicada tiene resultados incongruentes. El

INL es significativamente superior en pacientes pediátricos con peritonitis en comparación con los pacientes con apendicitis sin peritonitis (13,5 frente a 7,1, $p < 0,001$).⁵ Otro estudio informó que el INL fue un predictor para la presencia de abscesos intraabdominales posoperatorios.³³ Algunos autores informaron que el INL puede ayudar a distinguir la apendicitis complicada de la no complicada.^{5,34} Sin embargo, hay otros estudios que no confirman este hallazgo.^{4,8,13} La capacidad del INL para diferenciar entre apendicitis simple y complicada en niños medida mediante el ABC varía en un rango de 0,66 a 0,84, con puntos de corte entre 4,8 y 10,4, y una sensibilidad del 67 % al 85 %. En nuestro estudio, el INL no fue un parámetro de laboratorio útil para discriminar los casos de AA simple de los casos de AA complicada, dada su pobre capacidad de discriminación (ABC < 0,7). Los resultados obtenidos en este estudio son similares a lo reportado por Kelly et al.,¹⁰ Paramita et al.²⁹ y Kostakis et al.⁸

Nuestros resultados sugieren que el INL no puede usarse como un parámetro para confirmar o descartar la presencia de AA. No obstante, puede emplearse junto con otras pruebas, síntomas y signos clínicos para seleccionar a los pacientes en los cuales es necesario un mayor estudio. Algunos autores consideran que el INL puede ser una alternativa a la proteína C reactiva.⁵ En el análisis multivariado, el INL explicó significativamente la presencia de AA y la adición de variables clínicas incrementó la precisión diagnóstica del modelo.

Al interpretar los resultados del estudio, se deben considerar las siguientes limitaciones: 1) por su diseño retrospectivo, no fue posible evaluar otros marcadores de inflamación (por ejemplo, la proteína C reactiva) ni con estudios de imagen (ultrasonido abdominal o la tomografía); 2) la prevalencia de apendicitis complicada es superior a la reportada en estudios previos (esto puede ser parcialmente explicado por ser un hospital de referencia; se espera que en los centros de referencia se presenten casos con mayor morbilidad), 3) al emplear una muestra no aleatorizada, existe la posibilidad de un sesgo de selección, el cual se intentó limitar empleando un muestreo de casos consecutivos y al incluir al mayor número de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión; y 4) la combinación del INL con variables clínicas incrementó el ABC del modelo. En estudios futuros debe evaluarse si la combinación de las variables clínicas con el INL permite mejorar las decisiones clínicas y disminuir el número de apendicitis complicadas.

CONCLUSIONES

La AA se asocia con un incremento del INL.

Sin embargo, el INL solo no es lo suficientemente preciso para el diagnóstico de AA ni para discriminar entre apendicitis simple y apendicitis complicada. ■

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2022/2433_AO_Esquivel_Anexo.pdf

REFERENCIAS

- Mujica-Guevara JA, Pierdant-Pérez M, Gordillo-Moscoso AA, Matínez-Martínez MU, Ramírez-Melendez R. Comparación de los puntajes PAS y Lintila en la sospecha diagnóstica de apendicitis en niños. *Acta Pediatr Mex.* 2018; 39(3):209-15.
- Tuncer AA, Cavus S, Balcioglu A, Silay S, et al. Can mean platelet volume, Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte, Platelet-to-Lymphocyte ratios be favourable predictors for the differential diagnosis of appendicitis? *J Pak Med Assoc.* 2019; 69(5):647-54.
- Bozlu G, Akar A, Durak F, Kuyucu N. Función del índice de volumen plaquetario medio/linfocitos en el diagnóstico de la apendicitis durante la niñez. *Arch Argent Pediatr.* 2019; 117(6):375-80.
- Yazici M, Ozkısacık S, Oztan MO, Gürsoy H. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Turk J Pediatr.* 2010; 52(4):400-3.
- Delgado-Miguel C, Muñoz-Serrano AJ, Barrena Delfa S, Nuñez Cerezo V, et al. Índice neutrófilo-linfocito como predictor de peritonitis en apendicitis aguda en niños. *Cir Pediatr.* 2019; 32(4):185-9.
- Prasetya D, Rochadi, Gunadi. Accuracy of neutrophil lymphocyte ratio for diagnosis of acute appendicitis in children: A diagnostic study. *Ann Med Surg (Lond).* 2019; 48:35-8.
- Virmani S, Prabhu PS, Sundeep PT, Kumar V. Role of laboratory markers in predicting severity of acute appendicitis. *Afr J Paediatr Surg.* 2018; 15(1):1-4.
- Kostakis ID, Angelidou M, Kambouri K, Gardikis S, et al. Hematological Diagnostic Markers of Acute Appendicitis in Children. *Hellenic J Surg.* 2018; 90(3):127-36.
- Khan A, Riaz M, Kelly ME, Khan W, et al. Prospective validation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic and management adjunct in acute appendicitis. *Ir J Med Sci.* 2018; 187(2):379-84.
- Kelly ME, Khan A, Riaz M, Bolger JC, et al. The Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Severity Predictor of Acute Appendicitis, Length of Hospital Stay and Postoperative Complication Rates. *Dig Surg.* 2015; 32(6):459-63.
- Markar SR, Karthikesalingam A, Falzon A, Kan Y. The diagnostic value of neutrophil: lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. *Acta Chir Belg.* 2010; 110(5):543-7.
- Ahmed S, Jha A, Ali FM, Ghareeb AE, et al. Sensitivity and Specificity of the Neutrophil-lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Ann Clin Lab Sci.* 2019; 49(5):632-8.
- Begic-Kapetanovic S, Avdagic N, Zaciragic A, Hasic S, et al. Could the neutrophil-to-lymphocyte ratio serve as a marker in the diagnosis and prediction of acute appendicitis complications in children? *Arch Med Sci.* 2021; 17(6):1672-8.
- Secián-Hidalgo D, Perales-Che-León FA, Díaz-Vélez C. Valor diagnóstico de la razón neutrófilos-linfocitos identificar apendicitis aguda complicada. *Rev Cuerpo Med Hosp Nac Alamanzor Aguinaga Asenjo.* 2018; 11(2):81-7.
- Copca-Nieto DV, Álvarez-López JA, Santillán-Fragoso WJ, Ramírez-del Pilar R, et al. Relación entre síndrome metabólico e índice neutrófilo/linfocito. *Med Int Méx.* 2017; 33(2):195-203.
- Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2020; 219(1):154-63.
- Zambrano-Andrade FI, Acuña-Chong MG, Coello-Blacio OM, Andrade-Montalván CA. Índice neutrófilo-linfocito como predictor de apendicitis aguda. *Pol Con.* 2017; 2(7):345-56.
- Villar-Burga RA. Rendimiento diagnóstico del índice de neutrófilos-linfocitos en pacientes con sospecha de apendicitis aguda. Trujillo: Universidad privada Antenor Orrego; 2014.
- Reyes-Hinojosa HV. Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de apendicitis aguda complicada en el hospital IESS-San Francisco de Quito durante el período comprendido entre mayo de 2016-abril 2017. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2017.
- Goksuluk D, Korkmaz S, Zararsiz G, Karaagaoglu AE. easyROC: An Interactive Web-tool for ROC Curve Analysis Using R Language Environment. *R J.* 2016; 8(2):213-30.
- Pizano-Zarate ML, Horta-Baas G, Nuñez-Hernández JA, Montiel-Jarquín AJ, et al. Prevalence and characteristics of the metabolically healthy obese phenotype in children and adolescents in a Mexican state. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020; 67(10):625-35.
- Hosmer DW Jr, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied Logistic Regression. 3rd ed. New Jersey: Wiley; 2013.
- Molina-Arias M, Ochoa-Sangrador C. Pruebas diagnósticas con resultados continuos o politémicos. Curvas ROC. *Evid Pediatr.* 2013; 13(1):12.
- Molina-Arias M, Ochoa-Sangrador C. Evaluación de la validez de las pruebas diagnósticas (III) Cocientes de probabilidades. *Evid Pediatr.* 2016; 12(4):69.
- Dominguez-Lara SA. El odds ratio y su interpretación como magnitud del efecto en investigación. *Educ Méd.* 2018; 19(1):65-6.
- Yilmaz BK, Acar YA. Investigation of the Diagnostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Paediatric Appendicitis Cases. *Iran J Pediatr.* 2017; 27(3):e9593.
- Nazik S, Avci V, Kuskü Kiraz Z. Ischemia-modified albumin and other inflammatory markers in the diagnosis of appendicitis in children. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2017; 23(4):317-21.
- Pogorelec Z, Anand S, Zuvela T, Singh A, et al. Incidence of Complicated Appendicitis during the COVID-19 Pandemic versus the Pre-Pandemic Period: A Systematic Review and Meta-Analysis of 2782 Pediatric Appendectomies. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(1):127.
- Paramita DA, Fikri E, Lubis Z. Role of Red Blood Cell Distribution Width (RDW) and Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) in Diagnosis of Appendicitis in Paediatric Patients in H. Adam Malik Medan Central General Hospital. *Int J Med Sci Clin Invent.* 2018; 5(3):3591-5.
- Bossuyt PM. No burial for Bayes' rule. *Epidemiology.* 1997; 8(1):4-5.
- Moons KG, van Es GA, Deckers JW, Habbema JD, Grobbee DE. Limitations of sensitivity, specificity, likelihood ratio, and bayes' theorem in assessing diagnostic probabilities: a clinical example. *Epidemiology.* 1997; 8(1):12-7.
- Eusebi P. Diagnostic accuracy measures. *Cerebrovasc Dis.* 2013; 36(4):267-72.
- Delgado-Miguel C, Muñoz-Serrano AJ, Nuñez V, Estefanía K, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Postsurgical Intraabdominal Abscess in Children Operated for Acute Appendicitis. *Front Pediatr.* 2019; 7:424.
- Celik B, Nalcacioglu H, Ozcatal M, Altuner Torun Y. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in identifying complicated appendicitis in the pediatric emergency department. *Ulus Trauma Acil Cerrahi Derg.* 2019; 25(3):222-8.

Neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of acute appendicitis. Assessment of its diagnostic accuracy

Nelly Esquivel-Esquivel^a , Gabriel Horta-Baas^b 

ABSTRACT

Introduction. Acute appendicitis (AA) in pediatric patients requires an accurate diagnosis. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is an accessible parameter useful for its diagnosis. **Objective.** To determine NLR accuracy to diagnose AA in patients with abdominal pain. **Population and methods.** Diagnostic test study. A total of 520 patients seen at the Pediatric Emergency Department were included. Diagnostic accuracy was estimated based on sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratios. A multiple logistic regression model was used to assess the effect of potentially confounding variables in the relationship between NLR and AA.

Results. The prevalence of AA was 49%. For a cut-off point of 5, sensitivity was 85.1%, specificity: 78.9%; positive predictive value: 79.5%; and negative predictive value: 84.6%. However, based on likelihood ratios, the NLR is not powerful enough to diagnose AA (positive likelihood ratio = 4.03 and negative likelihood ratio = 0.18) and did not exhibit diagnostic usefulness in complicated appendicitis (positive likelihood ratio = 1.57 and negative likelihood ratio = 0.55). Following adjustment for age, sex, obesity, time since symptom onset, and analgesic use, the NLR was an explanatory variable for the presence of AA (odds ratio = 23.53; 95% confidence interval: 13.14–42.15).

Conclusions. The NLR alone is not sufficiently accurate to confirm or rule out the presence of AA. However, the NLR can be used together with other tests to select patients in whom further study is necessary.

Key words: sensitivity, specificity, appendicitis, abdominal pain, neutrophils.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.317>

To cite: Esquivel-Esquivel N, Horta-Baas G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of acute appendicitis. Assessment of its diagnostic accuracy. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):317-324.

INTRODUCTION

Acute appendicitis (AA) is the most common abdominal surgical emergency in pediatric emergency departments.^{1,2} The diagnosis of AA should be made as early as possible, as any delay may increase the risk for complicated appendicitis or even death.^{3,4} However, an early and accurate diagnosis can be a clinical challenge, given the difficulties in patient communication and the absence of typical symptoms.⁵ The use of different laboratory parameters or assessment scales to screen patients with suspected AA results in non-invasive criteria in the diagnostic approach.⁵ Recent research has shown that hematological ratios (e.g., neutrophil-to-lymphocyte ratio [NLR] or mean platelet volume-to-lymphocyte ratio) can be useful in the diagnosis of pediatric appendicitis.^{2-4,6}

Neutrophilia and lymphopenia are common in pediatric patients with AA.^{2,4,7-13} The onset of neutrophilia can occur within minutes to hours after the beginning of the inflammatory process and is caused by the mobilization of neutrophils.¹⁴ Moreover, lymphopenia is associated with stress response and marginalization of lymphocytes within the reticuloendothelial system.^{14,15} A recent meta-analysis reported that NLR is a useful parameter in the differential diagnosis of AA; a NLR of 4.7 had a sensitivity of 88%, a specificity of 91%, and an area under the curve (AUC) of 0.96.¹⁶ In addition, the NLR may be significantly higher in patients with complicated appendicitis compared to patients with simple appendicitis.^{8,10,14}

a. Department of Pediatrics, Hospital General Regional No. 1, Yucatán District, Mexican Social Security Institute, Mérida, Mexico.

b. Department of Rheumatology, Hospital General Regional No. 1, Yucatán District, Mexican Social Security Institute, Mérida, Mexico.

E-mail address:

Gabriel Horta-Baas:
gabho@hotmail.com

Funding:

None.

Conflict of interest:

None.

Received: 9-10-2021

Accepted: 3-31-2022

Unlike the adult population, only few studies have analyzed the diagnostic performance of NLR in AA in the pediatric population. The estimated sensitivity of the NLR in the diagnosis of AA in children ranges from 62% to 90% and the specificity, from 56% to 89%.^{2,4,6} The cut-off points used to categorize patients range from 1.77 to 7.54.

The NLR is an accessible and easily interpreted parameter that may be valuable in the diagnosis of AA, especially in areas with limited diagnostic resources. However, not all studies demonstrate utility, and cut-off points for interpretation vary among studies.¹⁷⁻¹⁹ Therefore, validation in each clinical setting is required. The primary objective of this study was to establish the cut-off point that better discriminates patients with AA from other causes of abdominal pain and assess the diagnostic accuracy of the NLR. The secondary objective was to assess whether the NLR is a useful parameter to discriminate patients with simple appendicitis from those with complicated appendicitis.

POPULATION AND METHODS

This was a cross-sectional, analytical study with a diagnostic test design. The study population was made up of all patients ≤ 16 years with suspected AA seen at the pediatric emergency department of a secondary care hospital in the city of Mérida, Yucatán, Mexico, between January 1st, 2019 and March 1st, 2020. Data were obtained retrospectively from the review of medical records. Patients in whom neutrophil and lymphocyte counts had been measured in their initial evaluation and who had a definitive diagnosis of the cause of abdominal pain were included in the study. Patients with a diagnosis of autoimmune disease, heart failure, peripheral vascular disease, known acute or chronic infection, liver disease, and use of anticoagulants and glucocorticoids were excluded from the study.

The sample size was estimated using the easyRoc[®] tool, version 1.3.1,²⁰ with a significance level of 0.01, a statistical power of 95%, an AUC of 0.764, and a ratio of patients without appendicitis to patients with appendicitis of 0.264, based on the results published by Prasetya et al.⁶ The minimum sample size was 120 patients with suspected AA.

The diagnosis of AA was established according to the surgery findings and/or the result of the pathology report. Complicated AA was defined

if necrosis, perforated appendix, abscess and/or generalized peritonitis were documented.^{5,7,8,10} Neutrophils and lymphocytes were measured with a Sysmex XN-2000[®] hematology analyzer (Sysmex, Kobe, Japan). The NLR was obtained as the ratio between the absolute neutrophil count and the absolute lymphocyte count.

This study complied with the guidelines stipulated in international codes of ethics and was approved by the Local Ethics and Research Committee number 3201 of the Mexican Social Security Institute under registration number R-2021-3201-042.

Statistical analysis

Qualitative variables were described as number of cases and percentage. Quantitative variables were described as mean \pm standard deviation and median (interquartile range), as applicable. The 95% confidence interval (CI) was calculated to estimate the accuracy of the parameters. The Mann-Whitney U test was used to compare the study groups, and the size of the differences was determined using the Z value (see *Supplementary material*).²¹ The ability of the NLR to discriminate between the study groups (patients with AA versus without appendicitis; simple AA versus complicated AA) was determined using the AUC. The interpretation of the discrimination ability of the NLR was based on the cut-off points described in the supplementary material.^{22,23} The Youden index was used to establish the optimal cut-off point of the NLR. The diagnostic accuracy was assessed based on sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive likelihood ratio (LR+) and negative likelihood ratio (LR-). The diagnostic power of the test based on the likelihood ratios was interpreted using the thresholds described in the supplementary material.²⁴

The effect of age, sex, obesity, time since symptom onset, and use of analgesics on the relationship between the NLR and AA was assessed using a multiple logistic regression analysis based on the presence of AA as the dependent variable in the first model and the presence of complicated appendicitis in the second model. For the multivariate analysis, all variables with a p value ≤ 0.2 were included in the bivariate analysis. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The effect size of the association between AA and the NLR was established with the cut-off points for

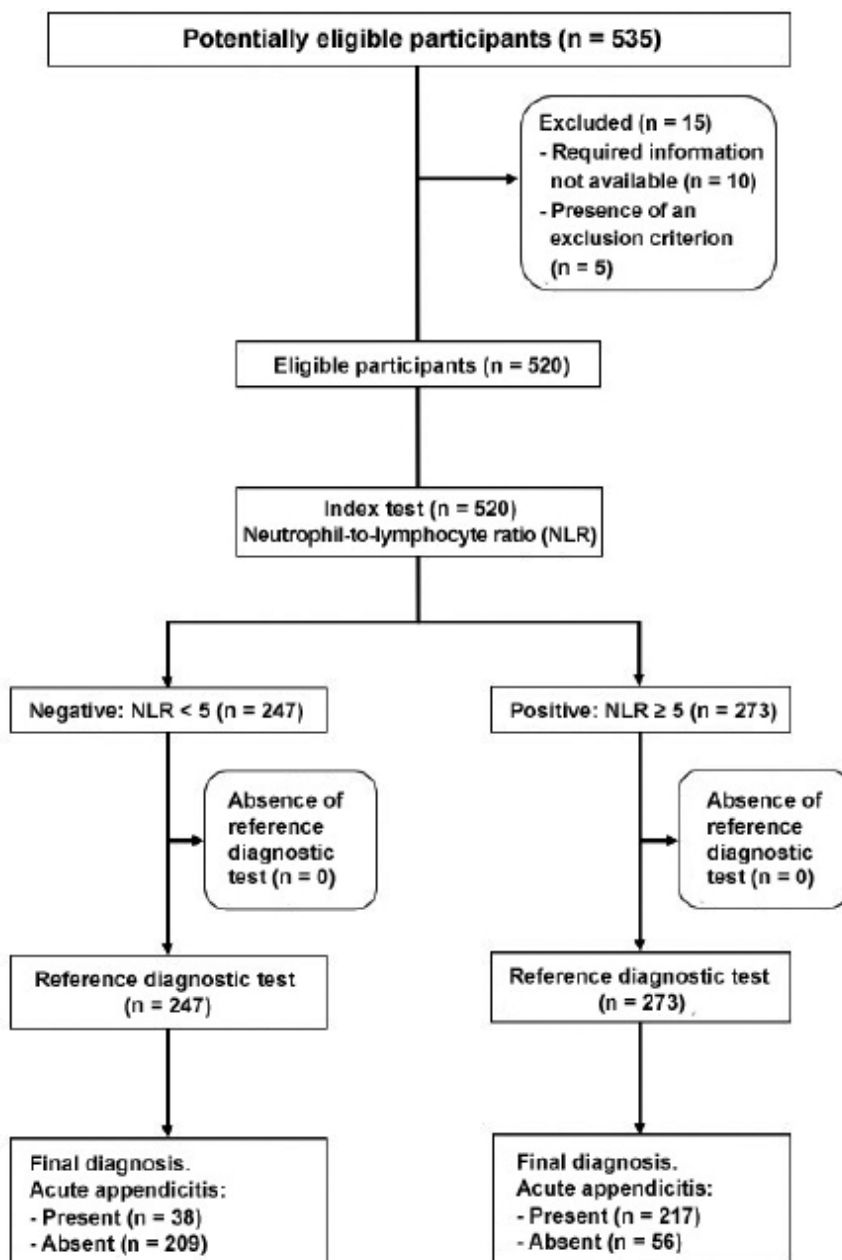
the interpretation of the odds ratio (OR) size²⁵ (Supplementary material). The statistical analysis was performed using the Stata statistical software, version 14 for MacOS® (StataCorp.2015. *Stata Statistical Software*: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP) and the Graphad Prism software, version 8 for MacOS® (GraphPad Software, La Jolla California, USA).

RESULTS

Sample characteristics

The study flow chart is shown in Figure 1. A total of 520 patients with suspected AA were included; their mean age was 8.8 ± 3.1 years (minimum: 2, maximum: 15) and 18.8% (n = 98) were ≤ 5 years. The median time since symptom onset to the initial evaluation was 48 hours

FIGURE 1. Study flow chart



(minimum: 8 hours, maximum: 120 hours).
The diagnosis of AA was confirmed in 49%

(n = 255) of participants. AA was more frequent
in boys compared to girls (57.72% versus 34.69%,

TABLE 1. Clinical characteristics of the stratified sample in patients with and without acute appendicitis Quantitative data: median (interquartile range). Qualitative data: n (%)

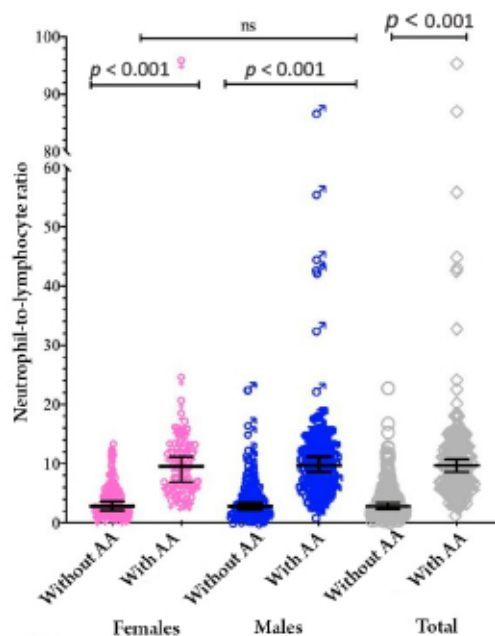
	Total (n = 520)	Without appendicitis (n = 265)	With appendicitis (n = 255)	p value ^a	Effect size ^b
Age (years)	9 (6)	8 (6)	9 (5)	< 0.001	0.19
Time since symptom onset (hours)	48 (48)	24 (24)	48 (24)	< 0.001	0.52
Temperature (°C)	38 (0.5)	38 (0.5)	38 (0.5)	< 0.001	0.21
Leukocytes (cells/mm ³)	15 325 (8550)	10 500 (5500)	18 700 (4400)	< 0.001	0.74
Neutrophils (cells/mm ³)	11 930 (9558)	6960 (4396)	16 287 (4016)	< 0.001	0.77
Lymphocytes (cells/mm ³)	2015 (1473)	2312 (1644)	1701 (1120)	< 0.001	0.28
NLR	5.5 (7.74)	2.8 (3.08)	9.66 (6.70)	< 0.001	0.66
Clinical presentation					
Abdominal pain (%)	517 (99.42)	262 (98.87)	255 (100)	0.08	
Fever (%)	512 (98.46)	261 (98.49)	251 (98.43)	0.95	
Vomiting (%)	471 (90.58)	225 (84.91)	246 (96.42)	< 0.001	
Decreased appetite (%)	381 (73.27)	146 (55.09)	235 (92.16)	< 0.001	
Diarrhea (%)	280 (53.85)	124 (46.79)	156 (61.18)	0.001	
Tachycardia (%)	177 (34.04)	75 (28.30)	102 (40)	0.005	
Dysuria (%)	92 (17.69)	65 (24.53)	27 (10.59)	< 0.001	
Cough (%)	48 (9.23)	41 (15.47)	7 (2.5)	< 0.001	
Hypertension (%)	15 (2.88)	9 (3.40)	6 (2.35)	0.477	
Nutritional status					
Obesity (%)	78 (15)	8 (3.02)	70 (27.45)	< 0.001	
Malnutrition (%)	55 (10.58)	22 (8.30)	33 (12.94)	0.085	

^a Mann-Whitney U test.

^b Effect size = Z value in the Mann-Whitney U test / √n.

NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio.

FIGURE 2. Comparison of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with and without acute appendicitis by sex



Median. Error bars account for the 95% confidence interval.

$p < 0.001$), and patients with AA were significantly older than patients without appendicitis (10 versus 8 years, $p < 0.001$). Seventy-three percent ($n = 384$) of cases had received some analgesic prior to their evaluation. Table 1 shows the clinical and demographic characteristics of the study participants.

Diagnostic accuracy of the NLR in acute appendicitis

The NLR was significantly higher in patients with AA compared to patients without appendicitis (9.6 versus 2.8, $p < 0.001$) (Figure 2). The AUC of the NLR for categorizing a patient with and without appendicitis was 0.883 (95%

TABLE 2. Diagnostic accuracy of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to discriminate acute appendicitis from other causes of acute abdominal pain in pediatric patients

		Acute appendicitis (AA)		Total
		With AA	Without AA	
Neutrophil-to-lymphocyte ratio	≥ 5	217	56	273
	< 5	38	209	247
	Total	255	265	520

Prevalence = 49% (95% CI: 45.0–53.4%).

Sensitivity = 85.1% (95% CI: 80.1–89.2%).

Specificity = 78.9% (95% CI: 73.5–83.6%).

Positive predictive value = 79.5% (95% CI: 74.2–84.1%)

Negative predictive value = 84.6% (95% CI: 74.2–84.1%)

Positive likelihood ratio = 4.03 (95% CI: 3.17–5.11)

Negative likelihood ratio = 0.18 (95% CI: 0.14–0.25)

CI: confidence interval.

TABLE 3. Estimated odds ratio based on the multiple logistic regression model to account for the presence of acute appendicitis in pediatric patients with suspected appendicitis

Variable	Odds ratio (standard error)	95% confidence interval	<i>p</i> value
Age			
≤ 5 years old	1		
> 5 years old	1.46 (0.53)	0.72–3.10	0.29
Sex			
Female	1		
Male	2.19 (0.62)	1.24–3.84	0.006
Obesity			
Absent	1		
Present	20.46 (11.51)	6.79–61.62	< 0.001
Analgesics			
Not used	1		
Used	1.83 (0.59)	0.97–3.44	0.059
Time since symptom onset			
< 24 hours	1		
24 to 48 hours	8.12 (5.24)	2.29–28.78	0.001
48 to 72 hours	48.79 (33.01)	12.95–183.77	< 0.001
> 72 hours	45.29 (5.66)	12.10–169.49	< 0.001
Neutrophil-to-lymphocyte ratio			
< 5	1		
≥ 5	23.53 (6.99)	13.14–42.15	< 0.001

Y variable: appendicitis (0 = absent, 1 = present). Pseudo R² = 0.51.

Goodness of fit of the logistic regression model. Hosmer-Lemeshow test, $p = 0.26$.

Area under the ROC curve = 0.92.

CI: 0.854–0.911). There were no differences in the AUC between males and females (0.882 versus 0.878, $p = 0.091$) or between patients ≤ 5 years compared to those > 5 years (0.904 versus 0.873, $p = 0.372$). A NLR of 5.08 was the best cut-off point for discriminating patients with AA from patients without appendicitis. For a cut-off point of 5, the NLR identified 217 of the 255 cases of AA (sensitivity = 85.1%). A NLR < 5 was observed in 209 of the 265 patients without AA (specificity = 78.9%). Table 2 shows the predictive values and likelihood ratios.

The logistic regression analysis showed that the NLR was one of the variables that significantly accounted for the presence of AA, after adjustment for age, sex, obesity, time since symptom onset, and analgesic use. The likelihood ratio of having AA compared to not having AA is 23 times higher in patients with a NLR ≥ 5 than in patients with a NLR < 5 ; the effect size is large. The variables included in the model accounted for 51% of the variance. The Hosmer-Lemeshow test showed that there were no significant differences between the observed results and those predicted by the model. The AUC of the

model was 0.92, which suggests the model has a good discrimination (Table 3).

NLR accuracy to discriminate simple AA from complicated AA

Most of the cases included in the study (81%; $n = 207$) met the criteria for complicated appendicitis. The NLR was significantly higher in patients with complicated appendicitis compared to patients with simple appendicitis (10.5 versus 6.67, $p < 0.001$; moderate effect size). The AUC of the NLR for categorizing a patient with and without complicated appendicitis was 0.678. (95% CI: 0.59–0.76). The optimal cut-off point for NLR values discriminating cases of simple appendicitis from cases with complicated appendicitis was 7.41. For a cut-off point of 7.4, sensitivity was 68.6%, specificity: 56.3%, PPV: 87.1%, NPV: 29.8%, LR+: 1.57, and LR-: 0.55.

The logistic regression analysis showed that the NLR was one of the variables that significantly accounted for the presence of complicated AA, after adjustment for age, sex, obesity, time since symptom onset, and analgesic use. The likelihood ratio of having complicated AA compared to having simple AA is 3.8 times higher in patients

TABLE 4. Estimated odds ratio based on the multiple logistic regression model to account for the presence of complicated appendicitis in pediatric patients with acute appendicitis

Variable	Odds ratio (standard error)	95% confidence interval	<i>p</i> value
Age			
≤ 5 years old	1		
> 5 years old	0.40 (0.27)	0.11–1.49	0.17
Sex			
Female	1		
Male	0.54 (0.23)	0.23–1.25	0.15
Obesity			
Absent	1		
Present	5.3 (2.8)	1.87–14.97	0.002
Analgesics			
Not used	1		
Used	2.01 (0.80)	0.91–4.41	0.081
Time since symptom onset			
< 24 hours	1		
24 to 48 hours	31.48 (41.77)	2.33–424.08	0.009
48 to 72 hours	35.51 (46.57)	2.71–464.39	0.006
> 72 hours	32.40 (42.20)	2.52–416.00	0.008
Neutrophil-to-lymphocyte ratio			
< 7.4	1		
≥ 7.4	3.82 (1.38)	1.88–7.79	< 0.001

Y variable: complicated appendicitis (0 = absent, 1 = present). Pseudo R² = 0.15.

Goodness of fit of the logistic regression model. Hosmer-Lemeshow test, $p = 0.85$.

Area under the ROC curve = 0.76.

with a NLR ≥ 7.4 than in patients with a NLR < 7.4 ; the effect size is moderate (Table 4).

DISCUSSION

The results of this study demonstrate that the NLR is significantly higher in patients with AA compared to the group of patients with abdominal pain without AA. The sensitivity and specificity of the NLR in the diagnosis of AA are consistent with those reported in previous studies. The estimated sensitivity of the NLR reported is 63–90% and specificity, 57–89%.^{2,4,6,8,10,13,26,27} In our study, 81% of cases with AA developed complicated appendicitis; such prevalence is higher than that reported in previous studies. A recent systematic review reported complicated appendicitis in 35% of 2782 appendectomies performed in pediatric patients.²⁸ In studies that assessed the usefulness of the NLR in the diagnosis of AA in children, the reported prevalence of complicated appendicitis ranges from 11% to 68%.^{10,29}

In this study, the pediatric surgeon was responsible for determining the need for surgery for suspected AA, after a clinical and analytical assessment. Since misdiagnosed appendicitis can have serious complications and even lead to death, the objective of diagnostic testing is to avoid false negatives. If the diagnosis of AA is to be based solely on the NLR result, clinicians should be aware of the high number of false positives (approximately 20%) and missed diagnoses (approximately 15% false negatives). Based on the result of the LR+ and LR-, the NLR is a poor test for the diagnosis of AA (LR+ = 4.03 and LR- = 0.18) and proved to be a test without diagnostic utility for discriminating simple appendicitis from complicated appendicitis (LR+ = 1.57 and LR- = 0.55).

It is widely recognized that the diagnostic performance of a test may vary according to the characteristics of the patients evaluated.^{30–32} Therefore, the difference in the prevalence of complicated appendicitis should be taken into account when interpreting post-test likelihood values, especially in samples with a lower prevalence of complicated appendicitis. It is known that likelihood ratios do not change with disease prevalence.²⁴ However, the accuracy of likelihood ratios depends on sensitivity and specificity. The inclusion of a larger number of patients with complicated appendicitis may overestimate the sensitivity of the NLR (spectrum bias). Pediatric patients with complicated appendicitis are possibly easier to detect as they have a higher NLR than patients with simple appendicitis.

In the bibliography, the diagnostic accuracy of the NLR for discriminating patients with complicated appendicitis has inconsistent results. The NLR is significantly higher in pediatric patients with peritonitis compared to those with appendicitis but without peritonitis (13.5 versus 7.1, $p < 0.001$).⁵ Another study reported that the NLR was a predictor of the presence of post-operative intra-abdominal abscesses.³³ Some authors reported that the NLR can help discriminate complicated from uncomplicated appendicitis.^{5,34} However, other studies have not confirmed this finding.^{4,8,13} The ability of the NLR to discriminate between simple and complicated appendicitis in children as measured by the AUC ranges from 0.66 to 0.84, with cut-off points between 4.8 and 10.4, and a sensitivity of 67% to 85%. In our study, the NLR was not a useful laboratory parameter for discriminating cases of simple AA from cases of complicated AA, given its poor discriminatory power (AUC < 0.7). The results obtained in this study are similar to those reported by Kelly et al.,¹⁰ Paramita et al.,²⁹ and Kostakis et al.⁸

Our results suggest that the NLR cannot be used as a parameter to confirm or rule out the presence of AA. However, it can be used in conjunction with other tests, symptoms, and clinical signs to select patients in whom further tests are required. Some authors consider that the NLR may be an alternative to C-reactive protein.⁵ In the multivariate analysis, the NLR significantly explained the presence of AA and the addition of clinical variables increased the model's diagnostic accuracy.

When interpreting our study results, the following limitations should be considered: 1) due to its retrospective design, it was not possible to assess other markers of inflammation (e.g., C-reactive protein) or use imaging studies (abdominal ultrasound or tomography); 2) the prevalence of complicated appendicitis is higher than that reported in previous studies (this may be partially explained by the fact that it is a referral hospital; it is expected for referral facilities to see cases with a higher morbidity); 3) by using a non-randomized sample, there is a potential selection bias, which we tried to limit by using consecutive case sampling and by including the largest number of patients who met the inclusion criteria; and 4) the combination of the NLR with clinical variables increased the AUC of the model. Further studies should assess whether the combination of clinical variables with the NLR can improve clinical decisions and reduce the number of complicated appendicitis.

CONCLUSIONS

AA is associated with an increased NLR. However, the NLR is not sufficiently accurate to diagnose AA or to discriminate between simple and complicated appendicitis. ■

Supplementary material available at:

https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2022/2433_AO_Esquivel_Anexo.pdf




REFERENCES

- Mujica-Guevara JA, Pierdant-Pérez M, Gordillo-Moscoso AA, Matínez-Martínez MU, Ramírez-Melendez R. Comparación de los puntajes PAS y Lintila en la sospecha diagnóstica de apendicitis en niños. *Acta Pediatr Mex.* 2018; 39(3):209-15.
- Tuncer AA, Cavus S, Balcioglu A, Silay S, et al. Can mean platelet volume, Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte, Platelet-to-Lymphocyte ratios be favourable predictors for the differential diagnosis of appendicitis? *J Pak Med Assoc.* 2019; 69(5):647-54.
- Bozlu G, Akar A, Durak F, Kuyucu N. Función del índice de volumen plaquetario medio / linfocitos en el diagnóstico de la apendicitis durante la niñez. *Arch Argent Pediatr.* 2019; 117(6):375-80.
- Yazici M, Ozkısacık S, Oztan MO, Gürsoy H. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Turk J Pediatr.* 2010; 52(4):400-3.
- Delgado-Miguel C, Muñoz-Serrano AJ, Barrena Delfa S, Nuñez Cerezo V, et al. Índice neutrófilo-linfocito como predictor de peritonitis en apendicitis aguda en niños. *Cir Pediatr.* 2019; 32(4):185-9.
- Prasetya D, Rochadi, Gunadi. Accuracy of neutrophil lymphocyte ratio for diagnosis of acute appendicitis in children: A diagnostic study. *Ann Med Surg (Lond).* 2019; 48:35-8.
- Virmani S, Prabhu PS, Sundeep PT, Kumar V. Role of laboratory markers in predicting severity of acute appendicitis. *Afr J Paediatr Surg.* 2018; 15(1):1-4.
- Kostakis ID, Angelidou M, Kambouri K, Gardikis S, et al. Hematological Diagnostic Markers of Acute Appendicitis in Children. *Hellenic J Surg.* 2018; 90(3):127-36.
- Khan A, Riaz M, Kelly ME, Khan W, et al. Prospective validation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic and management adjunct in acute appendicitis. *Ir J Med Sci.* 2018; 187(2):379-84.
- Kelly ME, Khan A, Riaz M, Bolger JC, et al. The Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Severity Predictor of Acute Appendicitis, Length of Hospital Stay and Postoperative Complication Rates. *Dig Surg.* 2015; 32(6):459-63.
- Markar SR, Karthikesalingam A, Falzon A, Kan Y. The diagnostic value of neutrophil: lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. *Acta Chir Belg.* 2010; 110(5):543-7.
- Ahmed S, Jha A, Ali FM, Ghareeb AE, et al. Sensitivity and Specificity of the Neutrophil-lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Ann Clin Lab Sci.* 2019; 49(5):632-8.
- Begic-Kapetanovic S, Avdagic N, Zaciragic A, Hasic S, et al. Could the neutrophil-to-lymphocyte ratio serve as a marker in the diagnosis and prediction of acute appendicitis complications in children? *Arch Med Sci.* 2021; 17(6):1672-8.
- Secián-Hidalgo D, Perales-Che-León FA, Díaz-Vélez C. Valor diagnóstico de la razón neutrófilos-linfocitos identificar apendicitis aguda complicada. *Rev Cuerpo Med Hosp Nac Alamanzor Aguinaga Asenjo.* 2018; 11(2):81-7.
- Copca-Nieto DV, Álvarez-López JA, Santillán-Fragoso WJ, Ramírez-del Pilar R, et al. Relación entre síndrome metabólico e índice neutrófilo / linfocito. *MedIntMéx.* 2017; 33(2):195-203.
- Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2020; 219(1):154-63.
- Zambrano-Andrade FI, Acuña-Chong MG, Coello-Blacio OM, Andrade-Montalván CA. Índice neutrófilo-linfocito como predictor de apendicitis aguda. *Pol Con.* 2017; 2(7):345-56.
- Villar-Burga RA. Rendimiento diagnóstico del índice de neutrófilos-linfocitos en pacientes con sospecha de apendicitis aguda. Trujillo: Universidad privada Antenor Orrego; 2014.
- Reyes-Hinojosa HV. Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de apendicitis aguda complicada en el hospital IESS-San Francisco de Quito durante el período comprendido entre mayo de 2016-abril 2017. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2017.
- Goksuluk D, Korkmaz S, Zararsiz G, Karaagaoglu AE. easyROC: An Interactive Web-tool for ROC Curve Analysis Using R Language Environment. *R J.* 2016; 8(2):213-30.
- Pizano-Zarate ML, Horta-Baas G, Nuñez-Hernández JA, Montiel-Jarquín AJ, et al. Prevalence and characteristics of the metabolically healthy obese phenotype in children and adolescents in a Mexican state. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020; 67(10):625-35.
- Hosmer DW Jr, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied Logistic Regression. 3rd ed. New Jersey: Wiley; 2013.
- Molina-Arias M, Ochoa-Sangrador C. Pruebas diagnósticas con resultados continuos o politémicos. Curvas ROC. *Evid Pediatr.* 2013; 13(1):12.
- Molina-Arias M, Ochoa-Sangrador C. Evaluación de la validez de las pruebas diagnósticas (III) Cocientes de probabilidades. *Evid Pediatr.* 2016; 12(4):69.
- Dominguez-Lara SA. El odds ratio y su interpretación como magnitud del efecto en investigación. *Educ Méd.* 2018; 19(1):65-6.
- Yilmaz BK, Acar YA. Investigation of the Diagnostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Paediatric Appendicitis Cases. *Iran J Pediatr.* 2017; 27(3):e9593.
- Nazik S, Avci V, Kuskü Kiraz Z. Ischemia-modified albumin and other inflammatory markers in the diagnosis of appendicitis in children. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2017; 23(4):317-21.
- Pogorelec Z, Anand S, Zuvela T, Singh A, et al. Incidence of Complicated Appendicitis during the COVID-19 Pandemic versus the Pre-Pandemic Period: A Systematic Review and Meta-Analysis of 2782 Pediatric Appendectomies. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12(1):127.
- Paramita DA, Fikri E, Lubis S. Role of Red Blood Cell Distribution Width (RDW) and Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) in Diagnosis of Appendicitis in Paediatric Patients in H. Adam Malik Medan Central General Hospital. *Int J Med Sci Clin Invent.* 2018; 5(3):3591-5.
- Bossuyt PM. No burial for Bayes' rule. *Epidemiology.* 1997; 8(1):4-5.
- Moons KG, van Es GA, Deckers JW, Habbema JD, Grobbee DE. Limitations of sensitivity, specificity, likelihood ratio, and bayes' theorem in assessing diagnostic probabilities: a clinical example. *Epidemiology.* 1997; 8(1):12-7.
- Eusebi P. Diagnostic accuracy measures. *Cerebrovasc Dis.* 2013; 36(4):267-72.
- Delgado-Miguel C, Muñoz-Serrano AJ, Nuñez V, Estefanía K, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Postsurgical Intraabdominal Abscess in Children Operated for Acute Appendicitis. *Front Pediatr.* 2019; 7:424.
- Celik B, Nalcacioglu H, Ozcatal M, Altuner Torun Y. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in identifying complicated appendicitis in the pediatric emergency department. *Ulus Trauma Acil Cerrahi Derg.* 2019; 25(3):222-8.

Concordancia entre métodos diagnósticos de infección por SARS-CoV-2 en niños asistidos en el departamento de urgencias de un hospital pediátrico

Agreement between diagnostic methods for SARS-CoV-2 infection in children seen at the Emergency Department of a children's hospital

- Departamento de Urgencia, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, Argentina.
- Laboratorio de Virología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- División Laboratorio Central, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Unidad Terapia Intensiva, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- División Kinesiología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Unidad Febril de Urgencia, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Patricia Stach^{a,g}, Ana M. Nieva^{a,g}, Alicia S. Mistchenko^{b,c} , Viviana A. Osta^d , Ezequiel Monteverde^e , Miriam Peralta^f, Mariana Nana^g, Andrea L. Borrego^g, María C. Álvarez^c, Jorge A. Fiorentino^a

RESUMEN

Introducción. Los inmunoensayos de detección rápida de antígenos (TRA) del SARS-CoV-2, son considerados adecuados para el diagnóstico en el punto de atención. El objetivo fue conocer la concordancia entre la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcriptasa inversa (RT-qPCR, por su sigla en inglés) y los TRA en población pediátrica.

Población y métodos. Se reclutaron todos los pacientes entre 1 mes y 17 años 11 meses de edad atendidos en la Unidad Febril de Urgencia de un hospital pediátrico entre el 11 de junio y el 3 de octubre de 2021. Se utilizó el TRA Panbio COVID-19 Ag[®] (Abbott Diagnostic) y, como método de referencia, la RT-qPCR (según el protocolo de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades).

Resultados. Se incluyeron 6491 pacientes. La prevalencia de COVID-19 fue del 2,8 %. El 92,1 % de los sujetos presentaron síntomas. La sensibilidad, la especificidad y el índice kappa de concordancia para el TRA fueron del 71,0 %, 99,9 % y 0,813, respectivamente. El índice kappa y la sensibilidad del TRA fueron significativamente mayores en el grupo de 13 a 17 años (0,89 y 82,4 %, respectivamente) cuando se los comparó con los grupos de 0 a 5 y de 6 a 12 años. Esto podría deberse a la menor carga viral observada en los pacientes menores de 12 años.

Conclusión. Si bien los TRA permiten acortar el tiempo de obtención de los resultados y mejorar la estrategia de aislamiento de pacientes con COVID-19, la sensibilidad en niños menores de 12 años o asintomáticos no se encontraría dentro de los rangos recomendados, sobre todo en períodos de baja prevalencia de la enfermedad. **Palabras clave:** prueba de COVID-19, COVID-19, SARS-CoV-2, kit de reactivos para diagnóstico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.325>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.325>

Cómo citar: Stach P, Nieva AM, Mistchenko AS, Osta VA, et al. Concordancia entre métodos diagnósticos de infección por SARS-CoV-2 en niños asistidos en el departamento de urgencias de un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):325-331.

INTRODUCCIÓN

La detección rápida, el aislamiento eficaz de casos sintomáticos y el rastreo sistemático de contactos estrechos son primordiales para evitar la propagación comunitaria de la infección por el coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés).¹ La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real con transcriptasa inversa (RT-qPCR, por su sigla en inglés), es el *gold standard* para el diagnóstico de esta condición.² Sin embargo, requiere equipamiento complejo, profesionales capacitados y un tiempo mínimo para la obtención del resultado de 6 horas. En este contexto, los inmunoensayos de detección rápida de antígenos (TRA) son más adecuados para el diagnóstico en el punto de atención, ya que permiten obtener el resultado en 15 minutos. Estas pruebas permiten detectar proteínas del virus como la nucleocápside viral o la proteína espiga en muestras respiratorias obtenidas por hisopado nasofaríngeo (HNF) o nasal. Los datos disponibles sobre la sensibilidad y la especificidad de los TRA para SARS-CoV-2 derivan

Correspondencia:
Patricia Stach:
patristach@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 2-2-2022
Aceptado: 12-4-2022

de estudios de diversos diseños y que evalúan pruebas de diferentes marcas. Esto hace que las sensibilidades reportadas varíen entre valores inferiores al 20 % (sobre todo en pacientes asintomáticos) o superiores al 97 % en sujetos sintomáticos y entornos de alta prevalencia.³⁻¹⁴ Según la evidencia disponible, los TRA tendrían su mayor utilidad en pacientes con alta carga viral.^{3,15-20} Con base en estas observaciones, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda utilizar TRA que demuestren una sensibilidad mayor o igual al 80 % y una especificidad superior al 97 %.²¹

Es fundamental tener en cuenta que la sensibilidad y la especificidad analíticas de un kit diagnóstico reportadas por el fabricante no siempre reflejan su desempeño real en una determinada población, por lo que es necesaria la validación local de la prueba a utilizar.²²

Desde abril de 2021 se comenzó a utilizar el TRA en pacientes sintomáticos mayores de 12 años con sospecha de infección por SARS-CoV-2 en la Unidad Febril de Urgencia (UFU) del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Durante los primeros 60 días desde la implementación, se realizaron el TRA y la RT-qPCR en forma simultánea. En esta evaluación previa en 414 pacientes entre 12 y 17 años, el TRA mostró una sensibilidad del 78,4 % (intervalo de confianza del 95 % [IC95 %]: 69,6-85,6), especificidad del 97,4 % (IC95 %: 94,9-98,9), un valor predictivo positivo (VPP) del 91,6 % (IC95 %: 84,5-95,6), un valor predictivo negativo (VPN) del 92,5 % (IC95 %: 89,6-94,6) y un índice kappa de 0,79 (IC95 %: 0,73-0,86) (datos no publicados). De acuerdo con estos resultados, medidos en un entorno de alta prevalencia de COVID-19 (20,1 %) y, habiendo demostrado el TRA una sensibilidad cercana al valor propuesto por la OMS, se propuso utilizar el TRA para guiar la atención de los pacientes y agilizar su aislamiento y/o internación.

Dado que hasta el momento son escasas las publicaciones que comparan el desempeño de los TRA con el método de referencia (RT-qPCR) en la población pediátrica, el objetivo principal de este estudio fue evaluar la concordancia entre los resultados del TRA Panbio COVID-19 Ag® (Abbott Diagnostic) y los obtenidos por RT-qPCR en niños de 1 mes a 17 años y 11 meses de edad. Como objetivo secundario se planteó evaluar el desempeño del TRA por rangos etarios, según la presencia y la duración de los síntomas, y los valores de umbral de ciclo (Ct, por su sigla en inglés) obtenidos en la prueba de RT-qPCR.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, de evaluación de desempeño de prueba diagnóstica y analítico. Se reclutaron en forma consecutiva entre el 11 de junio y el 3 de octubre de 2021 todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión atendidos en la Unidad Febril de Urgencia del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez y que se obtuvo el asentimiento/consentimiento para la participación en el estudio.

Las variables registradas fueron: edad, sexo, motivo de realización del testeo, presencia y tipo de síntomas, tiempo de evolución, presencia de comorbilidades y resultados del TRA y RT-qPCR (Ct y carga viral).

Criterios de inclusión

Pacientes de 1 mes a 17 años y 11 meses que concurrieron a la UFU con sospecha de infección por SARS-CoV-2, sintomáticos o asintomáticos, y que se obtuvo su asentimiento/consentimiento para participar del estudio.

Criterios de exclusión

Pacientes con enfermedad aguda que requirieron tratamiento de urgencia y pacientes inmunosuprimidos o con comorbilidades reagudizadas.

En los pacientes sintomáticos, la toma de muestras se realizó dentro de los primeros 7 días de inicio del cuadro. Los pacientes asintomáticos incluidos fueron detectados en ocasión de estudios prequirúrgicos, por ser contactos estrechos, o ser padres adolescentes acompañantes de áreas cerradas o viajes.

En todos los casos se tomaron dos HNF, uno para realizar el TRA que se colocó en el *buffer* de lisis provisto por el fabricante, y otro colocado en solución fisiológica para la RT-qPCR. Las muestras de TRA se analizaron en el laboratorio instalado en la UFU y las pruebas de RT-qPCR se realizaron en el Área de Virología del Laboratorio Central.

Se utilizó la prueba rápida Panbio COVID-19 Ag® (Abbott Diagnostic GmbH, Jena, Alemania), un ensayo inmunocromatográfico de flujo lateral dirigido a la nucleoproteína del SARS-CoV-2. Como método de referencia se utilizó la detección molecular mediante RT-qPCR desarrollada con base en el protocolo propuesto por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), que detecta la amplificación de los genes RdRp (*RNA-dependent RNA polymerase gene/helicase gene*; gen de la ARN polimerasa

dependiente de ARN y gen de la ARN helicasa) y del gen de la nucleoproteína viral; se utilizó la ribonucleasa P humana como control interno. Los resultados se expresaron como Ct (punto en el que la fluorescencia de la reacción sobrepasa la fluorescencia basal) y como carga viral. Se consideró prueba positiva un Ct menor a 35 para los 3 genes.

Los profesionales que realizaron la prueba RT-qPCR no conocían el resultado del TRA.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital el 10 de junio de 2021. Se solicitó el consentimiento informado a los padres o representantes legales de menores de 6 años. En niños de 6 a 12 años se acompañó del asentimiento del menor. Entre los 13 y 15 años se solicitó consentimiento del menor y asentimiento obligatorio de padres o representantes legales y, en adolescentes de 16 a 17 años, se requirió la firma del menor y de los padres o representantes legales.²³

Aspectos metodológicos

Los resultados del estudio se reportaron siguiendo la guía STARD actualizada en 2015²⁴ y las recomendaciones de Hess y cols.²⁵ El tamaño muestral se calculó utilizando el paquete MKmisc^á, que aplica la fórmula de Flahault et al.²⁶ Los parámetros que se incluyeron fueron una sensibilidad del 80 %, poder del 90 %, alfa del 5 % y prevalencia del 25 %, lo que arrojó un tamaño muestral de $n = 700$.

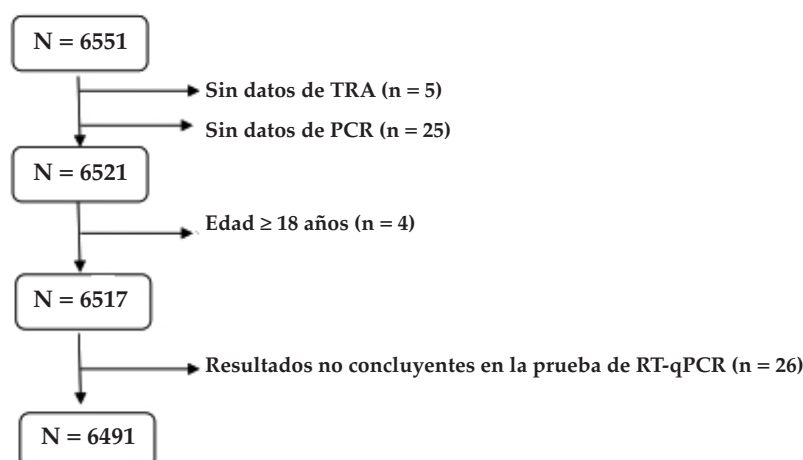
Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico de código abierto R versión 4.0.5[®], la interfaz gráfica Rstudio versión 1.1.463[®] y los paquetes Tidyverse, Qwraps2 y DescTools[®]. Se describió la muestra usando la media y la desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico (RIC) para las variables numéricas, de acuerdo con la distribución observada, y como porcentaje e intervalo de confianza de 95 % (IC95 %) para las variables nominales. Se evaluó la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN del TRA. Se calculó el índice kappa de Cohen para evaluar la concordancia entre métodos.²⁷ Se consideró buena concordancia un índice kappa entre 0,61 y 0,80 y muy buena entre 0,81 y 1,00. La comparación de variables numéricas entre grupos se realizó con la prueba T de Student o prueba de suma de rangos de Wilcoxon y la comparación de variables nominales entre dos grupos utilizando la prueba de chi cuadrado o de Fisher, según correspondiera. Se consideró estadísticamente significativo todo valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Si bien el tamaño muestral calculado fue de 700 pacientes considerando una prevalencia estimada de casos positivos de COVID-19 del 25 %, dada la disminución de la prevalencia durante el período del estudio se debió incrementar el tamaño de la muestra de manera de alcanzar un número significativo de casos positivos. Al inicio, se incluyeron 6551 pacientes, de los cuales se eliminaron 34 por presentar datos

FIGURA 1. Esquema de inclusión de participantes



incompletos o estar fuera del rango etario en estudio y 26 por resultados no concluyentes de la RT-qPCR (Figura 1). Los principales motivos de consulta fueron cumplir la definición de contacto estrecho o caso sospechoso de COVID-19 (92,7 %), pacientes prequirúrgicos (6,3 %), pacientes con enfermedad respiratoria aguda (2,9 %) y niños institucionalizados en hogares de tránsito (0,6 %).

La mediana de edad fue 4 años (RIC 2-8 años). El 52,6 % fueron varones. En la Tabla 1 se muestran las características demográficas y clínicas de los pacientes según el rango etario. El 92,1 % de los sujetos fue sintomático. Los síntomas más frecuentes en la población completa, independientemente de la edad, fueron tos (63,6 %), rinitis (56,4 %), fiebre (47,6 %) y odinofagia (31,5 %) (Figura 2).

La prevalencia de COVID-19 en el total de la muestra en base al resultado de RT-qPCR fue del 2,8 % (IC95 %: 2,4-3,3). Se observó una marcada disminución de la prevalencia durante el período en estudio, que disminuyó del 18,4 %

en la semana epidemiológica 24 al 0,3 % en la semana 35.

En la Tabla 2 se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para el TRA, índice Kappa de concordancia, Ct y carga viral obtenidos para la muestra completa y por subgrupos de edad. Se obtuvo buena concordancia entre métodos en los grupos de 0 a 5 y 6 a 12 años (índice de kappa de 0,77 y 0,79, respectivamente) y muy buena en el grupo de 13 a 17 años (índice de kappa de 0,89).

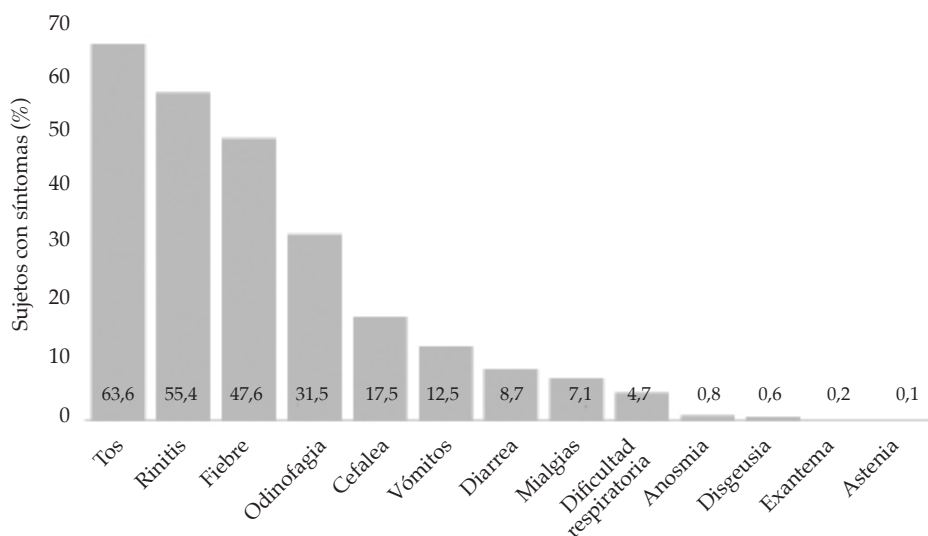
Con base en las recomendaciones de la OMS en cuanto al desempeño deseado para un TRA, el test evaluado muestra excelente especificidad (>97 %) en todos los grupos y una sensibilidad aceptable (>80 %) sólo en el grupo de 13 a 17 años. Al evaluar los valores del Ct y carga viral en los diferentes grupos, se observó una disminución significativa del Ct y un aumento significativo de la carga viral en el grupo de 13 a 17 años en comparación con los valores hallados en pacientes menores a 12 años (Tabla 2).

TABLA 1. Características generales de la población en estudio según el grupo etario

Características	0-5 años (n = 3969)	6-12 años (n = 1869)	13-17 años (n = 679)
Sexo femenino, n (%)	1 837 (46,3)	899 (48,1)	355 (52,3)
Comorbilidades, n (%)	84 (2,1)	60 (3,2)	30 (4,4)
Variables clínicas			
Pacientes sintomáticos, n (%)	3769 (95,0)	1676 (89,7)	555 (81,7)
Días entre inicio de síntomas y consulta, mediana (RIC)	2 (2,3)	2 (1,3)	2 (1,3)

RIC: rango intercuartílico.

FIGURA 2. Prevalencia de síntomas en niños y adolescentes con enfermedad por el coronavirus 2019 (n = 5978)



Cuando la comparación se realizó considerando la presencia o no de síntomas, independientemente del rango etario, se observó que el índice kappa y la sensibilidad del TRA fueron significativamente superiores en pacientes sintomáticos (Tabla 3). En estos pacientes, el Ct resultó mayor al de los pacientes asintomáticos ($23,29 \pm 6,77$ versus $30,29 \pm 6,08$; $p < 0,01$).

En cuanto al desempeño del TRA teniendo en cuenta la duración de los síntomas al momento de la prueba, no se encontró diferencia entre aquellos casos en los que hubo concordancia entre métodos ($2,5 \pm 4,0$ días) y en los que no la hubo ($2,4 \pm 2,0$ días).

Entre las 183 muestras que resultaron positivas por RT-qPCR, el grupo que presentó discordancia entre métodos (RT-qPCR positivas y TRA negativos), mostró un Ct medio significativamente mayor al Ct medio del grupo con ambas pruebas positivas $29,17 \pm 4,89$ versus $20,39 \pm 4,39$ ($p < 0,05$).

No se registraron eventos adversos ni complicaciones durante la realización del estudio.

DISCUSIÓN

Desde su comienzo, la pandemia de COVID-19 ha obligado a los laboratorios a aumentar el número de pruebas realizadas y acortar el tiempo de obtención de resultados. Los pacientes que consultan por presentar síntomas compatibles necesitan una clasificación rápida para agilizar su atención y aislamiento, así como el rastreo de contactos.

En septiembre del 2020, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina aprobó el uso del TRA Panbio® COVID-19 Ag para la detección del SARS-CoV-2 en personas con sospecha de tener la enfermedad. Estas pruebas no requieren equipamiento complejo y brindan resultados en 15 minutos. Esto las convierte en una herramienta importante para realizar pruebas a escala masiva en diferentes entornos de la comunidad.

TABLA 2. Parámetros de desempeño del test rápido de antígeno y umbral de ciclo y carga viral obtenidos de las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real con transcriptasa inversa en la muestra total y por rangos etarios

	Todos (n = 6491)	0-5 años (n = 3951)	6-12 años (n = 1862)	13-17 años (n = 678)
Índice kappa (IC95 %)	0,81 (0,77-0,86)	0,77 (0,68-0,86)	0,79 (0,71-0,87)	0,89 (0,82-0,96)
Sensibilidad (%) (IC95 %)	71,0 (63,89-77,49)	63,5 (50,40-75,27)	69,6 (57,31-80,08)	82,4 (69,13-91,60)
Especificidad (%) (IC95 %)	99,9 (99,82-99,97)	99,9 (99,86-99,99)	99,8 (99,51-99,97)	99,8 (99,11-99,99)
VPP (%) (IC95 %)	96,3 (91,57-98,79)	97,6 (87,14-99,94)	94,1 (83,76-98,77)	97,7 (87,71-99,94)
VPN (%) (IC95 %)	99,17 (98,91-99,37)	99,41 (99,12-99,63)	98,84 (98,23-99,28)	98,58 (97,33-99,35)
Ct (IC95 %)	23,71 (21,92-25,50)	25,13 (23,17-27,09)	24,82 (22,98-26,66)	21,19 ^a (19,62-22,76)
Carga viral (log10/copias/ml) (IC95 %)	7,758 (7,439-8,077)	7,676 (7,120-8,272)	7,329 (6,761-7,897)	8,244 ^b (7,756-8,732)

^ap < 0,01.

^bp < 0,05 con respecto a los grupos de 0 a 5 y 6 a 12 años.

IC95 %: intervalo de confianza del 95 %, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo,

Ct: umbral de ciclo (por su sigla en inglés).

TABLA 3. Resultado de la comparación entre el test rápido de antígeno y la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real con transcriptasa inversa para el coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave según la presencia o no de síntomas en el momento de la toma de muestra

	Sintomáticos (n = 5976)	Asintomáticos (n = 515)
Índice kappa (IC95 %)	0,8324 (0,79-0,88)	0,3290 (0,000-0,6711)
Sensibilidad (%) (IC95 %)	74,0 (66,78-80,35)	20,0 (2,5-55,6)
Especificidad (%) (IC95 %)	99,9 (99,8-99,9)	100,0 (99,3-100,0)
VPP (%) (IC95 %)	96,2 (91,4-98,8)	100,0 (95,8-100,0)
VPN (%) (IC95 %)	99,2 (98,9-99,4)	98,4 (96,9-99,3)

IC95 %: intervalo de confianza del 95 %, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

Un estudio realizado en Suiza que incluyó 532 pacientes muestra la implementación del TRA en la sala de urgencias de un hospital universitario.²⁸ Se utilizaron cuatro TRA (Standard Q COVID-19 Rapid Antigen Test-SD Biosensor® (Laboratorios Roche, Corea), Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test® (Laboratorios Abbott, Estados Unidos), Exdia COVID19 Ag Precision Biosensor Inc.® (Laboratorios Daejeon, Corea) y SARS-CoV-2 BD Veritor System® (Laboratorio Becton Dickinson, Estados Unidos). La sensibilidad obtenida con los distintos kits diagnósticos se ubicó entre el 48,3 % y el 41,2 % para pacientes sintomáticos, y fue del 33 % entre pacientes asintomáticos. Todos mostraron una especificidad superior al 99 %. Cuando se evaluó la sensibilidad en relación con la carga viral, se observó que aumentaba a más del 64 % para cargas virales superiores a 10⁵ copias/ml, al 95 % para cargas virales superiores a 10⁶ copias/ml y alcanzaba el 100 % para cargas virales mayores a 10⁷ copias/ml. Este estudio concluye que, si se considera aceptable una sensibilidad superior al 80 %, ninguno de los TRA evaluados alcanzaría ese umbral en pacientes con carga viral menor a 10⁶ copias/ml.

En un metaanálisis que evaluó 133 estudios que reportaban resultados de 112 323 muestras analizadas, la sensibilidad y especificidad globales de los TRA utilizados fueron del 71,2 % (IC95 %: 68,2-74,0) y del 98,9 % (IC95 %: 98,6-99,1), respectivamente.²⁹ La sensibilidad aumentaba de manera notable en muestras con menores valores de Ct y llegaba a ser mayor al 95 % para Ct inferiores a 25. Asimismo, cuando los pacientes eran testeados dentro de la primera semana de comienzo de los síntomas, la sensibilidad era mayor (83,8 %; IC95 %: 76,3-89,2) si se la comparaba con aquellos testeados luego de ese momento (61,5 %; IC95 %: 52,2-70,0).

Cabe destacar que los estudios de concordancia en población pediátrica son escasos. Según el Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría sobre COVID-19, la realización de los TRA debe ser considerada una prueba orientadora, en pacientes con sintomatología compatible de menos de 5 días de evolución, debiéndose realizar una RT-PCR si el resultado es negativo y persiste la duda diagnóstica.³⁰ Asimismo, plantea que no se puede establecer ninguna recomendación para su realización en niños asintomáticos dado que no se ha encontrado evidencia para esta indicación.

Los resultados obtenidos en el presente estudio realizado en menores de 18 años tanto

sintomáticos como asintomáticos, muestra un mejor desempeño del TRA en el grupo de 13 a 17 años con respecto a los grupos de 0 a 5 y 6 a 12 años, posiblemente debido a la menor carga viral detectada en estos grupos. Como debilidad del estudio, se puede mencionar la marcada disminución de la prevalencia de casos de COVID-19 durante la realización del estudio, que podría influir en el desempeño del TRA.

La estrategia de uso de las diferentes pruebas diagnósticas (convencionales o rápidas) debe ser diseñada teniendo en cuenta su disponibilidad, las características del paciente (sintomáticos o asintomáticos, edad, pacientes inmunocomprometidos), el tiempo de evolución de los síntomas y el momento epidemiológico durante la pandemia. De esta forma, los TRA podrían representar un recurso útil en entornos clínicos seleccionados, como son los servicios de emergencias, especialmente en períodos de alta prevalencia de COVID-19, y ser una herramienta complementaria a la RT-qPCR para una rápida categorización de los pacientes.

CONCLUSIONES




Si bien los TRA permiten acortar de manera significativa el tiempo de respuesta de los resultados y, por lo tanto, el aislamiento de los pacientes con pruebas positivas para SARS-CoV-2, la sensibilidad en pacientes menores a 12 años o en pacientes asintomáticos no se encuentra dentro de los rangos recomendados, especialmente en períodos de baja prevalencia de la enfermedad. ■

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19, 8 de julio del 2020. [Acceso: 12 de abril de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52471>
2. Center for Diseases Control and Prevention, USA. Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing. [Acceso: 1 de diciembre de 2021] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
3. Bulilete O, Lorente P, Leiva A, Carandell E, et al. Evaluation of the Panbio™ rapid antigen test for SARS-CoV-2 in primary health care centers and test sites. *medRxiv*. 2020.11.13.20231316.
4. Toverud Landaas E, Larsdatter Storm M, Christophersen Tollånes M, Barlinn R, et al. Diagnostic performance of a SARS-CoV-2 rapid antigen test in a large, Norwegian cohort. *J Clin Virol*. 2021; 137:104789.
5. James AE, Gulley T, Kothari A, Holder K, et al. Performance of the BinaxNOW coronavirus disease 2019 (COVID-19) Antigen Card test relative to the severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) real-time reverse

- transcriptase polymerase chain reaction (rRT-PCR) assay among symptomatic and asymptomatic healthcare employees. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022; 43(1):99-101.
6. Villaverde S, Domínguez-Rodríguez S, Sabrido G, Pérez-Jorge C, et al. Diagnostic accuracy of the Panbio Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antigen Rapid Test compared with Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction testing of nasopharyngeal samples in the pediatric population. *J Pediatr.* 2021; 232:287-9.e4.
 7. Kernéis S, Elie C, Fourgeaud J, Choupeaux L, et al. Accuracy of antigen and nucleic acid amplification testing on saliva and nasopharyngeal samples for detection of SARS-CoV-2 in ambulatory care. *medRxiv.* 2021.04.08.21255144.
 8. Caruana G, Lebrun LL, Aebischer O, Opota O, et al. The dark side of SARS-CoV-2 rapid antigen testing: screening asymptomatic patients. *New Microbes New Infect.* 2021; 42:100899.
 9. Wagenhauser I, Knies K, Rauschenberger V, Eisenmann M, et al. Clinical performance evaluation of SARS-CoV-2 rapid antigen testing in point of care usage in comparison to RT-qPCR. *E Bio Medicine.* 2021; 69:103455.
 10. Ferguson J, Dunn S, Best A, Mirza J, et al. Validation testing to determine the sensitivity of lateral flow testing for asymptomatic SARS-CoV-2 detection in low prevalence settings: testing frequency and public health messaging is key. *PLoS Biol.* 2021; 19(4):e3001216.
 11. Weitzel T, Legarraga P, Iruretagoyena M, Pizarro G, et al. Comparative evaluation of four rapid SARS-CoV-2 antigen detection tests using universal transport medium. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 39:101942.
 12. Gili A, Paggi R, Russo C, Cenci E, et al. Evaluation of Lumipulse G SARS-CoV-2 antigen assay automated test for detection of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein (NP) in nasopharyngeal swabs for community and population screening. *Int J Infect Dis.* 2021; 105:391-6.
 13. Drain PK, Ampajwala M, Chappel C, Gvozden AB, et al. A rapid, high-sensitivity SARS-CoV-2 nucleocapsid immunoassay to aid diagnosis of acute COVID-19 at the point of care: a clinical performance study. *Infect Dis Ther.* 2021; 10(2):753-61.
 14. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virol J.* 2020; 17(1):177.
 15. European Centre for Disease Prevention and Control. Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK. Stockholm: ECDC; 2020. [Acceso: 12 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Options-use-of-rapid-antigen-tests-for-COVID-19_0.pdf
 16. Pekosz A, Parvu V, Li M, Andrews J, et al. Antigen-Based Testing but Not Real-Time Polymerase Chain Reaction Correlates with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Culture. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(9):e2861-6.
 17. Albert E, Torres I, Bueno F, Huntley D, et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centers. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(3):472.e7-10.
 18. Linares M, Pérez-Tanoira R, Carrero A, Romanyk J, et al. Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms. *J Clin Virol.* 2020; 133:104659.
 19. Fenollar F, Bouam A, Ballouche M, Fuster L, et al. Evaluation of the Panbio Covid-19 rapid antigen detection test device for the screening of patients with Covid-19. *J Clin Microbiol.* 2021; 59(2):e02589-20.
 20. España. Ministerio de Sanidad. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. [Acceso: diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf
 21. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Interim guidance. 2021. [Acceso: 12 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2-infection-using-rapid-immunoassays>
 22. Bohn M, Lippi G, Horvath A, Erasmus R, et al. IFCC interim guidelines on rapid point-of-care antigen testing for SARS-CoV-2 detection in asymptomatic and symptomatic individuals. *Clin Chem Lab Med.* 2021; 59(9):1507-15.
 23. Comité Independiente de Ética. Código Civil y Comercial de la Nación. Artículos Aplicables. Nuevas Escalas de Edades para Consentimiento Informado/Asentimiento. [Acceso: 12 de abril de 2022]. Disponible en: https://cie.org.ar/procedimientos/nuevo_codigo_civil.pdf
 24. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, et al. STARD Group. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ.* 2015; 351:h5527.
 25. Hess AS, Shardell M, Johnson JK, Tohm KA, et al. Methods and recommendations for evaluating and reporting a new diagnostic test. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31(9):2111-6.
 26. Flahault A, Cadilhac M, Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol.* 2005; 58(8):859-62.
 27. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ Psychol Meas.* 1960; 20(1):37-46.
 28. Caruana G, Croxatto A, Kampouri E, Kritikos A, et al. Implementing SARS-CoV-2 Rapid Antigen Testing in the Emergency Ward of a Swiss University Hospital: The INCREASE Study. *Microorganisms.* 2021; 9(4):798.
 29. Brümmer L, Katzenschlager S, Gaedert M, Erdmann C, et al. Correction: Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2021; 18(10):e1003825.
 30. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia. COVID 19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2021.

Agreement between diagnostic methods for SARS-CoV-2 infection in children seen at the Emergency Department of a children's hospital

Patricia Stach^{a,g}, Ana M. Nieva^{a,g}, Alicia S. Mistchenko^{b,c} , Viviana A. Osta^d , Ezequiel Monteverde^e , Miriam Peralta^f, Mariana Nana^g, Andrea L. Borrego^g, María C. Álvarez^c, Jorge A. Fiorentino^a

- a. Emergency Department, Hospital de Niños R. Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.
- b. Scientific Research Council of the province of Buenos Aires, Argentina.
- c. Laboratory of Virology, Hospital de Niños R. Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.
- d. Division of Central Laboratory, Hospital de Niños R. Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.
- e. Intensive Care Unit, Hospital de Niños R. Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.
- f. Department of Kinesiology, Hospital de Niños R. Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.
- g. Emergency Fever Unit, Hospital de Niños R. Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.

ABSTRACT

Introduction. Rapid antigen tests (RAGTs) for SARS-CoV-2 are considered adequate for diagnosis at the point of care. Our objective was to establish the agreement between reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) and RAGTs in the pediatric population.

Population and methods. All patients aged 1 month to 17 years and 11 months seen at the Emergency Fever Unit of a children's hospital between 6-11-2021 and 10-3-2021 were recruited. The Panbio COVID-19 Ag[®] test (Abbott Diagnostic) was compared to the reference method RT-qPCR (as per the protocol suggested by the United States Centers for Disease Control and Prevention).

Results. A total of 6491 patients were included. The prevalence of COVID-19 was 2.8%. Symptoms were observed in 92.1%. Sensitivity, specificity, and the kappa index of agreement for the RAGT were 71.0%, 99.9%, and 0.813, respectively. The kappa index and the RAGT sensitivity were significantly higher in the group aged 13–17 years (0.89 and 82.4%, respectively) compared to the groups aged 0–5 and 6–12 years. This may be due to the lower viral load observed in patients younger than 12 years.

Conclusion. Although RAGTs shorten the time to result and improve the isolation strategy for COVID-19 patients, their sensitivity in children younger than 12 years or asymptomatic children is not within the recommended ranges, especially during periods of low disease prevalence.

Key words: COVID-19 test, COVID-19, SARS-CoV-2, diagnostic reagent kit.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.325>

To cite: Stach P, Nieva AM, Mistchenko AS, Osta VA, et al. Agreement between diagnostic methods for SARS-CoV-2 infection in children seen at the Emergency Department of a children's hospital. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):325-331.

E-mail address:
Patricia Stach:
patristach@yahoo.com.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 2-2-2022
Accepted: 4-12-2022

INTRODUCTION

Rapid detection, effective isolation of symptomatic cases, and systematic close contact tracing are paramount to prevent the community dissemination of severe acute respiratory coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) is the gold standard method for SARS-CoV-2 diagnosis.² However, it requires complex equipment, trained technicians, and a minimum time to obtain the result of 6 hours. In this context, rapid antigen tests (RAGTs) are more suitable for point-of-care diagnosis, as they allow obtaining the result within 15 minutes. These tests detect virus proteins, such as viral nucleocapsid or S-protein in respiratory samples obtained by nasopharyngeal or nasal swabbing. Available data on the sensitivity and specificity of RAGTs for SARS-CoV-2 were obtained from studies of varying designs that assessed tests of different brands. This results in reported sensitivities ranging from values below 20% (mostly in asymptomatic patients) to above 97% in symptomatic subjects and high-prevalence settings.^{3–14} According to the available evidence, RAGTs would be most useful in patients with a high viral load.^{3,15–20} Based on these observations, the World Health Organization (WHO) recommends using RAGTs that demonstrate a sensitivity $\geq 80\%$ and a specificity $> 97\%$.²¹

It is essential to keep in mind that the analytical sensitivity and specificity of a diagnostic kit as

reported by the manufacturer do not always reflect its actual performance in a given population, so it is necessary to validate the test locally.²²

The RAgT has been used since April 2021 in symptomatic patients older than 12 years suspected of SARS-CoV-2 infection at the Emergency Fever Unit of Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. During the first 60 days since its implementation, the RAgT and RT-qPCR were used simultaneously. In this prior evaluation in 414 patients aged 12 to 17 years, the RAgT showed a 78.4% sensitivity (95% confidence interval [CI]: 69.6–85.6), a 97.4% specificity (95% CI: 94.9–98.9), a positive predictive value (PPV) of 91.6% (95% CI: 84.5–95.6), a negative predictive value (NPV) of 92.5% (95% CI: 89.6–94.6), and a kappa index of 0.79 (95% CI: 0.73–0.86) (data not published). Based on these results, measured in a setting with a high prevalence of COVID-19 (20.1%) and RAgT having demonstrated a sensitivity close to the value recommended by the WHO, it was proposed to use the RAgT to guide patient care and expedite patient isolation and/or hospitalization.

To date, there are few publications comparing the performance of RAgTs with the reference method (RT-qPCR) in the pediatric population; therefore, the primary objective of this study was to assess the agreement between the results of the Panbio COVID-19 Ag[®] test (Abbott Diagnostic) and those obtained by RT-qPCR in children aged 1 month to 17 years and 11 months. The secondary objective was to assess the RAgT performance by age range, according to the presence and duration of symptoms, and cycle threshold (Ct) values obtained in the RT-qPCR test.

POPULATION AND METHODS

This was a prospective, observational, diagnostic and analytical test performance assessment study. All patients who met the inclusion criteria seen at the Emergency Fever Unit of Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez between 6-11-2021 and 10-3-2021 were enrolled consecutively; their assent/consent for participation was obtained.

The following variables were recorded: age, sex, reason for testing, presence and type of symptoms, time elapsed since symptom onset, presence of comorbidities, and RAgT and RT-qPCR results (Ct and viral load).

Inclusion criteria

Patients aged 1 month to 17 years and 11 months seen at the Emergency Fever Unit due to suspected SARS-CoV-2 infection, with or without symptoms and who had given their assent/consent for study participation.

Exclusion criteria

Acutely ill patients who required urgent treatment and patients with immunosuppression or acute-on-chronic comorbidities were excluded.

In symptomatic patients, samples were collected in the first 7 days after disease onset. Asymptomatic patients were included because they were detected during pre-surgical controls or were close contacts or were teenage parents acting as companions in closed areas or travels.

Nasopharyngeal swabs were collected in all patients; one for the RAgT, placed in the lysis buffer provided by the manufacturer, and other for the RT-qPCR, placed in saline solution. RAgT samples were analyzed in the laboratory installed at the Emergency Fever Unit and RT-qPCR were studied by the Virology section of the Central Laboratory.

The Panbio COVID-19 Ag[®] test (Abbott Diagnostic GmbH, Jena, Germany), is a lateral flow immunochromatographic assay targeted at the SARS-CoV-2 nucleoprotein. Molecular detection by RT-qPCR developed based on the protocol proposed by the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC), which detects amplification of the RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) gene/RNA helicase gene, and viral nucleoprotein gene; human ribonuclease P was used as an internal control. Results were expressed as Ct (point at which the fluorescence of the reaction exceeds the basal fluorescence) and as viral load. A Ct of less than 35 for the 3 genes was considered a positive test.

The technicians who performed the RT-qPCR were blinded to the RAgT result.

Ethical considerations

The study was approved by the hospital's Research Ethics Committee on June 10th, 2021. The parents or legal representatives of children younger than 6 years were asked to provide an informed consent. Children aged 6 to 12 years were also asked for their assent. Children aged 13 to 15 years were asked for their consent and their parents' or legal representatives' mandatory assent; and adolescents aged 16 and 17 years were asked to sign the consent together with their parents or legal representatives.²³

Methodological aspects

Results were reported in accordance with the STARD 2015 guidelines²⁴ and the recommendations by Hess et al.²⁵ The sample size was calculated using the MKmisc[®] package, which applies the formula suggested by Flahault et al.²⁶ A sensitivity of 80%, a power of 90%, an alpha of 5%, and a prevalence of 25% were the parameters included, which resulted in a sample size of $n = 700$.

Statistical analysis

The open-source R software, version 4.0.5[®]; the Rstudio interface, version 1.1.463[®]; and the Tidyverse, Qwraps2, and DescTools[®] packages were used. The sample was described using mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) for numerical variables, based on the observed distribution, and percentage and 95% confidence interval (CI) for nominal variables. The RAgT's sensitivity, specificity, PPV, and NPV were assessed. Cohen's kappa index was estimated to assess the agreement between methods.²⁷ A kappa index between 0.61 and 0.80 was defined as adequate agreement and between 0.81 and 1.00, as very adequate. Numerical variables were compared between groups using Student's t test or the Wilcoxon rank-sum test; nominal variables were compared between 2 groups using the χ^2 test or Fisher's test, as applicable. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

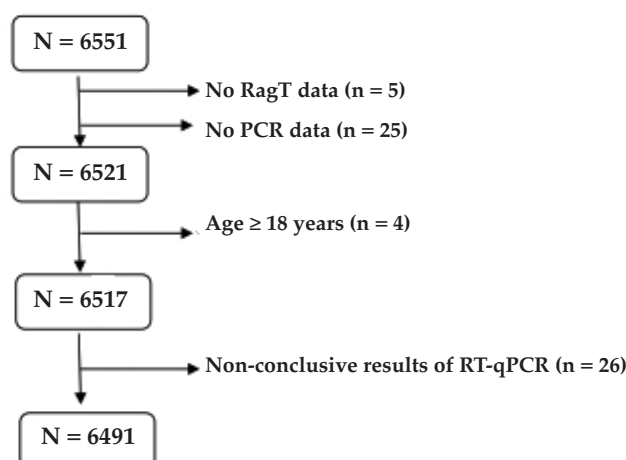
Although the sample size had been calculated at 700 patients considering a 25% estimated prevalence of COVID-19 positive cases, given the decrease in prevalence during the study period, the sample size had to be increased to reach a significant number of positive cases. Initially, 6551 patients were included; of these, 34 were excluded due to incomplete data or because they were outside the study age range and 26 due to inconclusive RT-qPCR results (Figure 1). The main reasons for consultation were meeting the definition of close contact or suspected COVID-19 case (92.7%), pre-surgical patients (6.3%), patients with acute respiratory disease (2.9%), and children in homeless shelters (0.6%).

Their median age was 4 years (IQR: 2–8 years), 52.6% were males. Table 1 shows the clinical and demographic characteristics of patients by age range. In total, 92.1% of subjects were symptomatic. The most common symptoms in the entire population, regardless of age, were cough (63.6%), rhinitis (56.4%), fever (47.6%), and odynophagia (31.5%) (Figure 2).

The prevalence of COVID-19 in the total sample based on the RT-qPCR was 2.8% (95% CI: 2.4–3.3). A marked reduction in prevalence was observed during the study period, decreasing from 18.4% in epidemiological week 24 to 0.3% in epidemiological week 35.

Table 2 shows the values of sensitivity, specificity, PPV, NPV for the RAgT, the Kappa index of agreement, Ct, and viral load obtained

FIGURE 1. Flowchart of included participants



for the entire sample and by age subgroups. The agreement between methods was adequate in the 0 to 5 and 6 to 12 years groups (kappa index: 0.77 and 0.79, respectively) and very adequate in the 13 to 17 years group (kappa index: 0.89).

Based on the WHO recommendations regarding the desired performance for a RAgt, the test assessed here showed an excellent specificity (> 97%) in all groups and an acceptable sensitivity (> 80%) only in the group aged 13–17 years. The assessment of the Ct and viral load values in the different groups showed a significant decrease in the Ct and a significant increase in the viral load in the group aged 13–17 years compared to the values found in patients younger than 12 years (Table 2).

When the comparison was made considering the presence or absence of symptoms, regardless of the age range, it was observed that the kappa index and the sensitivity of the RAgt were significantly higher in symptomatic patients (Table 3). In these patients, the Ct was higher

compared to asymptomatic patients (23.29 ± 6.77 versus 30.29 ± 6.08 ; $p < 0.01$).

Regarding the performance of the RAgt considering the duration of symptoms at the time of the test, no difference was found between those cases in which there was agreement between methods (2.5 ± 4.0 days) and those in which there was no agreement (2.4 ± 2.0 days).

Among the 183 samples that tested positive by RT-qPCR, the group that presented discordance between methods (positive RT-qPCR and negative RAgt) showed a mean Ct significantly higher than the mean Ct of the group with both positive tests (29.17 ± 4.89 versus 20.39 ± 4.39 ; $p < 0.05$).

No adverse events or complications were observed during the study conduct.

DISCUSSION

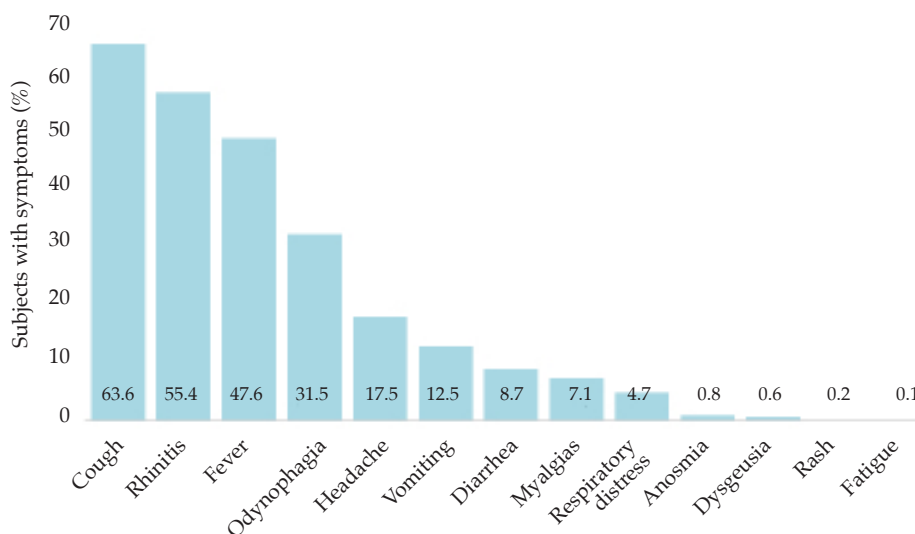
Since its onset, the COVID-19 pandemic has forced laboratories to increase the number of tests performed and shorten the time to result. Patients with compatible symptoms require rapid triage

TABLE 1. General characteristics of the study population by age group

Characteristics	0–5 years (n = 3969)	6–12 years (n = 1869)	13–17 years (n = 679)
Female sex, n (%)	1837 (46.3)	899 (48.1)	355 (52.3)
Comorbidities, n (%)	84 (2.1)	60 (3.2)	30 (4.4)
Clinical variables			
Symptomatic patients, n (%)	3769 (95.0)	1676 (89.7)	555 (81.7)
Days elapsed between symptom onset and medical consultation, median (IQR)	2 (2-3)	2 (1-3)	2 (1-3)

IQR: interquartile range.

FIGURE 2. Prevalence of symptoms in children and adolescents with coronavirus disease 2019 (n = 5978)



to expedite care and isolation, as well as contact tracing.

In September 2020, the National Drug, Food and Technology Administration of Argentina approved the use of the Panbio® COVID-19 Ag RAgT for the detection of SARS-CoV-2 in people suspected of COVID-19. These tests do not require complex equipment and provide results within 15 minutes. This makes them an important tool for mass-scale testing in different community settings.

A study conducted in Switzerland in 532 patients described the implementation of RAgTs in the Emergency Room of a teaching hospital.²⁸ Four RAgTs were used (Standard Q COVID-19 Rapid Antigen Test-SD Biosensor® [Roche Laboratories, Korea], Panbi® COVID-19 Ag Rapid Test® [Abbott Laboratories, USA], Exdia COVID19 Ag Precision Biosensor Inc.® [Daejeon Laboratories, Korea], and SARS-CoV-2 BD Veritor System® [Becton Dickinson Laboratory, USA]). The sensitivity obtained with the different diagnostic kits ranged between 48.3% and

41.2% for symptomatic patients, and was 33% for asymptomatic patients. All kits showed a specificity greater than 99%. When sensitivity was assessed in relation to viral load, it was observed it increased to more than 64% for viral loads higher than 105 copies/mL, to 95% for viral loads higher than 106 copies/mL, and reached 100% for viral loads higher than 107 copies/mL. The conclusion of that study is that, if a sensitivity greater than 80% is considered acceptable, none of the assessed RAgTs would reach that threshold in patients with a viral load below 106 copies/mL.

In a meta-analysis that assessed 133 studies that reported results from 112 323 samples analyzed, the overall sensitivity and specificity of the RAgTs used was 71.2% (95% CI: 68.2–74.0) and 98.9% (95% CI: 98.6–99.1), respectively.²⁹ Sensitivity increased markedly in samples with lower Ct values and was greater than 95% for Ct values below 25. Likewise, when patients were tested within the first week of symptom onset, sensitivity was higher (83.8%, 95% CI: 76.3–89.2) when compared to those tested after the first

TABLE 2. Performance parameters of the rapid antigen test and cycle threshold and viral load obtained in the reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction tests for the overall sample and by age range

	All (n = 6491)	0–5 years (n = 3951)	6–12 years (n = 1862)	13–17 years (n = 678)
Kappa index (95% CI)	0.81 (0.77–0.86)	0.77 (0.68–0.86)	0.79 (0.71–0.87)	0.89 (0.82–0.96)
Sensitivity (%) (95% CI)	71.0 (63.89–77.49)	63.5 (50.40–75.27)	69.6 (57.31–80.08)	82.4 (69.13–91.60)
Specificity (%) (95% CI)	99.9 (99.82–99.97)	99.9 (99.86–99.99)	99.8 (99.51–99.97)	99.8 (99.11–99.99)
PPV (%) (95% CI)	96.3 (91.57–98.79)	97.6 (87.14–99.94)	94.1 (83.76–98.77)	97.7 (87.71–99.94)
NPV (%) (95% CI)	99.17 (98.91–99.37)	99.41 (99.12–99.63)	98.84 (98.23–99.28)	98.58 (97.33–99.35)
Ct (95% CI)	23.71 (21.92–25.50)	25.13 (23.17–27.09)	24.82 (22.98–26.66)	21.19 ^a (19.62–22.76)
Viral load (log ₁₀ /copies/mL) (95% CI)	7.758 (7.439–8.077)	7.676 (7.120–8.272)	7.329 (6.761–7.897)	8.244 ^b (7.756–8.732)

^ap < 0.01.

^bp < 0.05 for groups 0–5 years and 6–12 years.

CI: confidence interval, PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value, Ct: cycle threshold.

TABLE 3. Result of the comparison between rapid antigen test and reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 by the presence or absence of symptoms at the time of sample collection

	Symptomatic (n = 5976)	Asymptomatic (n = 515)
Kappa index (95% CI)	0.8324 (0.79–0.88)	0.3290 (0.000–0.6711)
Sensitivity (%) (95% CI)	74.0 (66.78–80.35)	20.0 (2.5–55.6)
Specificity (%) (95% CI)	99.9 (99.8–99.9)	100.0 (99.3–100.0)
PPV (%) (95% CI)	96.2 (91.4–98.8)	100.0 (95.8–100.0)
NPV (%) (95% CI)	99.2 (98.9–99.4)	98.4 (96.9–99.3)

CI: confidence interval, PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

week (61.5%, 95% CI: 52.2–70.0).

It should be noted that studies that analyze agreement in the pediatric population are scarce. According to the Committee of Evidence-Based Pediatrics of the Spanish Society of Pediatrics on COVID-19, the performance of the RAgT should be considered a guiding test in patients with compatible symptoms for less than 5 days since onset, and RT-PCR should be performed if the result is negative and the diagnostic doubt persists.³⁰ The Committee also states that no recommendation can be established for its use in asymptomatic children since no evidence has been found for this indication.

The results obtained in this study performed in symptomatic and asymptomatic children younger than 18 years show a better performance of the RAgT in the group aged 13–17 years compared to the groups aged 0–5 and 6–12 years, possibly due to the lower viral load detected in these groups. A weakness of this study is the marked decrease in the prevalence of COVID-19 cases during the study conduct, which may have affected the performance of the RAgT.

The strategy for the use of the different diagnostic tests—either conventional or rapid—should be designed taking into account their availability, patient characteristics (symptomatic or asymptomatic, age, immunocompromise), the time since symptom onset, and the epidemiological moment during the pandemic. Thus, RAgTs may represent a useful resource in selected clinical settings, such as Emergency Departments, especially in periods of high prevalence of COVID-19, and be used as a complementary tool to RT-qPCR for a rapid patient classification.

CONCLUSIONS

Although RAgTs significantly shorten the time to obtain results and, therefore, the isolation period for SARS-CoV-2 patients, their sensitivity in children younger than 12 years or asymptomatic patients is not within the recommended ranges, especially during periods of low disease prevalence. ■

REFERENCES

- Organización Panamericana de la Salud. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19, 8 de julio del 2020. [Accessed on: April 12th, 2022]. Available at: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52471>
- Center for Diseases Control and Prevention, USA. Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing. [Accessed on: December 1st, 2021]. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
- Bulilete O, Lorente P, Leiva A, Carandell E, et al. Evaluation of the Panbio™ rapid antigen test for SARS-CoV-2 in primary health care centers and test sites. *medRxiv*. 2020.11.13.20231316.
- Toverud Landaas E, Larsdatter Storm M, Christophersen Tollånes M, Barlinn R, et al. Diagnostic performance of a SARS-CoV-2 rapid antigen test in a large, Norwegian cohort. *J Clin Virol*. 2021; 137:104789.
- James AE, Gulley T, Kothari A, Holder K, et al. Performance of the BinaxNOW coronavirus disease 2019 (COVID-19) Antigen Card test relative to the severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (rRT-PCR) assay among symptomatic and asymptomatic healthcare employees. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022; 43(1):99-101.
- Villaverde S, Domínguez-Rodríguez S, Sabrido G, Pérez-Jorge C, et al. Diagnostic accuracy of the Panbio Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antigen Rapid Test compared with Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction testing of nasopharyngeal samples in the pediatric population. *J Pediatr*. 2021; 232:287-9.e4.
- Kernéis S, Elie C, Fourceaud J, Choupeaux L, et al. Accuracy of antigen and nucleic acid amplification testing on saliva and naopharyngeal samples for detection of SARS-CoV-2 in ambulatory care. *medRxiv*. 2021.04.08.21255144.
- Caruana G, Lebrun LL, Aebischer O, Opota O, et al. The dark side of SARS-CoV-2 rapid antigen testing: screening asymptomatic patients. *New Microbes New Infect*. 2021; 42:100899.
- Wagenhauser I, Knies K, Rauschenberger V, Eisenmann M, et al. Clinical performance evaluation of SARS-CoV-2 rapid antigen testing in point of care usage in comparison to RTqPCR. *E Bio Medicine*. 2021; 69:103455.
- Ferguson J, Dunn S, Best A, Mirza J, et al. Validation testing to determine the sensitivity of lateral flow testing for asymptomatic SARS-CoV-2 detection in low prevalence settings: testing frequency and public health messaging is key. *PLoS Biol*. 2021; 19(4):e3001216.
- Weitzel T, Legarraga P, Iruretagoyena M, Pizarro G, et al. Comparative evaluation of four rapid SARS-CoV-2 antigen detection tests using universal transport medium. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 39:101942.
- Gili A, Paggi R, Russo C, Cenci E, et al. Evaluation of Lumipulse G SARS-CoV-2 antigen assay automated test for detection of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein (NP) in nasopharyngeal swabs for community and population screening. *Int J Infect Dis*. 2021; 105:391-6.
- Drain PK, Ampajwala M, Chappel C, Gvozden AB, et al. A rapid, high-sensitivity SARS-CoV-2 nucleocapsid immunoassay to aid diagnosis of acute COVID-19 at the point of care: a clinical performance study. *Infect Dis Ther*. 2021; 10(2):753-61.
- Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virol J*. 2020; 17(1):177.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK. Stockholm: ECDC: 2020. [Accessed on: April 12th, 2022]. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Options-use-of-rapid-antigen-tests-for-COVID-19_0.pdf
- Pekosz A, Parvu V, Li M, Andrews J, et al. Antigen-Based Testing but Not Real-Time Polymerase Chain Reaction Correlates with Severe Acute Respiratory Syndrome

- Coronavirus 2 Viral Culture. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(9):e2861-6.
17. Albert E, Torres I, Bueno F, Huntley D, et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centers. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(3):472.e7-10.
 18. Linares M, Pérez-Tanoira R, Carrero A, Romanyk J, et al. Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms. *J Clin Virol*. 2020; 133:104659.
 19. Fenollar F, Bouam A, Ballouche M, Fuster L, et al. Evaluation of the Panbio Covid-19 rapid antigen detection test device for the screening of patients with Covid-19. *J Clin Microbiol*. 2021; 59(2):e02589-20.
 20. España. Ministerio de Sanidad. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. [Accessed on: December 2021]. Available at: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf
 21. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Interim guidance. 2021. [Accessed on: April 12th, 2022]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2-infection-using-rapid-immunoassays>
 22. Bohn M, Lippi G, Horvath A, Erasmus R, et al. IFCC interim guidelines on rapid point-of-care antigen testing for SARS-CoV-2 detection in asymptomatic and symptomatic individuals. *Clin Chem Lab Med*. 2021; 59(9):1507-15.
 23. Comité Independiente de Ética. Código Civil y Comercial de la Nación. Artículos Aplicables. Nuevas Escalas de Edades para Consentimiento Informado/Asentimiento. [Accessed on: April 12th, 2022]. Available at: https://cie.org.ar/procedimientos/nuevo_codigo_civil.pdf
 24. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, et al. STARD Group. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2015; 351:h5527.
 25. Hess AS, Shardell M, Johnson JK, Tohm KA, et al. Methods and recommendations for evaluating and reporting a new diagnostic test. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(9):2111-6.
 26. Flahault A, Cadilhac M, Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58(8):859-62.
 27. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educ Psychol Meas*. 1960; 20(1):37-46.
 28. Caruana G, Croxatto A, Kampouri E, Kritikos A, et al. Implementing SARS-CoV-2 Rapid Antigen Testing in the Emergency Ward of a Swiss University Hospital: The INCREASE Study. *Microorganisms*. 2021; 9(4):798.
 29. Brümmer L, Katzenschlager S, Gaedert M, Erdmann C, et al. Correction: Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2021; 18(10):e1003825.
 30. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia. COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2021.

Aplicación del índice de mortalidad pediátrica 3 y evaluación de falla orgánica secuencial pediátrica en una unidad de cuidados intensivos en México

Implementation of the Pediatric Index of Mortality 3 and the pediatric Sequential Organ Failure Assessment in an intensive care unit in Mexico

Liliana Camarena-Vielma^a, Juan C. Lona-Reyes^{b,c}, Martha S. Vázquez-Bojórquez^d, Ruth Y. Ramos-Gutiérrez^e, Marco E. Jiménez-Textalpa^a, Fernando Alatorre-Rendón^a, Juan A. Gallegos-Marín^d

RESUMEN

Introducción. El objetivo del estudio fue analizar el índice de mortalidad pediátrica 3 (PIM3) y la evaluación de falla orgánica secuencial pediátrica (pSOFA) para predicción de muerte.

Métodos. Estudio observacional prospectivo; se incluyeron pacientes de 1 mes a 17,9 años. La precisión se evaluó con el área bajo la curva (AUC) y se estimó la tasa de mortalidad estandarizada.

Resultados. Se estudiaron 244 ingresos; la mediana de edad fue 60 meses. Los diagnósticos principales fueron neoplasias sólidas o hematológicas (26,5 %). La mortalidad por ingresos fue del 18 % (44/244). Para PIM 3 el AUC fue de 0,77 y para pSOFA, de 0,81; ambas escalas mostraron adecuada calibración ($p > 0,05$). La tasa de mortalidad estandarizada fue de 1,91.

Conclusiones. Identificamos que las escalas de evaluación de mortalidad PIM 3 y pSOFA muestran capacidad de discriminación aceptable. En pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas, PIM 3 no mostró adecuada calibración.

Palabras clave: mortalidad, mortalidad del niño, mortalidad infantil, unidades de cuidado intensivo pediátrico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.332>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.332>

Cómo citar: Camarena-Vielma L, Lona-Reyes JC, Vázquez-Bojórquez MS, Ramos-Gutiérrez RY, et al. Aplicación del índice de mortalidad pediátrica 3 y evaluación de falla orgánica secuencial pediátrica en una unidad de cuidados intensivos en México. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):332-335.

INTRODUCCIÓN

El índice pediátrico de mortalidad (PIM, por sus siglas en inglés) es un modelo que se ha implementado para evaluar la gravedad del paciente al ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y en la predicción de mortalidad.^{1,2} La evaluación de falla orgánica secuencial pediátrica (pSOFA) es una adaptación del instrumento usado en adultos para evaluar la disfunción orgánica relacionada a sepsis.³ Matic y cols., describieron su utilidad para estimar el riesgo de muerte en niños.⁴

Ambos instrumentos incluyen variables clínicas y paraclínicas, y su implementación es factible. Si bien diferentes estudios han descrito que su capacidad de predicción y discriminación son adecuadas, en niños mexicanos no se han certificado estos instrumentos. El objetivo del estudio fue analizar las escalas PIM 3 y pSOFA para predicción de muerte en una UCIP de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó estudio observacional prospectivo en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca (HCGJIM) de Jalisco, México. La institución otorga servicios a población abierta de escasos recursos económicos.

Se estudiaron pacientes consecutivos de 1 mes a 17,9 años de edad que ingresaron a la UCIP de diciembre de 2019 a julio de 2021. Al ingreso, se realizó examen físico completo y se tomaron pruebas de laboratorio: hemograma, gasometría, glucomía, electrolitos en sangre, pruebas de coagulación, pruebas de función hepática y renal.

- Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, División de Pediatría, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Guadalajara, México.
- Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, División de Pediatría, Infectología Pediátrica, Guadalajara, México.
- Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Tonalá, Tonalá, México.
- Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, México.
- Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, División de Pediatría, Urgencias Médicas Pediátricas, Guadalajara, México.

Correspondencia:

Juan C. Lona-Reyes: carloslona5@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-11-2021

Aceptado: 31-1-2022

Se calculó el riesgo de muerte con las escalas PIM 3 y pSOFA. La información fue recolectada al momento del ingreso a la unidad.

Para la escala PIM 3, se usaron los coeficientes y la fórmula propuesta por Straney y colaboradores.² Las variables registradas fueron las siguientes: presión arterial sistólica (mmHg), reacción pupilar a la luz (mm), exceso de bases en sangre arterial (mmol/L), ventilación invasiva en cualquier modalidad, fracción inspirada de oxígeno (FIO₂, %), tensión arterial de oxígeno (PaO₂, mmHg), admisión electiva y el diagnóstico clasificado en bajo riesgo, alto riesgo o muy alto riesgo. En casos con situaciones específicas como eventos de paro cardiorrespiratorio, se realizaron los ajustes recomendados en la última actualización de la fórmula PIM 3.

La evaluación pSOFA incluyó los siguientes indicadores: respiratorio (PaO₂/FiO₂ o saturación de oxígeno/FiO₂), coagulación (plaquetas séricas × 10³/mL), hepático (bilirrubinas séricas, mg/dL), cardiovascular (presión arterial media o administración de drogas vasoactivas), sistema nervioso central (escala de Glasgow pediátrica) y renal (creatinina sérica mg/dL). Para cada indicador se asignó de uno a cuatro puntos; el valor máximo de los parámetros fue 24; a mayor gravedad el valor de la escala es más alto. Los valores para cada grupo etario y el puntaje fueron acordes a lo publicado por Travis.⁴

Definiciones

Discriminación. Capacidad de las escalas para clasificar correctamente a los pacientes en función del riesgo de muerte. El parámetro estimado fue el área bajo la curva (AUC); se consideró un valor aceptable ≥ 0,70.

Calibración. Nivel de acuerdo entre los resultados observados y las probabilidades individuales. Se analizó utilizando la prueba de bondad de ajuste de Hosmer–Lemeshow; para esta prueba un valor de $p > 0,05$ indicó buena calibración.

Tasa de mortalidad estandarizada (TME). Se estima al dividir la tasa de mortalidad observada por la mortalidad estimada, tomando como referencia la mortalidad prevista mediante PIM 3. Los valores cercanos a la unidad indican mejor correspondencia entre la mortalidad predicha y observada.

Análisis estadístico

Se estimó la frecuencia de muerte en pacientes ingresados en la UCIP. De las variables

cualitativas, se describieron frecuencias y porcentajes. De las cuantitativas, mediana y rango intercuartílico (RIC). Como pruebas de contraste de hipótesis, se utilizaron chi-cuadrado para la comparación de proporciones y U de Mann-Whitney en el cotejo de medianas. Para analizar la asociación de muerte y cada uno de los parámetros de las escalas PIM 3 y pSOFA, se realizó análisis bivariado y se estimaron *odds ratio* (OR) e intervalos de confianza al 95 % (IC95%). La calibración se verificó con la prueba de bondad de ajuste de Hosmer–Lemeshow. Se utilizó el programa IBM SPSS® Statistics versión 20 y OpenEpi® (<http://openepi.com/Menu/OEMenu.htm>).

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HCGJIM, con registro 0362/20.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, se registraron 244 ingresos de 207 pacientes; la mediana de edad fue de 60 meses (máxima 215, mínima 1, RIC 125); el 57,5 % (119/207) fue de sexo masculino y el 42,5 % (88/207), femenino. La mediana de estancia en la unidad fue de 4 días (máximo 180, mínimo 0,01, RIC 5). El 14 % (29/207) presentó más de un ingreso a la unidad.

Los diagnósticos prevalentes fueron neoplasias sólidas o hematológicas (26,5 % [55/207]), infección del tracto respiratorio inferior (12,6 % [26/207]), trastornos genéticos (10,1 % [21/207]), quemaduras (8,2 % [17/207]), infecciones del sistema nervioso central (5,8 % [12/207]) y enfermedad renal crónica (5,3 % [11/207]). Las causas de ingreso a UCIP más frecuentes fueron estado de *shock* (31,1 % [76/244]), insuficiencia respiratoria (18,4 % [45/244]) y estatus epiléptico (7,8 % [19/244]).

La mortalidad para el total de ingresos fue del 18 % (44/244). Las principales causas fueron las neoplasias sólidas o hematológicas (38,6 % [17/44]), neumonía (13,6 % [6/44]) y accidentes relacionados con intoxicación o quemaduras (11,3 % [5/44]).

Para PIM 3, en el análisis bivariado se observó asociación con ventilación mecánica, menor presión arterial sistólica, mayor FiO₂ y la clasificación del diagnóstico de ingreso. En la escala pSOFA, se identificó asociación con todos los indicadores (*Tabla 1*).

En el análisis de discriminación, PIM 3 mostró un AUC de 0,77 (IC95% 0,70-0,84; $p < 0,001$) y pSOFA de 0,81 (IC95% 0,75-0,88; $p < 0,001$).

En la evaluación de bondad de ajuste, ambas escalas mostraron adecuada calibración ($p > 0,05$) (Figura 1), excepto en niños con neoplasias sólidas o hematológicas, en quienes el acuerdo entre las probabilidades estimadas y las observadas fue inadecuado para PIM 3 ($p 0,02$).

Se estimó una TME de 1,91 (IC95% 1,16-3,21, mortalidad observada 18 %, mortalidad esperada 9,4 %). En el análisis de subgrupos, se notó mayor exceso de mortalidad en niños con enfermedad renal crónica (TME 3,5), con neoplasias sólidas o hematológicas (TME 2,8), con infecciones

nosocomiales (TME 2,7) y quienes ingresaron más de una vez a la UCIP (TME 3).

DISCUSIÓN

Identificamos que las escalas de evaluación de mortalidad PIM 3 y pSOFA muestran una capacidad de discriminación aceptable en niños mexicanos, resultados similares a los descritos por diferentes autores en Asia y en Latinoamérica.^{5,6}

Arias-López y colaboradores,⁶ en un estudio multicéntrico realizado en UCIP de Argentina, describieron que la escala PIM 3 mostró

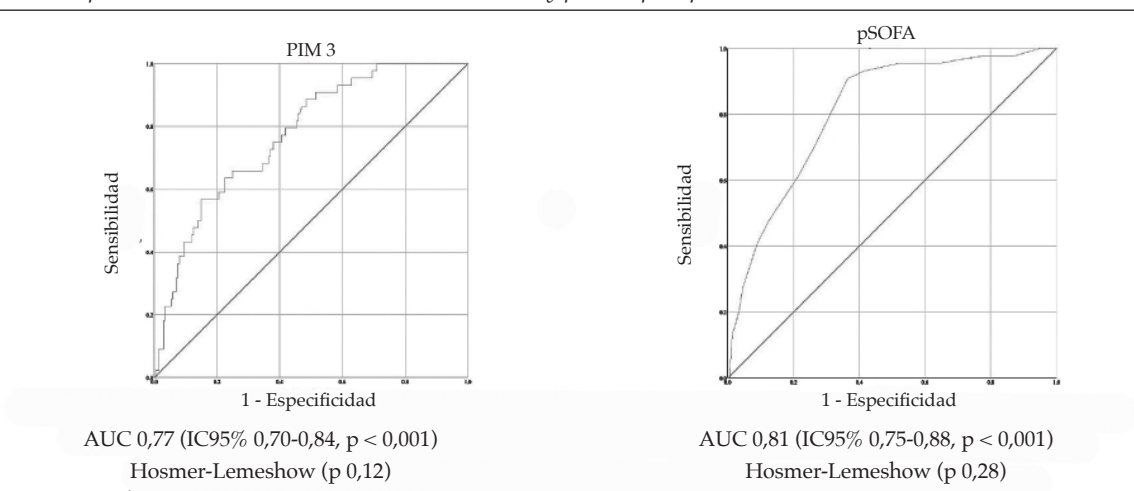
TABLA 1. Asociación de los parámetros de las escalas PIM 3 y pSOFA con defunción en pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos pediátricos

PIM 3		pSOFA	
	OR (IC95 %)		OR (IC95 %)
Presión arterial sistólica (mmHg)	0,97 (0,96-0,99) *	Respiratorio	Puntos 1,6 (1,25-2,07) *
Pupilas fijas > 3 mm	2,33 (0,41-13,15)	Coagulación	Puntos 1,5 (1,20-1,86) *
FiO ₂ x 100/PaO ₂ (%)	6,81 (2,04-22,7) *	Hepático	Puntos 1,35 (1,002-1,8) *
PaO ₂ (mmHg)	0,99 (0,99-1,003)	Cardiovascular	Puntos 1,62 (1,34-1,96) *
Exceso de bases arterial (mmol/L)	1,04 (0,99-1,09)	Neurológico	Puntos 1,30 (1,01-1,68) *
Ventilación mecánica	3,90 (1,73-8,83) *	Renal	Puntos 1,38 (1,1-1,72) *
Admisión electiva	0,20 (0,01-3,51)		
Diagnóstico de bajo riesgo	0,25 (0,05-1,07)		
Diagnóstico de alto riesgo	3,1 (0,5-19,1)		
Diagnóstico muy alto riesgo	2,44 (1,2-4,9) *		
Riesgo de muerte PIM3 (%)	1,05 (1,02-1,07) *	Total, pSOFA	Puntos 1,32 (1,20-1,46)

PIM 3: índice de mortalidad pediátrica 3; pSOFA: evaluación de falla orgánica secuencial pediátrica; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95 %; mm Hg: milímetros de mercurio; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; mmol/L: milimoles por litro.

* Asociación estadísticamente significativa $p < 0,05$.

FIGURA 1. Capacidad de discriminación de las escalas PIM 3 y pSOFA para predicción de muerte



PIM 3: índice de mortalidad pediátrica 3; pSOFA: evaluación de falla orgánica secuencial pediátrica; IC95%: intervalo de confianza del 95 %; AUC: área bajo la curva.

adecuada discriminación (AUC 0,83) y en el análisis de subgrupos estimaron para niños con enfermedades crónicas complejas una TME de 1,54.

En infantes del HCGJIM, la principal causa de ingreso a la UCIP y de defunción fueron los padecimientos oncohematológicos. En estos pacientes, la mortalidad observada fue significativamente diferente a la predicha con la escala PIM 3. Es probable que el estado de inmunosupresión y la evolución crónica de estas enfermedades favorezcan complicaciones infecciosas y/o metabólicas que aumentan el riesgo de muerte durante la estancia en la UCIP.

Lee OJ y cols.,⁷ observaron que la escala PIM 3 en niños con cáncer, a pesar de mostrar una adecuada calibración, no tuvo una adecuada capacidad de discriminación (AUC 0,66) y similar a nuestros resultados notaron que la mortalidad en niños con estos padecimientos fue mayor. En México, Morales-García y colaboradores⁸ describieron para la escala PIM 2 un AUC de 0,76 y adecuada calibración.

En las UCIP de Latinoamérica, la mortalidad promedio es del 13,3 %, sin embargo, el indicador difiere en función de las características de los pacientes y de la infraestructura en salud en cada país.⁹ Similar a nuestros resultados, Mohamed El-Mashad y cols.,¹⁰ observaron que para predicción de muerte pSOFA presenta mayor precisión que PIM 2.

La implementación de las escalas de mortalidad permite evaluar la calidad en la atención de niños que ingresan a las UCIP,¹¹⁻¹⁴ por lo que es pertinente realizar estudios multicéntricos que permitan una muestra más robusta y resultados precisos. Las limitaciones de este estudio son el reducido número de pacientes y su realización en un solo centro hospitalario.





CONCLUSIÓN

Las escalas de evaluación de mortalidad PIM 3 y pSOFA muestran una capacidad de discriminación aceptable. En niños con cáncer, PIM 3 no mostró una calibración adecuada. ■

REFERENCIAS

- Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med.* 1997; 23(2):201-7.
- Straney L, Clements A, Parslow R, Pearson G, et al. Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care*. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14(7):673-81.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22(7):707-10.
- Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(10):e172352.
- Jung JH, Sol IS, Kim MJ, Kim YH, et al. Validation of Pediatric Index of Mortality 3 for Predicting Mortality among Patients Admitted to a Pediatric Intensive Care Unit. *Acute Crit Care.* 2018; 33(3):170-7.
- Arias López M, Boada N, Fernández A, Fernández AL, et al. Performance of the Pediatric Index of Mortality 3 Score in PICUs in Argentina: A Prospective, National Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(12):e653-61.
- Lee OJ, Jung M, Kim M, Yang HK, Cho J. Validation of the Pediatric Index of Mortality 3 in a Single Pediatric Intensive Care Unit in Korea. *J Korean Med Sci.* 2017; 32(2):365-70.
- Morales-García M, Mata-Martínez JL, González-Flores D, Herrera-Arellano A. Mortalidad estandarizada mediante la escala PIM2 en una unidad de cuidados intensivos pediátricos en Morelos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020; 58(1):11-20.
- Campos-Miño S, Sasbón JS, von Dessauer B. Los cuidados intensivos pediátricos en Latinoamérica. *Med Intensiva.* 2012; 36(1):3-10.
- Mohamed El-Mashad G, Said El-Mekkawy M, Helmy Zayan M. La escala pediátrica de evaluación del fallo multiorgánico secuencial (pSOFA): una nueva escala de predicción de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020; 92(5):277-85.
- Ballot DE, Ramdin T, White DA, Lipman J. A comparison between raw and predicted mortality in a paediatric intensive care unit in South Africa. *BMC Res Notes.* 2018; 11(1):829.
- Pollack MM, Holubkov R, Funai T, Dean JM, et al. The Pediatric Risk of Mortality Score: Update 2015. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17(1):2-9.
- Kopczynska M, Sharif B, Cleaver S, Spencer N, et al. Red-flag sepsis and SOFA identifies different patient populations at risk of sepsis-related deaths on the general ward. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(49):e13238.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):801-10.

Implementation of the Pediatric Index of Mortality 3 and the pediatric Sequential Organ Failure Assessment in an intensive care unit in Mexico

Liliana Camarena-Vielma^a , Juan C. Lona-Reyes^{b,c} , Martha S. Vázquez-Bojórquez^d , Ruth Y. Ramos-Gutiérrez^e , Marco E. Jiménez-Texcalpa^a, Fernando Alatorre-Rendón^a, Juan A. Gallegos-Marín^d

ABSTRACT

Introduction. The study objective was to analyze the Pediatric Index of Mortality 3 (PIM3) and the pediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA) for the prediction of mortality.

Methods. Observational, prospective study; patients aged 1 month to 17.9 years were included. Assessment of area under the curve (AUC) accuracy and estimation of standardized mortality rate.

Results. A total of 244 admissions were studied: median age was 60 months. The main diagnoses were solid or hematologic neoplasms (26.5%). The mortality by admission was 18% (44/244). The AUC was 0.77 for PIM 3 and 0.81 for pSOFA; both scales showed an adequate calibration ($p > 0.05$). The standardized mortality rate was 1.91.

Conclusions. We identified that the PIM 3 and pSOFA have an acceptable discrimination power. The calibration of the PIM 3 was not adequate in patients with solid or hematologic neoplasms.

Key words: mortality, child mortality, infant mortality, pediatric intensive care unit.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.332>

To cite: Camarena-Vielma L, Lona-Reyes JC, Vázquez-Bojórquez MS, Ramos-Gutiérrez RY, et al. Implementation of the Pediatric Index of Mortality 3 and the pediatric Sequential Organ Failure Assessment in an intensive care unit in Mexico. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):332-335.

- Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Department of Pediatrics, Pediatric Intensive Care Unit, Guadalajara, Mexico.
- Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Guadalajara, Mexico.
- Universidad de Guadalajara, University Center of Tonalá, Tonalá, Mexico.
- Universidad de Guadalajara, Health Science University Center, Guadalajara, Mexico.
- Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Department of Pediatrics, Pediatric Emergency Department, Guadalajara, Mexico.

E-mail address:

Juan C. Lona Reyes: carloslona5@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-27-2021

Accepted: 1-31-2022

INTRODUCTION

The pediatric index of mortality (PIM) is a model that has been implemented to assess patient severity on admission to the pediatric intensive care unit (PICU) and for the prediction of mortality.^{1,2} The pediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA) is an adaptation of the instrument used in adults to assess sepsis-related organ dysfunction.³ Matics et al. described their use to estimate the risk for mortality in children.⁴

Both instruments include clinical and paraclinical variables, and their implementation is feasible. Although different studies have described that their predictive and discriminatory power is adequate, these instruments have not been validated in Mexican children. The study objective was to analyze the PIM 3 and pSOFA for predicting mortality at a PICU in Mexico.

MATERIAL AND METHODS

This was an observational, prospective study conducted at Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca (HCGJIM) in Jalisco, Mexico. This hospital provides services to an open, low-resource population.

Consecutive patients aged 1 month to 17.9 years who were admitted to the PICU from December 2019 to July 2021 were studied. On admission, a complete physical examination was performed and samples for laboratory tests were collected: blood count, blood gases, glycemia, blood electrolytes, coagulation tests, liver and kidney function tests.

The risk for mortality was estimated using the PIM 3 and the pSOFA. The information was collected on admission to the unit.

For the PIM 3, the coefficients and formula proposed by Straney et al. were used.² The following variables were recorded: systolic blood pressure (mmHg), pupil reaction to light (mm), arterial base excess (mmol/L), invasive ventilation (any modality), fraction of inspired oxygen (FIO₂, %), oxygen pressure in arterial

blood (PaO_2 , mmHg), elective admission, and diagnosis classified into low risk, high risk or very high risk. In cases with specific conditions, such as cardiorespiratory arrest events, the adjustments recommended in the latest update of the PIM 3 formula were made.

The pSOFA included the following indicators: respiration ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ or oxygen saturation/ FiO_2), coagulation (serum platelets $\times 10^3/\text{mL}$), liver (serum bilirubin, mg/dL), cardiovascular (mean blood pressure or administration of vasoactive drugs), central nervous system (pediatric Glasgow score), and renal (serum creatinine, mg/dL). A score of 1 to 4 points was assigned to each indicator; the maximum value for parameters was 24; a higher severity results in a higher score. The values for each age group and the score were in accordance with those published by Travis.⁴

Definitions

Discrimination. Power of the scales to correctly classify patients according to their risk for mortality. The estimated parameter was the area under the curve (AUC); a value ≥ 0.70 was considered acceptable.

Calibration. Level of agreement between observed results and individual probabilities. It was analyzed using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test; a p value > 0.05 was considered an adequate calibration.

Standardized mortality ratio (SMR). It is estimated by dividing the observed mortality rate by the estimated mortality, taking as a reference the mortality predicted by the PIM 3. Values close to a unit indicate a better correlation between predicted and observed mortality.

Statistical analysis

The frequency of mortality among patients admitted to the PICU was estimated. Qualitative variables were described as frequency and percentage; whereas quantitative variables, as median and interquartile range (IQR). As hypothesis contrasting tests, the χ^2 test was used to compare proportions and the Mann-Whitney U test, to compare median values. To analyze the association between mortality and each of the parameters of the PIM 3 and pSOFA scales, a bivariate analysis was performed and odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated. Calibration was verified using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. The IBM SPSS® Statistics software, version 20.0, and

the OpenEpi® software (<http://openepi.com/Menu/OEMenu.htm>) were used.

The project was approved by the Ethics and Research Committees of HCGJIM under registry no. 0362/20.

RESULTS

During the study period, 244 admissions of 207 patients were recorded; their median age was 60 months (maximum: 215, minimum: 1, IQR: 125); 57.5% (119/207) were males and 42.5% (88/207), females. The median length of stay in the PICU was 4 days (maximum: 180, minimum: 0.01, IQR: 5). In addition, 14% (29/207) of cases were admitted to the PICU more than once.

Prevalent diagnoses were solid or hematologic neoplasms (26.5% [55/207]), lower respiratory tract infections (12.6% [26/207]), genetic disorders (10.1% [21/207]), burn wounds (8.2% [17/207]), central nervous system infections (5.8% [12/207]), and chronic kidney disease (5.3% [11/207]). The most common causes for admission to the PICU were shock (31.1% [76/244]), respiratory failure (18.4% [45/244]), and status epilepticus (7.8% [19/244]).

The overall mortality for all admissions was 18% (44/244). The main causes were solid or hematologic neoplasms (38.6% [17/44]), pneumonia (13.6% [6/44]), and poisoning- or burn-related accidents (11.3% [5/44]).

In relation to the PIM 3, the bivariate analysis showed an association with mechanical ventilation, lower systolic blood pressure, higher FiO_2 , and the classification of diagnosis on admission. For the pSOFA, an association with all indicators was identified (Table 1).

In the discrimination analysis, the PIM 3 showed an AUC of 0.77 (95% CI: 0.70–0.84; $p < 0.001$) and the pSOFA, an AUC of 0.81 (95% CI: 0.75–0.88; $p < 0.001$).

According to the goodness-of-fit test, both scales showed an adequate calibration ($p > 0.05$) (Figure 1), except in children with solid or hematologic neoplasms. In them, the correlation between estimated and observed probabilities was inadequate for the PIM 3 ($p = 0.02$).

SMR was estimated at 1.91 (95% CI: 1.16–3.21, observed mortality: 18%, expected mortality: 9.4%). The sub-group analysis showed a higher excess mortality in children with chronic kidney disease (SMR: 3.5), solid or hematologic neoplasms (SMR: 2.8), nosocomial infections (SMR: 2.7), and more than 1 admission to the PICU (SMR: 3).

DISCUSSION

We identified that the PIM 3 and pSOFA mortality assessment scales show an acceptable discrimination power in Mexican children; the results are similar to those described by different authors in Asia and Latin America.^{5,6}

Arias-López et al.,⁶ in a multicenter study conducted in a PICU of Argentina, described that the PIM 3 showed an adequate discrimination (AUC: 0.83) and, in the sub-group analysis, estimated a SMR of 1.54 for children with complex chronic diseases.

In infants at HCGJIM, the main cause of admission to the PICU and mortality were blood diseases and cancer. In these patients, mortality was significantly different from that predicted by the PIM 3. It is likely that the state of immunosuppression and the chronic course of these diseases favor infectious and/or metabolic complications that increase the risk of mortality during the PICU stay.

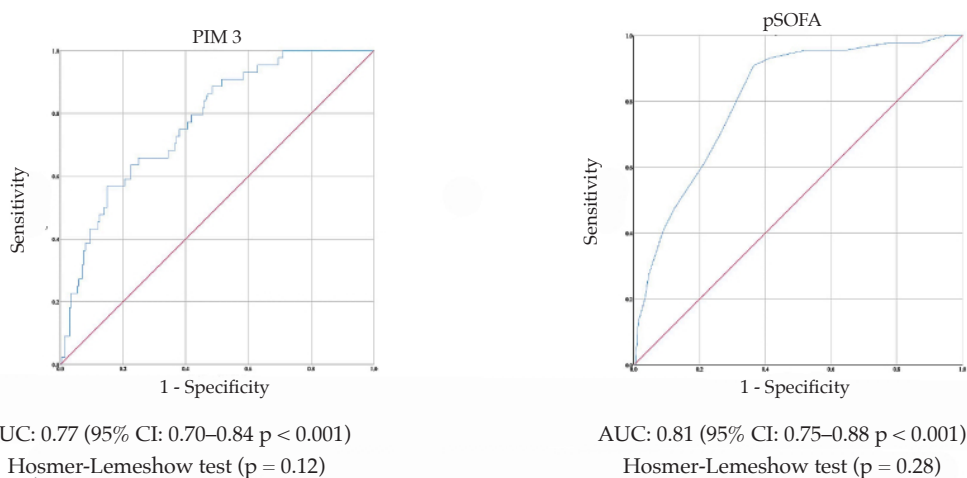
Lee OJ et al.⁷ observed that, although the PIM 3 showed an adequate calibration in children with cancer, it did not have an adequate discrimination

TABLE 1. Association of PIM 3 and pSOFA parameters with mortality in patients admitted to the pediatric intensive care unit

PIM 3		pSOFA	
	OR (95% CI)		OR (95% CI)
Systolic blood pressure (mmHg)	0.97 (0.96–0.99) *	Respiration	Points 1.6 (1.25–2.07) *
Pupils fixed to light > 3 mm	2.33 (0.41–13.15)	Coagulation	Points 1.5 (1.20–1.86) *
FiO ₂ x 100/PaO ₂ (%)	6.81 (2.04–22.7) *	Liver	Points 1.35 (1.002–1.8) *
PaO ₂ (mmHg)	0.99 (0.99–1.003)	Cardiovascular	Points 1.62 (1.34–1.96) *
Arterial base excess (mmol/L)	1.04 (0.99–1.09)	Central nervous system	Points 1.30 (1.01–1.68) *
Mechanical ventilation	3.90 (1.73–8.83) *	Renal	Points 1.38 (1.1–1.72) *
Elective admission	0.20 (0.01–3.51)		
Low-risk diagnosis	0.25 (0.05–1.07)		
High-risk diagnosis	3.1 (0.5–19.1)		
Very high-risk diagnosis	2.44 (1.2–4.9) *		
Risk for mortality PIM 3 (%)	1.05 (1.02–1.07) *	Total, pSOFA	Points 1.32 (1.20–1.46)

PIM 3: Pediatric Index of Mortality 3; pSOFA: pediatric Sequential Organ Failure Assessment; OR: odds ratio; CI: confidence interval; mmHg: millimeters of mercury; FiO₂: fraction of inspired oxygen; mmol/L: millimoles per liter.
* Statistically significant association $p < 0.05$.

FIGURE 1. Discrimination power of the PIM 3 and the pSOFA for predicting mortality



PIM 3: Pediatric Index of Mortality 3; pSOFA: pediatric Sequential Organ Failure Assessment; OR: odds ratio; CI: confidence interval; AUC: area under the curve.

power (AUC: 0.66) and, similar to our results, noted that mortality in children with these conditions was higher. In Mexico, Morales-García et al.⁸ described an AUC of 0.76 and an adequate calibration for the PIM 2.

In Latin American PICUs, the average mortality is 13.3%; however, the indicator differs depending on the characteristics of the patients and the health care infrastructure in each country.⁹ Similar to our results, Mohamed El-Mashad et al.¹⁰ observed that the pSOFA is more accurate than the PIM 2 in predicting mortality.

The implementation of mortality scales allows to assess the quality of care of children admitted to the PICU,¹¹⁻¹⁴ so it is relevant to carry out multicenter studies that include a more robust sample and allow to obtain accurate results. The limitations of this study are the small number of patients and the fact that it was carried out in a single hospital.

CONCLUSION

The PIM 3 and pSOFA scales for predicting mortality have an acceptable discrimination power. In children with cancer, the PIM 3 did not show an adequate calibration. ■

REFERENCES

- Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med.* 1997; 23(2):201-7.
- Straney L, Clements A, Parslow R, Pearson G, et al. Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care*. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14(7):673-81.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22(7):707-10.
- Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(10):e172352.
- Jung JH, Sol IS, Kim MJ, Kim YH, et al. Validation of Pediatric Index of Mortality 3 for Predicting Mortality among Patients Admitted to a Pediatric Intensive Care Unit. *Acute Crit Care.* 2018; 33(3):170-7.
- Arias López M, Boada N, Fernández A, Fernández AL, et al. Performance of the Pediatric Index of Mortality 3 Score in PICUs in Argentina: A Prospective, National Multicenter Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(12):e653-61.
- Lee OJ, Jung M, Kim M, Yang HK, Cho J. Validation of the Pediatric Index of Mortality 3 in a Single Pediatric Intensive Care Unit in Korea. *J Korean Med Sci.* 2017; 32(2):365-70.
- Morales-García M, Mata-Martínez JL, González-Flores D, Herrera-Arellano A. Mortalidad estandarizada mediante la escala PIM2 en una unidad de cuidados intensivos pediátricos en Morelos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020; 58(1):11-20.
- Campos-Miño S, Sasbón JS, von Dessauer B. Los cuidados intensivos pediátricos en Latinoamérica. *Med Intensiva.* 2012; 36(1):3-10.
- Mohamed El-Mashad G, Said El-Mekawy M, Helmy Zayan M. La escala pediátrica de evaluación del fallo multiorgánico secuencial (pSOFA): una nueva escala de predicción de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020; 92(5):277-85.
- Ballot DE, Ramdin T, White DA, Lipman J. A comparison between raw and predicted mortality in a paediatric intensive care unit in South Africa. *BMC Res Notes.* 2018; 11(1):829.
- Pollack MM, Holubkov R, Funai T, Dean JM, et al. The Pediatric Risk of Mortality Score: Update 2015. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17(1):2-9.
- Kopczynska M, Sharif B, Cleaver S, Spencer N, et al. Red-flag sepsis and SOFA identifies different patient populations at risk of sepsis-related deaths on the general ward. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(49):e13238.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):801-10.

Comparación del test de antígeno y la reacción en cadena de polimerasa para SARS-CoV-2 en niños menores de 12 años

Comparison of antigen test and polymerase chain reaction for SARS-CoV-2 in children younger than 12 years

Fabrina Capece^a , Vivian Bokser^a , Verónica Guedes^a , Verónica Paz^a , Luciana Montoto Piazza^a , Gretel Wenk^a , M. Cecilia Guglielmo^a , Valeria Aprea^a , M. Liliana Yazde Puleio^a 

RESUMEN

Frenar la propagación de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19, *por su sigla en inglés*) es fundamental, y se puede realizar mediante técnicas de detección rápidas y efectivas. El objetivo fue comparar la precisión diagnóstica de un test rápido de antígeno (TRAg,) con la reacción en cadena de polimerasa con retrotranscripción (RT-qPCR, *por su sigla en inglés*) y describir los umbrales de amplificación (Ct, *por su sigla en inglés*). Participaron niños de 1 mes a 11 años que tuvieran menos de 7 días de síntomas, sin resultado detectable en los últimos 90 días, e inmunocompetentes. Se incluyeron 1855 pacientes con una prevalencia de COVID-19 del 4,7%. La sensibilidad global del TRAg fue del 60,2% y su especificidad, del 99,8%; en niños mayores de 5 años los valores fueron de 69,8% y 99,8%, respectivamente. Los valores de Ct de las muestras discordantes fueron más altos. En conclusión, la precisión diagnóstica muestra que TRAg tiene una especificidad similar a la RT-qPCR, pero una sensibilidad considerablemente menor, sobre todo en niños de menos de 5 años.

Palabras clave: SARS-CoV-2, test de antígeno, PCR, COVID-19, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.336>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.336>

Cómo citar: Capece F, Bokser V, Guedes V, Paz V, et al. Comparación del test de antígeno y la reacción en cadena de polimerasa para SARS-CoV-2 en niños menores de 12 años. *Arch Argent Pediatr* 2022; 120(5):336-339.

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

Colaboradores:

Claudia Insúa, Franco Morandi, Graciela Stedile, Rocío Romero, Emilce Haleblian, Jeanette Barlbarisky, Stefania Capece, Silvia Biondini.

Correspondencia:

Verónica Guedes: draveronicaguedes@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 3-10-2021

Aceptado: 8-2-2022

INTRODUCCIÓN

La detección rápida, el aislamiento eficaz de los casos confirmados y el rastreo de los contactos estrechos son fundamentales para frenar la propagación de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19, *por su sigla en inglés*).

La reacción en cadena de polimerasa con retrotranscripción (RT-qPCR, *por su sigla en inglés*) es el método de referencia para su diagnóstico.¹ La carga viral del coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, *por su sigla en inglés*) podría ser un factor importante para determinar la probabilidad de transmisión.² Los valores de Ct de la RT-qPCR están inversamente relacionados con la carga viral.³

Los tests rápidos de antígeno (TRAg) surgieron como una herramienta de diagnóstico alternativa en el sitio de atención, dado que son fáciles de realizar y permiten la identificación rápida del caso confirmado. Son de bajo costo, no requieren equipos especiales ni personal con capacitación especial.⁴ Se recomienda para su uso una sensibilidad $\geq 80\%$ y una especificidad $>97\%$.^{5,6}

Según la información proporcionada por el fabricante, el TRAg Panbio™ COVID-19 Ag posee una sensibilidad del 98,1% con menos de 7 días de síntomas. No obstante, estudios realizados en población menor de 16 años sintomática encontraron sensibilidades que oscilan entre 45,4%⁷ y 77,8%.⁸

La evaluación del desempeño de los TRAg en terreno es fundamental para conocer su utilidad en la práctica clínica.

El objetivo fue comparar la precisión diagnóstica del TRAg con la de la RT-qPCR y describir los umbrales de amplificación (Ct) de las pruebas de RT-qPCR detectables.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo transversal, entre el 14 de junio y el 23 de julio de 2021. Se

incluyeron niños de 1 mes a 11 años, 11 meses y 29 días, en quienes el protocolo hospitalario no contemplaba la utilización de TRAg como método diagnóstico, que requirieron detección del SARS-CoV-2: pacientes con síntomas compatibles con caso sospechoso de COVID-19 de acuerdo a la definición del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (GCBA),⁹ y niños asintomáticos con criterios epidemiológicos según el protocolo hospitalario vigente¹⁰ (cirugías programadas o estudios que requieren anestesia o pacientes que debían internarse por otra causa). Se excluyeron los niños con síntomas de 7 o más días de evolución, con resultado detectable de RT-qPCR en los últimos 90 días e inmunocomprometidos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

Un médico pediatra realizó el examen físico, el registro clínico-epidemiológico y la firma de consentimiento informado. Luego, un kinesiólogo realizó dos hisopados, uno nasal y uno nasofaríngeo, a cada niño.

El hisopado nasal se utilizó para realizar TRAg. Si bien existen varias marcas comerciales, se utilizó Panbio™ COVID-19 Ag provisto por el GCBA como parte de la estrategia implementada de testeo comunitario durante la pandemia. El hisopado nasofaríngeo se envió al laboratorio de Biología Molecular del mismo hospital para realizar RT-qPCR. Se amplificaron los genes de

la nucleocápside (N), de la envoltura (E) y de la ARN polimerasa (RdRp).

Se analizaron las variables: el resultado de TRAg, el resultado de RT-qPCR y el valor del Ct de la curva de amplificación para cada gen. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos para el TRAg.

El tamaño muestral ($n = 1705$) se calculó considerando una sensibilidad y especificidad esperada de 90 % y 96 %, respectivamente, y una prevalencia de COVID-19 de 6 %. Las variables continuas se expresaron como media (desviación estándar [DE]) y mediana (rango intercuartílico [RIC]), y las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el índice de Kappa para el análisis de concordancia. Los datos se procesaron en Stata[®], el procesamiento de las muestras se realizó en forma independiente y ciega.

RESULTADOS

Un total de 1 890 pacientes recibieron asistencia en el período de estudio. No cumplieron los criterios de inclusión 35 pacientes. Se analizaron 1855 pacientes (47 % eran niñas), la media de edad fue de 4,3 años (DE $\pm 3,2$). El 83 % presentó síntomas y la media de inicio de síntomas fue 2,4 días (DE $\pm 1,4$) (Tabla 1).

Se obtuvieron 88 resultados detectables por RT-qPCR (prevalencia de COVID-19 del 4,7 %)

TABLA 1. Características clínicoepidemiológicas de los pacientes incluidos ($n = 1 855$)

	Mediana (RIC)	Media (DE)
Edad (años)	3,4 (1,6-6,4)	4,3 (3,2)
Días evolución síntomas	2 (1-3)	2,3 (1,4)
	Total	Porcentaje (%)
Sexo		
Femenino	872	47
Motivo de consulta		
Síntomas	1 538	83
Protocolo (asintomático)	306	16,5
Contacto estrecho	11	0,5
Presentación clínica		
Fiebre	920	49
Tos	947	51
Odinofagia	332	18
Manifestaciones GI	272	15
Cefalea	192	10
Disgeusia y/o anosmia	9	0,5
Rinorrea	277	15

RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar; GI: gastrointestinales.

y 56 positivos por TRAg (3 %), de los cuales 53 fueron positivos en ambas pruebas. Se registraron 38 resultados discordantes, 35 TRAg(-)/RT-qPCR(+) y 3 TRAg(+)/RT-qPCR(-). Los restantes fueron negativos por ambos métodos.

El nivel de concordancia entre ambas pruebas arrojó un resultado de 0,73 (intervalo de confianza del 95 % [IC95 %]: 0,64-0,81).

En la *Tabla 2* se presentan los parámetros de precisión diagnóstica del TRAg. La prevalencia de COVID-19 fue del 2,9 % en menores de 5 años y 8 % en niños de 5 años y más. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la sensibilidad y la especificidad del TRAg en niños con ≤ 3 días de síntomas respecto de aquellos con > 3 días.

En la *Tabla 3* se presentan los valores medios de Ct. Los Ct de las muestras con resultados discordantes TRAg(-)/RT-qPCR(+) fueron significativamente más altos que en las no discordantes TRAg(+)/RT-PCR(+).

DISCUSIÓN

En este estudio se realizó una evaluación prospectiva de la precisión del TRAg para la detección del SARS-CoV-2 en hisopado nasal en comparación con la RT-qPCR en hisopado nasofaríngeo (patrón de oro).

La sensibilidad global hallada concuerda

con los datos publicados.^{7,8} Si bien es mayor en niños de 5 años o más (69,8 %), es diferente a la reportada por el fabricante (98,1 %).

La especificidad encontrada fue elevada, lo que indicaría una baja probabilidad de que el aislamiento en los niños no estuviera bien indicado; además, la concordancia entre ambas pruebas fue adecuada.

Las diferencias encontradas en la sensibilidad del TRAg en función de la edad podrían deberse a que la carga viral de niños de más de 5 años sería mayor y, en consecuencia, la determinación de TRAg tendría un mejor desempeño en este grupo etario. Estas diferencias pueden ser tenidas en cuenta por el pediatra, en especial, en contextos de alta prevalencia de COVID-19 para considerar utilizar otros métodos diagnósticos si el resultado del TRAg fuera negativo.

La edad mayor a 5 años y una baja prevalencia de COVID-19 podría ser un buen escenario para considerar el uso exclusivo de la prueba estudiada.

No se hallaron diferencias de precisión diagnóstica del TRAg en relación con los días de síntomas en contraposición a lo obtenido por Linares y cols.¹¹ La referencia de los días de síntomas es una apreciación subjetiva del adulto acompañante al momento de la consulta, lo cual

TABLA 2. Precisión diagnóstica de la prueba Panbio™ COVID-19 Ag estratificando a los niños por edad; media (IC95%)

	Global	Niños <5 años (n = 1209)	Niños ≥ 5 años (n = 656)
S	60,2 % (49,2-70,3)	47,1 % (30,1-64,6)	69,8 % (55,5-81,2)
E	99,8 % (99,4-99,9)	99,8 % (99,3-99,9)	99,8 % (99,7-99,9)
VPP	94,6 % (84,2-98,6)	88,9 % (63,9-98,1)	97,4 % (84,6-99,7)
VPN	98,1 % (97,3-98,6)	98,4 % (97,4-99,0)	97,4 % (95,7-99,5)

IC95 %: intervalo de confianza del 95 %; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP; valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

TABLA 3. Análisis de los umbrales de ciclo de amplificación

	Ct n = 88	Ct TRAg discordantes n = 35	Ct TRAg no discordantes n = 53
Gen E (n = 69) Media (DE)	24,0 (6,8)	31,0 (4,4)	20,4 (4,7)
Gen N (n = 84) Media (DE)	25,4 (7,1)	31,5 (4,3)	19,9 (4,3)
Gen RdRp (n = 74) Media (DE)	25,6 (6,4)	31,7 (4,2)	22,0 (4,5)

Ct: ciclo de amplificación (por su sigla en inglés).

podría explicar la ausencia de diferencias por un sesgo de observación.

Se conoce que la RT-qPCR puede persistir detectable durante semanas o meses después de la infección inicial,¹² por lo que un resultado detectable no siempre indicaría capacidad de transmisión. En pacientes pediátricos, podría considerarse que los resultados discordantes TRAg-/RT-PCR+ (con Ct entre 29 y 35) se deban a la persistencia de ARN viral y que los síntomas obedezcan a otros virus respiratorios. Algunos autores que evaluaron la viabilidad del SARS-CoV-2 en cultivos¹³ no observaron aislamiento del virus en todas las muestras con resultados discordantes. Esto podría sugerir que es improbable que los pacientes sean infecciosos.

Entre las limitaciones del presente estudio se hallan:

- El cálculo del tamaño muestral: este se realizó con base en una sensibilidad del TRAg elevada según la información del fabricante, por lo que el poder estadístico final fue más bajo.
- No se realizó cultivo viral para evaluar la infectividad de las muestras discordantes ni se buscaron otros virus respiratorios que pudieran explicar los síntomas.

En conclusión, la precisión diagnóstica muestra que TRAg tiene una especificidad similar a la RT-qPCR, pero una sensibilidad considerablemente menor, sobre todo en niños de menos de 5 años. ■

REFERENCIAS

1. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(6):e00512-20.
2. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect.* 2020; 81(3):357-71.
3. Aranha C, Patel V, Bhor V, Gogoi D. Cycle threshold values in RT-PCR to determine dynamics of SARS-CoV-2 viral load: An approach to reduce the isolation period for COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021; 93(12):6794-7.
4. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking COVID-19 test sensitivity - A strategy for containment. *N Engl J Med.* 2020; 383(22):e120.
5. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: Interim guidance, 11 september 2020. [Acceso: 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334253>
6. Argentina. Ministerio de Salud. Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2. Versión 2. Mayo 2021. [Acceso: 20 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/consenso-sobre-el-uso-de-pruebas-diagnosticas-para-sars-cov-2>
7. Villaverde S, Domínguez-Rodríguez S, Sabrido G, Pérez-Jorge C, et al. Diagnostic Accuracy of the Panbio Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antigen Rapid Test Compared with Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction Testing of Nasopharyngeal Samples in the Pediatric Population. *J Pediatr.* 2021; 232:287-89.e4.
8. González-Donapetry P, García-Clemente P, Bloise I, García-Sánchez C, et al. Think of the Children: Evaluation of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test in Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40(5):385-88.
9. Argentina. Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Protocolo manejo frente a casos sospechosos y confirmados COVID19 en pediatría. 2021. [Acceso: 10 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/protocolo_de_manejo_de_casos_en_pediatría.pdf
10. Comité de Emergencia COVID 19. Protocolo de manejo hospitalario durante la fase de contención/mitigación. Buenos Aires: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde; 8 de mayo de 2020.
11. Linares M, Pérez-Tanoira R, Carrero A, Romanyk J, et al. Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms. *J Clin Virol.* 2020; 133:104659.
12. Herrero-Hernando C, Amadeo-Álvarez J, Elizari-Saco MJ, Martínez-Nadal S, Vila-Cerén C. Test de PCR a SARS-CoV-2 persistentemente positivo. No siempre la detección del virus es COVID-19. *An Pediatr (Barc).* 2020; 93(4):264-5.
13. Albert E, Torres I, Bueno F, Huntley D, et al. A. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(3):472.e7-10.

Comparison of antigen test and polymerase chain reaction for SARS-CoV-2 in children younger than 12 years

Fabrina Capece^a, Vivian Bokser^a, Verónica Guedes^a, Verónica Paz^a, Luciana Montoto Piazza^a, Gretel Wenk^a, M. Cecilia Guglielmo^a, Valeria Aprea^a, M. Liliana Yazde Puleio^a

ABSTRACT

Stopping the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) is critical and can be achieved through rapid and effective detection techniques. Our objective was to compare the diagnostic accuracy of rapid antigen tests (RAGT) and reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) and to describe amplification cycle thresholds (Cts). Participants were children aged 1 month to 11 years with symptoms for less than 7 days, who did not have a detectable result in the past 90 days, and were immunocompetent. A total of 1855 patients were included; the prevalence of COVID-19 was 4.7%. For the RAGT, overall sensitivity was 60.2% and specificity, 99.8%; in children older than 5 years, values were 69.8% and 99.8%, respectively. Ct values for discordant samples were higher. To conclude, the diagnostic accuracy indicated that the specificity of RAGT is similar to that of RT-qPCR, but its sensitivity is notably lower, especially in children younger than 5 years.

Key words: SARS-CoV-2, antigen test, PCR, COVID-19, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.336>

To cite: Capece F, Bokser V, Guedes V, Paz V, et al. Comparison of antigen test and polymerase chain reaction for SARS-CoV-2 in children younger than 12 years. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):336-339.

INTRODUCTION

Rapid detection, effective isolation of confirmed cases, and close contact tracing are critical to stop the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) is the gold standard method for diagnosis.¹ Viral load of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) could be an important factor in determining the likelihood of dissemination.² Cycle thresholds (Ct) values for RT-qPCR are inversely related to viral load.³

Rapid antigen tests (RAGTs) emerged as an alternative point-of-care diagnostic tool, since they are easy to perform and allow a rapid identification of a confirmed case. Their cost is low and they do not require special equipment or specially trained personnel.⁴ The recommended values for their use is a sensitivity $\geq 80\%$ and a specificity $> 97\%$.^{5,6}

According to the information provided by the manufacturer, the Panbio™ COVID-19 Ag RAGT has a sensitivity of 98.1% with less than 7 days of symptoms. However, studies conducted in a symptomatic population under 16 years found sensitivity values ranging from 45.4%⁷ to 77.8%.⁸

The assessment of the performance of RAGTs in the field is essential to understand their usefulness in clinical practice.

Our objective was to compare the diagnostic accuracy of the RAGT with that of RT-qPCR and to describe the amplification Cts of detectable RT-qPCR tests.

METHODS

This was a cross-sectional, prospective study conducted between June 14th and July 23rd, 2021. Participants included were children aged 1 month to 11 years, 11 months and 29 days for whom the hospital protocol did not establish doing a RAGT as diagnostic method and who required SARS-CoV-2 detection: patients with symptoms compatible with suspected COVID-19 cases according to the definition by the Ministry

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

Collaborators:

Claudia Insúa, Franco Morandi, Graciela Stedile, Rocío Romero, Emilce Haleblan, Jeanette Barlbarksky, Stefania Capece, Siloia Biondini.

E-mail address:

Verónica Guedes: draveronicaguedes@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-3-2021

Accepted: 2-8-2022

of Health of the City of Buenos Aires⁹ and asymptomatic children who met epidemiological criteria according to the current hospital protocol¹⁰ (scheduled surgeries or tests that required anesthesia or patients who had to be hospitalized for other reasons). Children who had symptoms for 7 days or more or a detectable RT-qPCR result in the last 90 days or immunocompromise were excluded.

The study was approved by the Ethics Committee of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

A pediatrician performed the physical examination, recorded clinical and epidemiological data, and obtained the signature of the informed consent. Then, a kinesiologist performed two swabs, one nasal and one nasopharyngeal, on each child.

The nasal swab was used to perform the RAgT. Although there are several commercial brands, we used the Panbio™ COVID-19 Ag test provided by the City of Buenos Aires as part of the community testing strategy implemented during the pandemic. The nasopharyngeal swab was sent to the Molecular Biology laboratory of the same hospital for RT-qPCR. The nucleocapsid (N), envelope (E), and RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) genes were amplified.

The following variables were analyzed: RAgT result, RT-qPCR result, and Ct value of the

amplification curve for each gene. Sensitivity, specificity, and predictive values for RAgT were calculated.

The sample size ($n = 1705$) was estimated based on an expected 90% sensitivity and 96% specificity and a 6% COVID-19 prevalence. Continuous variables were described as mean (standard deviation [SD]) and median (interquartile range [IQR]); and categorical variables, as percentage. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The kappa coefficient was used for the agreement analysis. Data were processed using the Stata® software; samples were processed in an independent, blinded manner.

RESULTS

A total of 1890 patients were seen during the study period. Of them, 35 did not meet the inclusion criteria. So, 1855 patients were analyzed (47% were females); participants' mean age was 4.3 years ($SD \pm 3.2$). Symptoms were observed in 83%; the mean of symptom onset was 2.4 days ($SD \pm 1.4$) (Table 1).

A total of 88 RT-qPCR detectable results (COVID-19 prevalence: 4.7%) and 56 RAgT positive results (3%) were obtained; 53 were positive in both tests. There were 38 discordant results: 35 RAgT(-)/RT-qPCR(+) and 3 RAgT(+)/RT-qPCR(-). The other results were negative according to both methods.

TABLE 1. Clinical and epidemiological characteristics of included patients ($n = 1855$)

	Median (IQR)	Mean (SD)
Age (years old)	3.4 (1.6–6.4)	4.3 (3.2)
Days since symptom onset	2 (1–3)	2.3 (1.4)
	Total	Percentage (%)
Sex		
Female	872	47
Reason for consultation		
Symptoms	1538	83
Protocol (asymptomatic)	306	16.5
Close contact	11	0.5
Clinical presentation		
Fever	920	49
Cough	947	51
Odynophagia	332	18
GI manifestations	272	15
Headache	192	10
Dysgeusia and/or anosmia	9	0.5
Rhinorrhea	277	15

IQR: interquartile range; SD: standard deviation; GI: gastrointestinal.

The level of agreement between both tests was 0.73 (95% confidence interval [CI]: 0.64–0.81).

Table 2 shows the diagnostic accuracy parameters for the RAgT. The prevalence of COVID-19 was 2.9% in children younger than 5 years and 8% in children older than 5 years. No statistically significant differences were observed in terms of RAgT sensitivity and specificity in children in whom ≤ 3 days had elapsed since symptom onset compared to those with > 3 days.

Table 3 shows mean Ct values. Ct values for the samples with discordant RAgT(-)/RT-qPCR(+) results were significantly higher than those for non-discordant RAgT(+)/RT-PCR(+) results.

DISCUSSION

In this study, we assessed the accuracy of RAgT for the detection of SARS-CoV-2 in nasal swabs compared to RT-qPCR in nasopharyngeal swabs (gold standard).

The overall sensitivity found is consistent with published data.^{7,8} Although it is higher in children older than 5 years (69.8%), it is different from that reported by the manufacturer (98.1%).

The specificity found was high, which would indicate a low probability that isolation in children was not well indicated; moreover, the agreement

between both tests was adequate.

The differences found in the sensitivity of the RAgT based on age could be due to the fact that the viral load of children older than 5 years would be higher and, consequently, the RAgT would have a better performance in this age group. Such differences can be taken into account by pediatricians, especially in contexts of high prevalence of COVID-19, so that they may consider using other diagnostic methods if the RAgT result is negative.

Age older than 5 years and a low prevalence of COVID-19 could be a good scenario to consider the exclusive use of the studied test.

No differences were found in the diagnostic accuracy of the RAgT in relation to days since symptom onset, as opposed to the results obtained by Linares et al.¹¹ The reference to days since symptom onset is a subjective assessment of the accompanying adult at the time of consultation, which could explain the absence of differences due to observation bias.

It is known that the RT-qPCR can remain detectable for weeks or months after the initial infection,¹² so a detectable result would not always indicate dissemination capability. In pediatric patients, discordant RAgT(-)/RT-qPCR(+) results (with Ct values between 29 and

TABLE 2. Diagnostic accuracy of the Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test in children stratified by age; mean (95% CI)

	Overall	Children < 5 years (n = 1209)	Children ≥ 5 years (n = 656)
Se	60.2% (49.2–70.3)	47.1% (30.1–64.6)	69.8% (55.5–81.2)
Sp	99.8% (99.4–99.9)	99.8% (99.3–99.9)	99.8% (99.7–99.9)
PPV	94.6% (84.2–98.6)	88.9% (63.9–98.1)	97.4% (84.6–99.7)
NPV	98.1% (97.3–98.6)	98.4% (97.4–99.0)	97.4% (95.7–99.5)

CI: confidence interval; Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

TABLE 3. Analysis of amplification cycle thresholds

	Ct n = 88	Discordant RAgT Ct values n = 35	Non-discordant RAgT Ct values n = 53
E gene (n = 69) Mean (SD)	24.0 (6.8)	31.0 (4.4)	20.4 (4.7)
N gene (n = 84) Mean (SD)	25.4 (7.1)	31.5 (4.3)	19.9 (4.3)
RdRp gene (n = 74) Mean (SD)	25.6 (6.4)	31.7 (4.2)	22.0 (4.5)

Ct: cycle threshold.

35) may be due to the persistence of viral RNA and symptoms may be due to other respiratory viruses. Some authors who assessed the viability of SARS-CoV-2 in cultures¹³ did not observe virus isolation in all samples with discordant results. This might suggest that the patients are unlikely to be infectious.

This study has the following limitations:

- Sample size calculation: this was performed based on a high RAgT sensitivity according to the manufacturer's information, so the final statistical power was lower.
- Viral culture was not performed to assess the infectivity of discordant samples, nor was a search for other respiratory viruses that could explain the symptoms.

To conclude, the diagnostic accuracy indicated that the specificity of RAgT is similar to that of RT-qPCR, but its sensitivity is considerably lower, especially in children younger than 5 years. ■

REFERENCES

1. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(6):e00512-20.
2. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect.* 2020; 81(3):357-71.
3. Aranha C, Patel V, Bhor V, Gogoi D. Cycle threshold values in RT-PCR to determine dynamics of SARS-CoV-2 viral load: An approach to reduce the isolation period for COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021; 93(12):6794-7.
4. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking COVID-19 test sensitivity - A strategy for containment. *N Engl J Med.* 2020; 383(22):e120.
5. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: Interim guidance, 11 September 2020. [Accessed on: May 15th, 2021]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334253>
6. Argentina. Ministerio de Salud. Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2. Versión 2. Mayo 2021. [Accessed on: May 20th, 2021]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/consenso-sobre-el-uso-de-pruebas-diagnosticas-para-sars-cov-2>
7. Villaverde S, Domínguez-Rodríguez S, Sabrido G, Pérez-Jorge C, et al. Diagnostic Accuracy of the Panbio Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antigen Rapid Test Compared with Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction Testing of Nasopharyngeal Samples in the Pediatric Population. *J Pediatr.* 2021; 232:287-89.e4.
8. González-Donapetry P, García-Clemente P, Bloise I, García-Sánchez C, et al. Think of the Children: Evaluation of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test in Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40(5):385-88.
9. Argentina. Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Protocolo manejo frente a casos sospechosos y confirmados COVID19 en pediatría. 2021. [Accessed on: May 10th, 2021]. Available at: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/protocolo_de_manejo_de_casos_en_pediatría.pdf
10. Comité de Emergencia COVID 19. Protocolo de manejo hospitalario durante la fase de contención/mitigación. Buenos Aires: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde; 8 de mayo de 2020.
11. Linares M, Pérez-Tanoira R, Carrero A, Romanyk J, et al. Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms. *J Clin Virol.* 2020; 133:104659.
12. Herrero-Hernando C, Amadeo-Álvarez J, Elizari-Saco MJ, Martínez-Nadal S, Vila-Cerén C. Test de PCR a SARS-CoV-2 persistentemente positivo. No siempre la detección del virus es COVID-19. *An Pediatr (Barc).* 2020; 93(4):264-5.
13. Albert E, Torres I, Bueno F, Huntley D, et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(3):472.e7-10.

El uso de pantallas electrónicas en niños pequeños y de edad preescolar

Screen use among toddlers and preschool children

Sandra V. García^a , Tatiana Dias de Carvalho^a 

RESUMEN

Es frecuente observar niños pequeños jugando con un teléfono celular o una *tablet*. No obstante, la posibilidad de tener un dispositivo electrónico, cómo y cuándo pueden usarlo, depende de los adultos. La preocupación radica en el incremento de esta práctica en detrimento de la actividad y de la interacción social a través de la palabra y del contacto con el otro, como así también en otros aspectos de su salud (sobrepeso y alteraciones en el sueño). Aún no está del todo claro el modo en que el uso generalizado de pantallas afecta el desarrollo. Tampoco se conocen los mecanismos psicológicos y físicos que producirían estos efectos. Este escrito propone presentar una visión actual sobre el efecto de la exposición temprana a pantallas en el desarrollo integral del niño y la percepción de los padres. Sería propicio implementar proyectos de educación para padres y tutores que promuevan la adecuada estimulación de los niños en su hogar.

Palabras clave: conducta sedentaria, desarrollo infantil, salud pública, tecnología, tiempo de pantalla.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.340>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.340>

Cómo citar: García SV, Dias de Carvalho T. El uso de pantallas electrónicas en niños pequeños y de edad preescolar. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):340-345.

a. Licenciatura en Kinesiología y Fisiatría, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de La Matanza, San Justo, Argentina.

Correspondencia:
Sandra V. García:
tosan14.sg@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 8-9-2021
Aceptado: 9-12-2021

INTRODUCCIÓN

Es frecuente observar niños muy pequeños, incluso lactantes, mirando videos en *YouTube*[®] mientras juegan con un teléfono celular o una *tablet*. Junto a ellos, adultos detrás de otra pantalla o que festejan la destreza que estos niños tienen en su manejo, desconociendo o haciendo caso omiso de los efectos que puede provocarles la exposición a estas tecnologías desde una edad temprana.

A estos niños se los conoce como “nativos digitales”.¹ Su entorno está impregnado de dispositivos

electrónicos que los incorpora a la cultura de las pantallas cada vez más tempranamente. En este trabajo, se define como pantalla a todo aparato electrónico que proyecte imágenes:² televisores, teléfonos celulares y *tablets*, entre otros.

No obstante, la decisión de si un niño puede tener un dispositivo electrónico, cómo y cuándo puede usarlo, es de los adultos. Puede estar supeditado a las creencias que los padres tengan sobre los efectos del uso de estos dispositivos, a factores familiares que pueden facilitar u obstaculizar su uso y/o a las reglas que los adultos propongan.

Durante el desarrollo humano, los primeros años de vida se caracterizan por una gran plasticidad cerebral, es el momento en que todas las experiencias (internas y externas) ejercen una gran influencia tanto en el desarrollo social, cognitivo y emocional como en el aspecto motor.³ Ante la exposición a las pantallas desde edad temprana, la preocupación radica en el incremento de esta práctica en detrimento de la actividad física (vida sedentaria) y de la interacción social a través de la palabra y del contacto con el otro; como así también en otros aspectos de su salud (sobrepeso y alteraciones en el sueño).

Desde otra perspectiva, se conjuga la tensión entre los procesos de consumo de las tecnologías de la información y comunicación (consumo mediático: televisión y otros medios audiovisuales) y la construcción de afectividad de los niños con su familia, es decir, el consumo versus la socialización.

Durante la niñez temprana, se establecen rutinas para la vida futura; los padres tienen un papel importante en los hábitos relacionados con los medios. El uso intensivo de pantallas por parte de los padres y tutores se asocia con menor interacción con sus hijos, y se puede tomar como predictor de hábitos de consumo mediático y consecuencias en el desarrollo del niño.^{4,5}

En estas circunstancias, y frente a la preocupación de los profesionales de la salud sobre la falta de claridad con respecto a las ventajas, consecuencias o efectos que puede causar este contacto tan temprano con los dispositivos electrónicos, se torna conveniente indagar sobre el uso de pantallas en lactantes y preescolares, y los efectos que tiene en los aspectos físico, socioemocional, biológico y cultural. Si bien existen estudios sobre el asunto, estos fueron realizados en países industrializados, y son muy escasas las investigaciones con enfoque similar para este grupo etario en Argentina o en América Latina. Por lo tanto, esto lo convierte en un área importante de investigación, dada la creciente preocupación a nivel mundial, en términos de intervenciones de salud pública, que contribuye al seguimiento del niño por un equipo interdisciplinario, en pos de favorecer su desarrollo integral.

ESTADO DEL ARTE

En esta sección se incluyen, en primer lugar, una breve reseña sobre las características del desarrollo del niño con énfasis en la importancia de la actividad física y la vida de relación para comprender, en segundo término, los efectos negativos y positivos del uso de las pantallas electrónicas - lo bueno y lo malo. Por último, se analiza la percepción de los padres y la significación de esta tecnología en la tensión entre el consumo y la socialización.

Desarrollo infantil

El desarrollo infantil es un proceso complejo en el que convergen e interactúan factores biológicos, medioambientales, históricos y sociales.⁶ Durante los primeros mil días de vida, la plasticidad neuronal potencia e influye de manera positiva en el desarrollo cerebral.⁷ La etapa temprana infantil es una de las más importantes de la vida para el desarrollo de habilidades motoras, sociales y cognitivas. Desde el punto de vista sociocognitivo, se debe tener presente que durante la primera infancia se produce el primer proceso de socialización: es en la interrelación

con la sociedad que los niños asimilan los códigos de su cultura. Aprenden a hablar, sin que nadie les enseñe cómo se combinan las palabras y se construyen las frases, al observar, atender y analizar el contexto que los rodea; es decir, hay ciertos códigos que deuteroprenden (proceso de autoaprendizaje de códigos, relaciones entre palabras y reglas para su aplicación): gestuales, afectivos, temporales, espaciales, los gustos, ritmos, cadencia y entonaciones.⁸ Para incorporar estos códigos, es necesario que los niños sean capaces de comunicarse con otros de un modo eficiente. El desarrollo infantil adquiere, en este sentido, carácter social, pues del encuentro con ese otro y de la cultura dependerá el desarrollo de las capacidades psíquicas y emocionales del niño.⁹

Partiendo del neurodesarrollo, Bobath,¹⁰ considera que el desarrollo normal de un niño tanto físico como mental, emocional y social, depende de su capacidad para moverse. En el útero ya mueve sus extremidades, presiona contra las paredes o su propio cuerpo y recibe retroalimentación táctil y propioceptiva. De este modo, comienza a desarrollar la percepción de su cuerpo que continúa luego del nacimiento. Ciertamente es que el desarrollo motor influye en todos los aspectos de la conducta del niño. De hecho, desde que el niño nace hasta que adquiere el lenguaje, transita por un período de gran desarrollo mental, cuya conquista se da a partir de movimientos y percepciones, lo que Piaget¹¹ denomina asimilación sensoriomotriz del mundo exterior y que se extiende hasta los dieciocho meses o dos años. Durante este período, necesitan de la exploración con sus manos y del movimiento para experimentar, sumado a la interacción social con sus referentes adultos para desarrollar sus habilidades cognitivas, del lenguaje, motoras y socioemocionales. Debido a la inmadurez del pensamiento simbólico y de las habilidades atencionales, los bebés y niños pequeños no pueden aprender de medios digitales tradicionales como lo hacen de las interacciones con los cuidadores, y tienen dificultades para transferir ese conocimiento bidimensional (pantalla) a la experiencia de su vida real tridimensional.^{3,12}

En base al desarrollo físico, la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³ refiere que la actividad física en los menores de cinco años se asocia de manera favorable a la salud ósea y esquelética y al desarrollo de aptitudes cognitivas y motoras, además de mejorar la salud cardiometabólica. Se reconoce que el

tiempo excesivo en actividades sedentarias puede resultar perjudicial para la salud. Hay que mencionar, además, que la calidad o la precisión de los movimientos tempranos son importantes, ya que son la base para movimientos futuros.¹⁴ Asimismo, Christine Tardieu¹⁵ menciona que mientras el pequeño aprende a pararse y caminar, va enderezando progresivamente su esqueleto, que se modifica de manera notable. Por ende, la posición erecta y la marcha orientan el desarrollo del sistema osteoarticular. Si bien existe un bagaje genético, también influyen en el desarrollo esquelético el aporte nutricional y la influencia funcional, es decir, la historia de uso que se dé al esqueleto.

En consecuencia, las limitaciones que tenga el niño en su capacidad para moverse activamente, o en la exploración de su cuerpo y el medio que lo rodea, podrían retrasar el despliegue de su capacidad perceptiva e interferir en el desarrollo del lenguaje y el pensamiento. Desde esta perspectiva, se considera de importancia la influencia de la estimulación que los padres y tutores puedan ofrecer en el hogar. La motricidad se favorece con el incremento de la interacción maternoinfantil que otorgue espacios suficientes para moverse libremente y proporcione juguetes adecuados a la edad. Del mismo modo, los estímulos ambientales, o la falta de ellos, son los que determinan el desarrollo cerebral desde una edad temprana.¹⁶

Sobre lo bueno y lo malo

Aún no está del todo claro el modo en que el uso generalizado de pantallas afecta el desarrollo.^{3,17} Tampoco se conocen, fehacientemente, los mecanismos psicológicos y físicos que producirían estos efectos.¹⁷ A pesar de ello, estudios basados en poblaciones de niños pequeños y preescolares muestran asociaciones entre el tiempo excesivo frente a pantallas y retrasos en sus habilidades cognitivas, lingüísticas y psicosociales, además del aumento en problemas de conducta.¹⁸⁻²¹ Por otra parte, se comprobó que el juego con juguetes tradicionales se asocia a la adquisición de una mayor cantidad de palabras y de una mejor calidad de lenguaje en comparación con el uso de pantallas. A esto se suma que el juego de simulación promueve la autorregulación debido a que los pequeños, al tener que fingir, ajustarse a roles y colaborar en el contexto imaginario, mejoran la capacidad de razonar frente a situaciones hipotéticas.²²

Por otra parte, el uso intensivo de las pantallas

durante esta etapa se asocia con aumentos pequeños pero significativos en el índice de masa corporal (IMC), que puede explicar el riesgo de obesidad en niños y preparar el escenario para el aumento de peso más adelante en la infancia.^{12,19}

En cuanto al sueño, el mayor tiempo de exposición y/o la presencia de televisión, computadora o dispositivo móvil en el dormitorio en los primeros años de la infancia, se han asociado con menos minutos de sueño por noche. Incluso los bebés expuestos a pantallas digitales en el horario de la tarde muestran un sueño nocturno significativamente más corto que los que no tienen exposición durante la tarde.^{3,12,20} La exposición a la luz (especialmente la azul) y la actividad de las pantallas antes de acostarse afectan los niveles de melatonina y pueden retrasar o alterar el sueño; además, pueden perjudicar el rendimiento escolar y el comportamiento. En un estudio con preescolares, se comprobó que los juegos al aire libre se asociaban con menos despertares nocturnos.¹⁹

Si se trata del desarrollo motor, existe evidencia emergente de varios países sobre una alta prevalencia de retraso, de aproximadamente el 15 % para las habilidades motoras gruesas y hasta el 32 % para las habilidades motoras finas, por un déficit en el seguimiento de las directrices mundiales de la OMS para los movimientos de 24 horas en la primera infancia.²³ Esas directrices no recomiendan tiempo sedentario frente a la pantalla hasta los dos años; a partir de los dos, y durante los tres y cuatro años, el tiempo pasivo ante una pantalla no debe superar una hora. Sugieren, aún, la sustitución del tiempo sedentario ante una pantalla por actividad física de moderada a enérgica, que tiene beneficios adicionales para la salud.¹³

En la actualidad, a causa de la pandemia por el coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés), la Academia Americana de Pediatría (AAP) complementa las directrices de límites basados en el tiempo, con la regla de las tres "C": niño, contenido y contexto (por su sigla en inglés). Considera que, en el contexto de pandemia, es muy posible que se dedique más tiempo del habitual, por lo que es importante priorizar la calidad del contenido, pautar su uso, interactuar con los niños durante su tiempo frente a las pantallas y no ofrecerlas como recompensa.²⁴

Desde otro punto de vista, la Academia de Ciencias de Francia considera que, a partir de los cuatro años, las computadoras y consolas pueden ser un soporte de juego en familia y de

aprendizajes acompañados, aunque de manera ocasional. Se cree que, a esta edad, jugar en soledad con la consola personal puede convertirse en una actividad estereotipada y compulsiva, llevando al niño a refugiarse en el mundo de las pantallas para huir del mundo real. Antes de los seis años, la exposición a las pantallas representaría más riesgos que ventajas. Del mismo modo, programas bien diseñados podrían mejorar los desempeños cognitivos, culturales y sociales entre los tres y cinco años. Pero, desafortunadamente, no se posee evidencia de la eficacia de la mayoría de las aplicaciones que se encuentran bajo la categoría de educativas; se orientan a la memorización de habilidades académicas, no se basan en currículos establecidos y utilizan poco o ningún aporte de especialistas del desarrollo o educadores.¹⁹

En cuanto a los libros digitales (*ebooks*), suelen incluir herramientas interactivas que llevan a disminuir la comprensión del contenido por parte del niño, o disminuir las interacciones producidas por el diálogo referido a la lectura cuando aparecen distractores como los efectos visuales.¹² Es importante informar a los padres que las habilidades del pensamiento de orden superior y las funciones ejecutivas esenciales para el éxito escolar, tales como la persistencia en la tarea, el control de los impulsos, la regulación emocional y el pensamiento creativo y flexible se enseñan y aprenden mejor a través de un juego social, no digital, así como también, a través de una apropiada interacción entre padres e hijos.²²

En ese sentido, en cuanto a los efectos positivos y los efectos negativos, se recomienda a los padres ayudar a los niños a fomentar buenos hábitos para el consumo mediático desde una edad temprana. Se debe evitar el uso de dispositivos con pantallas a los niños menores de dieciocho meses, excepto por *chats* de video.¹² Los menores de dos años aprenden y crecen cuando exploran el mundo físico que los rodea^{3,12} y asimilan mejor las experiencias y los conocimientos, cuando interactúan y juegan con sus pares y/o adultos.^{3,12,25} Los padres de niños entre 18 y 24 meses de edad que quieren empezar a utilizar medios digitales, deben elegir programas y aplicaciones de alta calidad y evitar dejarlos solos, continuando con la interacción para un mejor aprendizaje.^{12,25} Para los niños mayores de dos años, se debe restringir el tiempo que usan pantallas a no más de una hora al día, y con programas de alta calidad.¹² La mayoría de los estudios concuerda sobre la necesidad

de acompañamiento de un adulto en el proceso de uso, que seleccione los contenidos y limite el tiempo de exposición,^{3,5,20,25} además de realizar otras actividades que sean saludables para el cuerpo y la mente (leer, enseñar, hablar y jugar juntos).¹²

La percepción de los padres: entre el consumo y la socialización

A estas alturas cabe preguntarse, como lo hace Carrasco Rivas,²⁶ si el teléfono celular es un objeto técnico neutral abierto a diversas necesidades e intereses, o si su uso es una construcción social que orienta a sus usuarios a ser dependientes y controlados por la tecnología. Se cuestiona si la utilidad que dan los niños a estos dispositivos está acorde con las expectativas de sus padres y si existen transformaciones en las relaciones de familia vinculadas a este uso. Dentro del espacio doméstico, el uso de la tecnología se vincula con el interés por las relaciones afectivas y de cuidado mientras que, en el del mercado, se vincula con la transformación de las necesidades humanas en productos de consumo. El encuentro entre estos dos espacios pone en juego intereses sociales en disputa: por un lado, las expectativas de los familiares alrededor del cuidado del niño, la educación y la comunicación y, por otro, los intereses dominantes que ofrecen el consumo de medios y el mercado.²⁶

Al respecto, la AAP¹² refiere que la industria de los medios electrónicos considera al grupo etario de cero a dos años y a sus padres como consumidores claves. Se han diseñado videos, música y programas televisivos dirigidos a ellos, estimulando el consumo. Cada vez más niños, incluso hasta en hogares de bajos ingresos,²⁵ utilizan tecnologías digitales a diario y son objeto de un intenso *marketing*.

Algo que inquieta, a raíz de la conclusión de un estudio,⁴ es la baja percepción de los padres de estos niños sobre las consecuencias en el desarrollo que puede producir el uso tan temprano de estos dispositivos: casi el 80 % considera que su uso, desde temprana edad, no genera ningún peligro. Otro estudio⁵ refiere que, aunque sí monitorean los contenidos a los que están expuestos sus hijos, cuatro de cada cinco padres no activan la configuración de control parental, con la posibilidad de que los niños accedan a contenido inapropiado.

Para estos padres, permitir el uso de pantallas a sus niños resulta de una gran comodidad porque facilita su cuidado, mientras ellos realizan

otras tareas o permanecen en espacios tanto públicos como restringidos^{3,4} (salas de espera, automóvil). Otras veces, estos dispositivos son utilizados como medios de recompensa y castigo.³ Sumado a ello, los mismos adultos responsables de regular la actividad de los niños deben responder a las exigencias del dispositivo, porque el trabajo o el mercado lo demandan -con el bombardeo de las redes sociales-; esto causa nuevas tensiones y afecta la relación con sus hijos.

CONSIDERACIONES FINALES

Se presentan diferentes cuestiones a considerar. En primera instancia, como se planteó en este trabajo las pantallas no pueden considerarse buenas o malas en sí mismas, sino el uso que se hace de ellas; en cómo y por qué los padres introducen a sus hijos en la cultura tecnológica desde edades muy tempranas y cómo los resguardan de los posibles efectos nocivos. Si bien no existen estudios concluyentes, sí se conoce la importancia de la actividad física y de la vida de relación en constante interacción con el adulto para un adecuado desarrollo, por lo que se podrían inferir las consecuencias como producto del sedentarismo dedicado a horas de pantallas y la inadecuada interacción en el seno familiar. Además, las consecuencias del uso temprano pueden ser más relevantes para ciertos grupos de edad que en otros, por lo que es importante que, para futuros estudios, se tenga en cuenta un análisis de estratificación según la edad de los niños, la historia y el contexto en el que está inmerso cada grupo.

Conocer el estado del tema permite a los profesionales del área pediátrica hacer un aporte a la familia y a la comunidad en que se desempeñan sobre los efectos que puede generar el uso excesivo de estas tecnologías en pleno desarrollo infantil. Sería propicio implementar proyectos de educación a padres en los que se promueva la estimulación de los niños en casa, en pos de facilitar su desarrollo, con énfasis en la necesidad del vínculo, la comunicación del niño con su familia y favorecer actividades motoras tanto gruesas como finas. En el momento de la adquisición de esos hábitos, los padres juegan un papel importante, por lo que sería ideal que los profesionales del área de la pediatría los acompañen durante este proceso. ■

REFERENCIAS

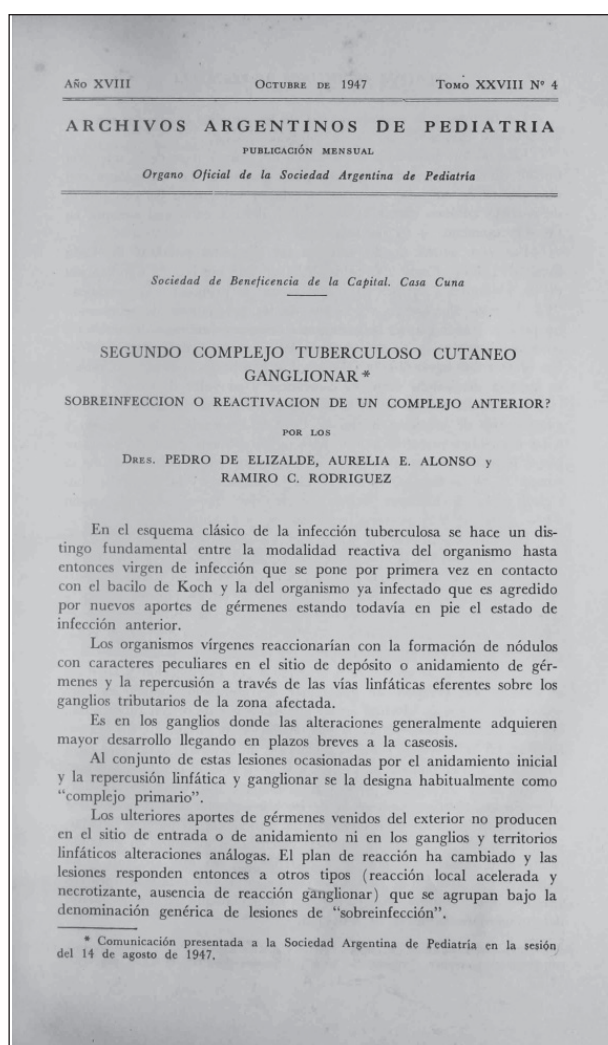
1. Prensky M. Nativos e Inmigrantes Digitales: adaptación al castellano del texto original "Digital Natives, Digital Immigrants". *Cuadernos SEK 2.0*. 2010. [Consulta: 16

de diciembre de 2021]. Disponible en: [https://www.marcprensky.com/writing/Prensky-NATIVOS%20E%20INMIGRANTES%20DIGITALES%20\(SEK\).pdf](https://www.marcprensky.com/writing/Prensky-NATIVOS%20E%20INMIGRANTES%20DIGITALES%20(SEK).pdf)

2. Real Academia Española. Pantalla. En Diccionario de la lengua española. Madrid: RAE; 2021. [Consulta: 16 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es/pantalla?m=form>
3. Waisman I, Hidalgo E, Rossi ML. Uso de pantallas en niños pequeños en una ciudad de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(2):e186-95.
4. García Ortiz Y, Machado Álvarez C, Cruz Martín O, Mejías León M. et al. Utilidad y riesgo en el consumo de nuevas tecnologías en edad temprana, desde la perspectiva de los padres. *Rev Hum Méd*. 2015;15(1):88-106.
5. Kostyrka - Allchorne K, Cooper NR, Simpson A. Touchscreen generation: children's current media use, parental supervision methods and attitudes towards contemporary media. *Acta Paediatr*. 2017;106(4):654-62.
6. Argentina. Ministerio de Salud. Desarrollo infantil. Primer año de vida I: marco teórico. [Consulta: 5 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gov.ar/recursos/desarrollo-infantil-primer-ano-de-vida-marco-teorico>
7. Berman Parks I, Ortiz Ramírez OE, Pineda Bahena LG, Richheimer Wohlmuth R. Los primeros mil días de vida. Una mirada rápida. *An Med (Mex)*. 2016;61(4):313-8.
8. Margulis, M. La noción de cultura. En Sociología de la cultura: conceptos y problemas. Buenos Aires: Biblos; 2009:37-8.
9. Agranatti M, Morici S. El Pediatra en su encuentro con el vínculo temprano. En Boggiano E. Manual para la supervisión de la salud de niños, niñas y adolescentes. Buenos Aires: FUNDASAP; 2010: 515-8.
10. Bobath K. Introducción. En Bobath K. Base neurofisiológica para el tratamiento de la parálisis cerebral. 2da ed. Buenos Aires: Panamericana; 1982:13-6.
11. Piaget J. El desarrollo mental del niño. En Piaget J. Seis estudios de psicología. 6ta ed. Buenos Aires: Ariel; 1988: 19-30.
12. Council On Communications and Media. Media and Young Minds. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20162591.
13. Organización Mundial de la Salud. Directrices sobre la actividad física, el comportamiento sedentario y el sueño para menores de 5 años. Washington, D.C.: OPS; 2019. [Consulta: 16 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51805>
14. Bly L. Componentes del Desarrollo Motor Típico y Atípico. California: Neuro-Developmental Treatment Association, INC; 2011.
15. Tardieu Ch. Development of the Human Hind Limb and its Importance for the Evolution of Bipedalism. *Evol Anthropol*. 2010;19(5):174-86.
16. Osorio E, Torres-Sánchez L, Hernández M, López-Carrillo L, Schnaas L. Estimulación en el hogar y desarrollo motor en niños mexicanos de 36 meses. *Salud Pública Mex*. 2010;52(1):14-22.
17. Meyer DE. From savannas to blue-phase LCD screens: Prospects and perils for child development in the Post-Modern Digital Information Age. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(40):9845-50.
18. Chandra M, Jalaludin B, Woolfenden S, Descallar J, et al. Screen time of infants in Sydney, Australia: a birth cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(10):e012342.
19. Cerisola A. Impacto negativo de los medios tecnológicos en el neurodesarrollo infantil. *Pediatr Panamá*. 2017;46(2): 126-31.
20. Li C, Cheng G, Sha T, Cheng W, Yan Y. The Relationships between Screen Use and Health Indicators among

- Infants, Toddlers, and Preschoolers: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7324.
21. Gavoto L. Asociación entre el tiempo de exposición a pantallas y rendimiento en una prueba de tamizaje de desarrollo infantil. *Evid Actual Pract Ambul*. 2020;23(1):e002025.
 22. Yogman M, Garner A, Hutchinson J, Hirsh-Pasekat K, et al. The Power of Play: A Pediatric Role in Enhancing Development in Young Children. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20182058.
 23. SUNRISE. International Study of 24-hour Movement Behaviours in the Early Years. [Consulta: 5 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://sunrise-study.com/about/>
 24. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo, Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación. Uso de Pantallas en tiempos del Coronavirus. Sociedad Argentina de Pediatría; 2020. [Consulta: 5 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_uso-pantallas-epoca-covid_1589324474.pdf
 25. Kabali HK, Irigoyen MM, Nunez-Davis R, Budacki JG, et al. Exposure and use of mobile media devices by young children. *Pediatrics*. 2015;136(6):1044-51.
 26. Carrasco Rivas F, Droguett Vocar R, Huaiquil Cantergiani D, Navarrete Turrieta A, et al. El uso de dispositivos móviles por niños: Entre el consumo y el cuidado familiar. *Cult Hombre Soc*. 2017;27(1):108-37.

Archivos hace 75 años



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

Screen use among toddlers and preschool children

Sandra V. García^a , Tatiana Dias de Carvalho^a 

ABSTRACT

It is common to see young children playing with a mobile phone or a tablet. However, the decision about the availability of an electronic device and how and when to use it depends on adults. The concern is the increase of such practice at the expense of activities and social interaction by talking and being in contact with others, as well as other aspects of children's health (overweight and sleep disturbances). It is yet unclear how the generalized use of screens affects development. The physical and psychological mechanisms of such effects are also unknown. The purpose of this article is to provide a current view of the effect of early exposure to screens on the comprehensive development of children and parents' perceptions. It would be conducive to implement education projects for parents and legal guardians that promote an adequate child stimulation at home.

Key words: *sedentary behavior, child development, public health, technology, screen time.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.340>

To cite: García SV, Dias de Carvalho T. Screen use among toddlers and preschool children. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):340-345.

INTRODUCTION

It is common to see young children, even infants, watching YouTube[®] videos while playing with a mobile phone or tablet. Next to them, you find adults watching another screen or celebrating that these children are smart enough to use them, unaware of or overlooking the effects of exposure to this type of technology at an early age.

These children are known as "digital natives".¹ They are surrounded by electronic devices and their environment introduces screen culture at earlier ages. In this article, screen is defined as any electronic

device that projects images:² TVs, mobile phones, tablets, etc.

However, the decision about whether a child has an electronic device and how and when to use it depends on adults. It may depend on parents' beliefs about the effects of these devices, family factors that may facilitate or hurdle their use, and/or the rules set by adults.

During human development, the first years of life are characterized by great neuroplasticity. During this period, every experience (internal and external) has a major impact on social, cognitive, and emotional development and motor aspects.³ Given exposure to screens from an early age, the concern is the increase of such practice at the expense of physical activity (sedentary lifestyle) and social interaction by talking and being in contact with others, as well as other aspects of children's health (overweight and sleep disturbances).

From a different perspective, there is tension between information and communication technology consumption processes (media consumption: television and other audiovisual means) and the development of affection between children and their families, i.e., consumption versus socialization.

Routines for future life are established during early childhood; parents play an important role in habits related to media. An intensive screen use by parents and legal guardians is associated with a lower level of interaction with children. This may be considered a predictor of

a. Universidad Nacional de La Matanza, Department of Health Sciences, Bachelor's Degree in Kinesiology and Physical Therapy, San Justo, Argentina.

E-mail address:
Sandra V. García:
tosan14.sg@gmail.com

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 9-8-2021
Accepted: 12-9-2021

media consumption habits and of consequences on child development.^{4,5}

In these situations, and given health care providers' concerns regarding the lack of clarity about the advantages, consequences or effects that such early contact with electronic devices may have, it would be convenient to inquire about screen use in infants, toddlers, and preschool children and the effects it may present on their physical, social, emotional, biological, and cultural features. Although there are studies about this topic, they were conducted in industrialized countries, and investigations with a similar approach to this age group in Argentina or Latin America are rare. Therefore, it has become a very important field of research that, given the growing concern worldwide in terms of public health interventions, assists with the follow-up of children by an interdisciplinary team to favor their comprehensive development.

STATE OF THE ART

This section includes, first of all, a brief overview of the characteristics of child development, with emphasis on the relevance of physical activity and relationships in order to understand, secondly, the negative and positive effects of electronic screen use—what is right and wrong. Lastly, we have analyzed parents' perceptions and the significance of such technology in the tension between consumption and socialization.

Child development

Child development is a complex process that entails the combination and interaction among biological, environmental, historical, and social factors.⁶ During the first 1000 days of life, neuroplasticity strengthens and has a positive influence on brain development.⁷ Early age is one of the most important periods for the development of motor, social, and cognitive skills. From a social and cognitive standpoint, it is worth noting that the first socialization process takes place during early childhood: children assimilate cultural codes in their interrelationship with society. They learn to speak without anyone teaching them how to combine words and build phrases, by watching, observing, and analyzing the context in their environment; i.e., they go

through deuterio-learning processes (they learn codes, relationships between words, and grammar rules on their own): gestural, emotional, temporal, and spatial codes, tastes, rhythm, beat, and intonation.⁸ To incorporate such codes, children need to be able to communicate with others effectively. In this regard, child development takes on a social nature because the development of a child's psychological and emotional skills will depend on the encounter with other individuals and culture.⁹

Based on neurodevelopment, Bobath¹⁰ considers that a child's normal physical, mental, emotional, and social development depends on their ability to move around. In the womb, fetuses move their limbs pushing on the tummy walls or their own body and, in turn, they receive tactile and proprioceptive feedback. This way, they start developing their body perception, which continues after birth. It is true that motor development has an impact on every aspect of child behavior. Actually, since birth until language acquisition, children go through a period of major mental development, which is conquered by movements and perceptions, what Piaget¹¹ called sensorimotor assimilation of the outside world, a period that lasts until 18 months or 2 years old. During this period, exploration with their hands and movement are necessary, together with social interaction with adult models, to develop their cognitive, language, motor, social, and emotional skills. Due to the immaturity of symbolic thought and attentional skills, infants and toddlers cannot learn about traditional digital media as they do from interactions with their caregivers, and they present difficulties translating such 2-dimensional knowledge (screen) into their actual, 3-dimensional life experience.^{3,12}

According to physical development, the World Health Organization (WHO)¹³ reports that physical activity in children under 5 years of age is favorably associated with bone and skeletal health and the development of cognitive and motor skills, in addition to improving cardiometabolic health. It is acknowledged that an excessive sedentary behavior may be detrimental to health. In addition, it is worth mentioning that early movement quality or accuracy are important because they serve as

the basis for future movements.¹⁴ Christine Tardieu¹⁵ also mentions that while toddlers learn to stand up and walk, their skeleton straightens gradually and changes notably. Therefore, an upright posture and gait guide osteoarticular development. Although genetic baggage is present, skeletal development is also influenced by nutritional intake and functional impact, i.e., the history of skeletal use.

Accordingly, any limitation in children's ability to move actively or explore their body and their surroundings may cause a delay in the deployment of their perceptive skills and interfere with the development of language and thought. From this perspective, the influence of stimulation provided by parents and guardians at home is very relevant. Motor skills are favored by a higher mother and child interaction, with sufficient space to move freely and age-appropriate toys. Likewise, environmental stimuli, or a lack thereof, are determinants in brain development from an early age.¹⁶

On what is right and wrong

It is yet unclear how the generalized use of screens affects development.^{3,17} The psychological and physical mechanisms that may cause such effects are also not known for sure.¹⁷ In spite of this, studies based on populations of toddlers and preschool children have shown associations between excessive screen time and delays in cognitive, linguistic, psychological, and social skills, in addition to an increase in behavioral problems.¹⁸⁻²¹ On the other side, it has been demonstrated that playing with traditional toys is associated with the acquisition of a higher number of words and a better quality of language compared to screen use. In addition, role-playing promotes self-regulation because, by pretending, adjusting to roles, and helping in an imaginary context, children improve their ability to reason in hypothetical situations.²²

Moreover, an intensive screen use during this stage of life is associated with small but significant increases in body mass index (BMI), which may account for the risk of obesity among children and set the basis for overweight later in childhood.^{12,19}

In relation to sleep, longer exposure and/or the presence of a TV, computer, or mobile device in

the bedroom in the first years of childhood have been associated with fewer minutes of sleep per night. Even babies exposed to digital screens in the afternoon have shown a significantly shorter nighttime sleep than those without exposure during the afternoon.^{3,12,20} Exposure to light (especially blue light) and screen activities before bedtime affect melatonin levels and may delay or alter sleep; in addition, said exposure may affect academic performance and behavior. A study in preschoolers confirmed that outdoor play is associated with fewer nocturnal awakenings.¹⁹

In relation to motor development, evidence from several countries indicates a high prevalence of delay, approximately 15% for gross motor skills and up to 32% for fine motor skills, due to poor adherence to the WHO global guidelines for 24-hour movement behaviors in the early years.²³ These guidelines recommend against sedentary screen time until 2 years old, and as of 2 years old and among 3- and 4-year-old children, passive time with a screen should not exceed 1 hour. They even suggest replacing sedentary screen time with moderate or vigorous physical activity, which is beneficial for health.¹³

At present, due to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, the American Academy of Pediatrics (AAP) has complemented screen time limiting guidelines based on the Three C's: child, content, and context. In the context of the pandemic, the AAP considers that, most possibly, screen time may be longer than usual; therefore, it is important to prioritize content quality, establish guidelines for screen use, interact with children during their screen time, and refrain from offering screens as a reward.²⁴

From a different perspective, the French Academy of Sciences considers that, as of 4 years old, computers and gaming consoles may serve as a family game and accompanied learning support, although occasionally. It is believed that, at this age, playing video games alone may turn into a stereotypical and compulsive activity, leading children to take refuge in the world of screens to run away from the real world. Before 6 years old, exposure to screens may bring more risks than advantages. Likewise, well-designed programming may improve cognitive, cultural, and social performance between 3 and 5 years old. Unfortunately, there is no evidence

of the effectiveness of most apps classified as educational; they are aimed at memorizing academic skills, but are not based on established study plans and are supported by few or no contributions from specialists in development or teaching.¹⁹

In relation to e-books, they usually include interactive tools that reduce children's content comprehension or the interactions resulting from text-related dialogs due to distracting factors, such as visual effects.¹² It is important for parents to be aware that higher-level thinking skills and executive functions essential for academic success, such as task persistence, impulse control, emotional regulation, and creative, flexible thinking, are better taught and learned through social, not digital play, as well as through an adequate interaction between parents and children.²²

In this regard, in terms of positive and negative effects, it is recommended that parents help children develop good media consumption habits from an early age. The use of screens should be avoided in children younger than 18 months, except for video chatting.¹² Children younger than 2 years old learn and grow up when exploring the physical world around them^{3,12} and assimilate experiences and knowledge better when they interact and play with their peers and/or adults.^{3,12,25} Parents of children aged 18-24 months who want to start using digital media should choose high-quality programming and apps and avoid living children alone, with a continued interaction for a better learning.^{12,25} In children older than 2 years, screen time should be limited to 1 hour a day of high-quality programming.¹² Most studies agree on the need to have adult accompaniment during the process of using screens, selecting content and limiting exposure,^{3,5,20,25} in addition to other activities that are healthy for both mind and body (reading, learning, speaking, and playing together).¹²

Parents' perceptions: between consumption and socialization

By now, it is worth asking ourselves, like Carrasco Rivas did,²⁶ whether a mobile phone is a neutral technical object that meets different needs and interests or its use has become a

social construct that turns users into dependent individuals controlled by such technology. Whether the use children make of these devices is consistent with parents' expectations and whether family relations are transformed due to such use are still matters of discussion. In the domestic setting, technology use is related to an interest in affectionate and caring relationships whereas, in the market, it is related to the transformation of human needs into consumption products. The clash between these spaces compromises contested social interests: on the one side, family expectations regarding child care, education, and communication; on the other side, the prevailing interests offered by the market and media consumption.²⁶

In this regard, the AAP¹² indicates that the electronic media industry considers children aged 0 to 2 years and their parents as key consumer groups. Videos, music, and TV shows have been designed for them, as well as targeted at them, to encourage their consumption. Most children, even those living in low income households,²⁵ are increasingly using digital technology on a daily basis and are the targets of intense marketing.

According to the conclusions of a study,⁴ it is concerning that the parents of these children have a low perception of the consequences that device use at such an early age may have on their development: almost 80% of them considers that their use from an early age causes no harm at all. Another study⁵ reports that, although parents do monitor the contents to which their children are exposed, 4 out of 5 parents fail to activate parental controls, leaving their children at risk of accessing inappropriate content.

These parents find great comfort in allowing their children to use screens because it facilitates their care while they have to do other tasks or have to be in public or restricted areas^{3,4} (waiting rooms, cars). On other occasions, these devices are used as a system of reward and punishment.³ In addition, adults who are responsible for regulating children's screen activities are required to meet the demands that emerge from the device themselves, either because of their work or the market with its social media mass bombardment; this results in new tensions and a damaged relationship with their children.

FINAL CONSIDERATIONS

This article described various issues to be considered. First of all, as stated above, it is not a matter of considering screens good or bad by themselves, but rather their use, how and why parents introduce their children into a technological culture from a very early age, and how they protect them from potentially harmful effects. Although there are no conclusive studies, it is known that physical activity and ongoing interaction with adults are very important for an adequate development; based on this, we may infer the consequences of a sedentary behavior resulting from hours of screen use and an inadequate family interaction. In addition, the consequences of an early screen use may be more relevant for some age groups than others. Therefore, it is important for future studies to carry out a stratification analysis based on children's age, history, and the context to which each group belongs.

Knowing about this issue allows pediatric health care providers to offer their opinion about excessive screen use during child development to the families with whom they work, as well as to the communities where they work. It would be favorable to implement parent education programs to promote child stimulation at home in order to facilitate their development, focused on the need for bonding, communication between children and their family, and gross and fine motor activities. At the time these habits are acquired, parents play an important role; consequently, it would be advisable for pediatric health care providers to accompany them during this process. ■

REFERENCES

1. Prensky M. Nativos e Inmigrantes Digitales: adaptación al castellano del texto original □ Digital Natives, Digital Immigrants □. *Cuadernos SEK 2.0*. 2010. [Accessed on: December 16th, 2021]. Available at: [https://www.marcprensky.com/writing/Prensky-NATIVOS%20E%20INMIGRANTES%20DIGITALES%20\(SEK\).pdf](https://www.marcprensky.com/writing/Prensky-NATIVOS%20E%20INMIGRANTES%20DIGITALES%20(SEK).pdf)
2. Real Academia Española. Pantalla. In *Diccionario de la lengua española*. Madrid: RAE; 2021. [Accessed on: December 16th, 2021]. Available at: <https://dle.rae.es/pantalla?m=form>
3. Waisman I, Hidalgo E, Rossi ML. Uso de pantallas en niños pequeños en una ciudad de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(2):e186-95.
4. García Ortiz Y, Machado Álvarez C, Cruz Martín O, Mejías León M. et al. Utilidad y riesgo en el consumo de nuevas tecnologías en edad temprana, desde la perspectiva de los padres. *Rev Hum Méd*. 2015; 15(1):88-106.
5. Kostyrka - Allchorne K, Cooper NR, Simpson A. Touchscreen generation: children's current media use, parental supervision methods and attitudes towards contemporary media. *Acta Paediatr*. 2017; 106(4):654-62.
6. Argentina. Ministerio de Salud. Desarrollo infantil. Primer año de vida I: marco teórico. [Accessed on: September 5th, 2021]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/desarrollo-infantil-primer-ano-de-vida-marco-teorico>
7. Berman Parks I, Ortiz Ramírez OE, Pineda Bahena LG, Richheimer Wohlmuth R. Los primeros mil días de vida. Una mirada rápida. *An Med (Mex)*. 2016; 61(4):313-8.
8. Margulis, M. La noción de cultura. In: *Sociología de la cultura: conceptos y problemas*. Buenos Aires: Biblos; 2009.P.37-8.
9. Agranatti M, Morici S. El Pediatra en su encuentro con el vínculo temprano. In: Boggiano E. *Manual para la supervisión de la salud de niños, niñas y adolescentes*. Buenos Aires: FUNDASAP; 2010.P.515-8.
10. Bobath K. Introducción. In: Bobath K. *Base neurofisiológica para el tratamiento de la parálisis cerebral*. 2.^a ed. Buenos Aires: Panamericana; 1982.P.13-6.
11. Piaget J. El desarrollo mental del niño. In: Piaget J. *Seis estudios de psicología*. 6.^a ed. Buenos Aires: Ariel; 1988.P.19-30.
12. Council On Communications and Media. Media and Young Minds. *Pediatrics*. 2016; 138(5):e20162591.
13. Organización Mundial de la Salud. Directrices sobre la actividad física, el comportamiento sedentario y el sueño para menores de 5 años. Washington, D.C.: OPS; 2019. [Accessed on: December 16th, 2021]. Available at: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51805>
14. Bly L. *Componentes del Desarrollo Motor Típico y Atípico*. California: Neuro-Developmental Treatment Association, INC; 2011.
15. Tardieu Ch. Development of the Human Hind Limb and its Importance for the Evolution of Bipedalism. *Evol Anthropol*. 2010; 19(5):174-86.
16. Osorio E, Torres-Sánchez L, Hernández M, López-Carrillo L, Schnaas L. Estimulación en el hogar y desarrollo motor en niños mexicanos de 36 meses. *Salud Pública Mex*. 2010; 52(1):14-22.
17. Meyer DE. From savannas to blue-phase LCD screens: Prospects and perils for child development in the Post-Modern Digital Information Age. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115(40):9845-50.
18. Chandra M, Jalaludin B, Woolfenden S, Descallar J, et al. Screen time of infants in Sydney, Australia: a birth cohort study. *BMJ Open*. 2016; 6(10):e012342.
19. Cerisola A. Impacto negativo de los medios tecnológicos en el neurodesarrollo infantil. *Pediatr Panamá*. 2017;46(2): 126-31.
20. Li C, Cheng G, Sha T, Cheng W, Yan Y. The Relationships between Screen Use and Health Indicators among Infants, Toddlers, and Preschoolers: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(19):7324.
21. Gavoto L. Asociación entre el tiempo de exposición a pantallas y rendimiento en una prueba de tamizaje de desarrollo infantil. *Evid Actual Pract Ambul*. 2020; 23(1):e002025.
22. Yogman M, Garner A, Hutchinson J, Hirsh-Pasekat K, et al. The Power of Play: A Pediatric Role in Enhancing Development in Young Children. *Pediatrics*. 2018;

- 142(3);e20182058.
23. SUNRISE. International Study of 24-hour Movement Behaviours in the Early Years. [Accessed on: September 5th, 2021]. Available at: <https://sunrise-study.com/about/>
 24. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo, Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación. Uso de Pantallas en tiempos del Coronavirus. Sociedad Argentina de Pediatría; 2020. [Accessed on: September 5th, 2021]. Available at: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_uso-pantallas-epoca-covid_1589324474.pdf
 25. Kabali HK, Irigoyen MM, Nunez-Davis R, Budacki JG, et al. Exposure and use of mobile media devices by young children. *Pediatrics*. 2015; 136(6):1044-51.
 26. Carrasco Rivas F, Droguett Vocar R, Huaiquil Cantergiani D, Navarrete Turrieta A, et al. El uso de dispositivos móviles por niños: Entre el consumo y el cuidado familiar. *Cult Hombre Soc*. 2017; 27(1):108-37.

Trastornos funcionales gastrointestinales. Cómo tratar sin medicar

Functional gastrointestinal disorders. How to manage them without medication

María del C. Toca^a , Silvoina Balbarrey^b , Cinthia Bastianelli^c ,
Luciana Guzmán^d , Karina Leta^e 

- Consultorios Médicos Pediátricos, Ramos Mejía, Argentina.
- Consultorios del Instituto del Niño y de IPAM, Rosario, Argentina.
- Hospital Público Materno Infantil, Salta, Argentina.
- Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
María del C. Toca:
mtoca@intramed.net

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Nutricia Bagó facilitó el sitio virtual para la realización de reuniones y realizó, a pedido de los autores, tablas y figuras para el manuscrito. El manuscrito fue escrito por los autores, sin tener Nutricia Bagó control editorial alguno con respecto al resultado final. Ninguno de los autores mantiene relación comercial con Nutricia Bagó. Su única relación con Nutricia Bagó fue haber participado de conferencias en simposios organizados por la empresa, de la misma forma que lo han hecho para otras empresas.

Recibido: 27-9-2021
Aceptado: 18-1-2022

RESUMEN

Los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI) se caracterizan por síntomas atribuibles al tracto gastrointestinal que no pueden ser explicados por anomalías estructurales ni bioquímicas. Durante el primer año de vida, pueden generar mucho malestar en el lactante y preocupación en sus padres. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos que expertos han determinado y en una historia clínica y un examen físico completo que descartan causas orgánicas. El objetivo de esta actualización es presentar estrategias para el manejo de los TFGI más frecuentes durante el primer año de vida: cólicos, regurgitaciones, disquecia y estreñimiento, bajo la visión de los nuevos conocimientos fisiopatológicos, que eviten los estudios y medicaciones innecesarias.

Palabras clave: *regurgitación gástrica, cólico, estreñimiento, disquecia, lactante.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.346>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.346>

Cómo citar: Toca MC, Balbarrey S, Bastianelli C, Guzmán L, Leta K. Trastornos funcionales gastrointestinales. Cómo tratar sin medicar. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):346-353.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI) o desórdenes de la interacción intestino-cerebro se caracterizan por síntomas gastrointestinales (GI) crónicos o recurrentes que no pueden explicarse por anomalías estructurales o bioquímicas.¹ Se llaman funcionales porque los síntomas no son causados por alteraciones orgánicas.²

Los lactantes, durante el primer año de vida, pueden presentar trastornos

funcionales tales como regurgitación, rumiación, vómitos, cólicos, diarrea y estreñimiento,¹ sin que se altere su desarrollo ponderal ni madurativo. Las manifestaciones clínicas son transitorias y de resolución espontánea, que se logra gracias al proceso de maduración y adaptación posnatal de la interacción intestino-cerebro.

La prevalencia de TFGI es muy variable según los diferentes estudios publicados debido a los distintos diseños, poblaciones y definición de síntomas utilizados. Los expertos coinciden en que la prevalencia probable es del 30 % para la regurgitación, del 20 % para los cólicos y del 15 % para el estreñimiento,³⁻⁵ y afirman que, desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, aproximadamente uno de cada dos niños desarrolla un TFGI.

Dada la ausencia de biomarcadores o pruebas específicas, el diagnóstico se basa en criterios clínicos que expertos han definido en diversas reuniones realizadas en Roma, la última en el año 2016: Criterios Roma IV¹ (*Tabla 1*).

El objetivo de esta actualización es brindar herramientas para el mejor manejo de TFGI del primer año de vida. Gastroenterólogos pediatras realizaron una revisión de la literatura de los últimos 5 años sobre cólicos, regurgitación y estreñimiento, TFGI más frecuentes en el lactante menor de un año, con el fin de presentar los avances en el conocimiento fisiopatológico, los últimos criterios diagnósticos y recomendaciones de manejo.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos no son completamente conocidos; sin embargo, el modelo biopsicosocial (factores genéticos, culturales, ambientales y psicosociales) aporta probables causas como las alteraciones de la motilidad GI, de la microbiota intestinal (MI) y del eje intestino-cerebro, asociadas a procesos de inflamación de bajo grado e hipersensibilidad visceral. En esta etapa de la vida, los aspectos psicosociales del entorno, la familia y el núcleo de crianza constituyen un factor fundamental. Los cuidadores desempeñan un papel vital en transmitir su percepción del nivel de malestar de su niño. Sin embargo, actualmente no hay forma de medir el dolor en el relato de sus cuidadores ni distinguir los comportamientos infantiles que subyacen a las percepciones de los mismos.¹

Por otra parte, existe una relación directa entre los factores tempranos y psicosociales de la vida de un individuo y su influencia en el funcionamiento fisiológico GI y en la interacción intestino-cerebro, los cuales en conjunto determinan la presentación clínica de los TFGI desde el primer año de vida hasta la adultez.⁶⁻⁹

La microbiota intestinal (MI) cumple un rol crucial integrando el eje intestino-cerebro, sistema nervioso central y sistema nervioso entérico (SNC y SNE, respectivamente). En niños con TFGI se describen modificaciones de la MI, llamadas disbiosis. Varias líneas de evidencia indican que la MI puede estar involucrada en la patogénesis y fisiopatología de los TFGI, a través de su capacidad metabólica en la luz intestinal y de la potencial interacción con el huésped, vía mecanismos inmunitarios.^{1,7-9}

El aumento de la permeabilidad intestinal, la disbiosis y las alteraciones de la función inmune de la mucosa intestinal causan un aumento del acceso de antígenos a la submucosa, asociado a la activación de los mastocitos, y un aumento de la liberación de citocinas inflamatorias. Esto altera los receptores de sensibilidad de la mucosa y plexos mientéricos con la consecuente hipersensibilidad visceral.^{1,6-9}

El desarrollo nociceptivo también adquiere relevancia, puesto que estudios en humanos y animales demostraron que estímulos dolorosos son identificados por el cerebro a las 24 semanas de gestación. Los recién nacidos de pretérmino y de término presentan bajo umbral al dolor, que va aumentando con la edad, y como resultado de ello, pueden responder de igual forma al cambio de un pañal como a un procedimiento invasivo.

Además, les falta el control de inhibición, llave elemental para modular la experiencia de dolor y, por lo tanto, carecen de la capacidad de poner la experiencia del dolor en perspectiva. Se ha demostrado que los recién nacidos no solo son capaces de procesar el dolor a nivel cortical, sino que pueden experimentar estímulos dolorosos de manera diferente y más intensa, con una respuesta inmediata, generando respuestas fisiológicas con producción de cortisol, y hormonas de estrés, y distintas respuestas de comportamiento como específicas expresiones faciales y patrones de movimientos.^{1,7,8}

Otra importante consideración merece el efecto a largo plazo que produce el dolor sufrido en etapas tempranas de la vida, y su consecuente relación con el desarrollo de la percepción alterada del dolor, ya que estos niños estarían predispuestos a la hiperalgesia visceral, como ocurre particularmente en relación con el dolor abdominal funcional.^{1,7,8}

CÓLICO DEL LACTANTE

Los trastornos digestivos funcionales del lactante tienen en común algunos signos y síntomas, entre ellos la irritabilidad, frecuentemente acompañada por llanto, en ocasiones inconsolable. ¿Cuál es su origen?, ¿es hambre?, ¿es dolor?, ¿son gases? ¿es una enfermedad que desconocemos? Las respuestas a estas preguntas son las que buscan los padres, como motivo principal en la consulta pediátrica.^{2,6,10,11} La primera causa probable es el cólico, generador de llanto, que suele presentarse con mayor intensidad entre la 5ª y la 6ª semana de vida para luego disminuir gradualmente hacia la semana 12, hasta desaparecer de manera espontánea.¹² Suele ocurrir en horas de la tarde-noche, comienza y termina bruscamente, sin motivo aparente. Aún se desconocen las razones por las que aparece esta problemática. Se asocian causas ambientales, familiares, del SNC, del tracto GI y de la MI.^{1,2,6,9}

Los aspectos psicosociales son muy importantes en la cascada de eventos que aparecen en el lactante que llora. Algunos autores proponen cierto desorden en la relación entre el recién nacido y el ambiente. La ansiedad de los padres, la depresión posparto y la inseguridad parental podrían explicar su aparición.^{1,2,9,11}

La gran angustia familiar explica la participación de otros actores (familiares, amigos, redes sociales) que, en un intento por ayudar, ponen en duda la producción láctea de

la madre, lo que lleva a la utilización de fórmulas innecesarias que atentan contra el mantenimiento de la lactancia materna. Otras veces se genera la sobrealimentación, que da lugar a vómitos y le agrega mayor dramatismo a esta situación. Peor es el escenario cuando, ante los vómitos ya instalados, se sugiere el uso de medicamentos que, lejos de generar un beneficio, atentan contra la MI.^{2,10,11}

Otros factores involucrados son la inmadurez del SNC, del SNE y del tracto GI, en esta etapa inicial de colonización de la MI y del desarrollo del sistema inmunitario intestinal.¹⁰ Recientes estudios muestran que lactantes con cólicos alimentados con leche materna o fórmula tienen una MI diferente (disbiosis), con disminución de estabilidad y diversidad.^{9,13,14}

La evaluación del pediatra resulta fundamental, ya que el diagnóstico es clínico. Las causas orgánicas se describen solo en el 5 % de los lactantes con cólicos.^{9,14} (Tablas 1 y 2).

El reflujo gastroesofágico (RGE) en esta etapa de la vida no es causa de dolor y llanto. Los niños con alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) pueden presentar irritabilidad, llanto y cólicos, pero en general hay otros síntomas asociados, y su diagnóstico requiere la prueba de reto confirmatoria.²

PAUTAS DE TRATAMIENTO

Ya que el 95 % son lactantes sanos, ¿qué conducta debemos tomar? ¿Cómo contener a la familia?

Educación: lo más importante es ser empáticos, apoyar y permitir el desahogo de los padres, dándoles confianza y seguridad.^{1,2,4,9}

La consulta nos permitirá:

1. Evaluar el vínculo entre los padres y con el bebé, y detectar conductas de riesgo.^{15,16}
2. Fomentar la lactancia materna, evaluar y mejorar la técnica de succión.
3. Favorecer una alimentación saludable,

TABLA 1. Criterios Roma IV: criterios clínicos para el diagnóstico de trastornos gastrointestinales

Cólico infantil

Lactante que presenta síntomas que comienzan y terminan dentro de los primeros 5 meses de edad. Períodos recurrentes y prolongados de llanto, molestia e irritabilidad, reportados por sus cuidadores. Llanto durante 3 o más horas por día, 3 o más días en los últimos 7 días. Episodios que ocurren sin causa obvia y no pueden prevenirse, ni los cuidadores pueden resolverlos. No evidencia de falla de crecimiento, fiebre o enfermedad.

Regurgitaciones, reflujo gastroesofágico fisiológico

Lactante de 3 semanas a 12 meses de edad en estado saludable con 2 regurgitaciones o más veces al día durante más de 3 semanas. Sin arcadas, hematemesis, aspiración, apnea, retraso del crecimiento, dificultades para alimentarse o tragar ni postura anormal.

Estreñimiento funcional




Lactantes menores de 4 años que presenten durante un mes al menos 2 de los siguientes síntomas o signos: dos o menos evacuaciones por semana; historia de retención excesiva de materia fecal, de evacuación dolorosa y con materia fecal dura y de gran diámetro; presencia de grandes masas fecales en recto.

Disquecia

Lactante menor de 9 meses de edad con, por lo menos, 10 minutos de esfuerzo y llanto antes de evacuar o de no poder evacuar heces blandas. Sin otros problemas de salud.

Fuente: elaboración propia.

TABLA 2. Signos de alarma en el lactante con cólicos, irritabilidad y llanto

	GENERALES	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso. Fiebre. Irritabilidad excesiva y dolor.
	NEUROLÓGICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso madurativo. Hipotonía o hipertonia muscular.
	GASTROINTESTINALES	<ul style="list-style-type: none"> • Vómitos con mal progreso de peso. • Posición de Sandifer. Sangrado GL. • Diarrea y distensión abdominal

GI: gastrointestinal.

Fuente: elaboración propia.

descanso y buena hidratación de la madre.

4. Reforzar la importancia de evitar la sobrealimentación y la sobrestimulación.^{1,2,4,6}

Manejo nutricional: debe transmitirse la importancia de mantener la lactancia materna. La leche materna (LM) contiene oligosacáridos (prebióticos) y bacterias saludables (probióticos) que favorecen el desarrollo de una MI y una adecuada maduración GI. Cuando el bebé progresa bien de peso, se debe desalentar el uso de fórmulas lácteas.^{4,15-17} De ser necesaria la complementación, el uso de fórmulas sin lactosa no es adecuado. El papel de la lactosa en la producción de cólicos está cuestionado y no ha sido demostrado.⁶

Hay estudios que muestran beneficios con fórmulas constituidas por hidrolizado parcial de proteínas con reducción de lactosa, con beta palmitato y prebióticos y/o probióticos.^{18,19}

Tratamiento medicamentoso: no hay evidencia científica de que la intervención farmacológica (simeticona, inhibidores de bomba de protones y hierbas medicinales, entre otros) sea de utilidad.^{1,20}

En niños con llanto inconsolable que no mejora con pautas anteriores, existe otra opción: el uso de probióticos. El *Lactobacillus reuteri* es el probiótico que demostró ser más efectivo.^{21,22} Si bien existen evidencias científicas que muestran su utilidad especialmente en lactantes que reciben LM exclusiva, se necesitan más estudios longitudinales y exhaustivos para determinar su precisa indicación.¹

REGURGITACIONES Y REFLUJO GASTROESOFÁGICO FISIOLÓGICO

El reflujo gastroesofágico (RGE) es el movimiento involuntario retrógrado de contenido gástrico. Cuando es lo suficientemente alto, se llama regurgitación, que puede llegar al esófago, a la boca y/o la nariz. Es común en los bebés sanos. El pico de mayor incidencia es entre los 2 y 4 meses de vida. Desaparece de forma espontánea entre los 6 y 12 meses de edad.^{9,23}





El niño sano que regurgita se conoce como “regurgitador o vomitador feliz”. En los primeros meses, hay factores anatómicos que lo predisponen (aerofagia frecuente, baja presión del esfínter esofágico inferior [EEI], capacidad gástrica limitada, incoordinación motora del aparato digestivo en los primeros meses de vida), pero la mala técnica alimentaria y la sobrealimentación son los desencadenantes más frecuentes.^{1,24,25}

El interrogatorio aporta datos que facilitan eliminar las causas orgánicas (Tabla 3).²

Cuando la regurgitación gástrica genera complicaciones con daño o inflamación (esofagitis, apnea, enfermedad reactiva de las vías respiratorias, aspiración pulmonar, dificultades para alimentarse y tragar o retraso del crecimiento) y tiene signos de alarma, se llama enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).^{23,25}

El reconocimiento de la regurgitación funcional, basado en criterios clínicos, evita visitas médicas, estudios y terapias innecesarias^{1,24,25} (Tabla 1).

TABLA 3. Signos de alarma en el lactante con vómitos

	GENERALES	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso; fiebre; letargo; irritabilidad excesiva o dolor.
	NEUROLÓGICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Fontanela abultada; incremento rápido de perímetro cefálico; convulsiones; macro o microcefalia; retraso madurativo.
	GASTROINTESTINALES	<ul style="list-style-type: none"> • Vómitos biliosos o abundantes y persistentes, con mal progreso de peso. • Inicio antes de los 15 días de vida o después de los 6 meses o persistentes después de los 18 meses de edad. • Vómitos o náuseas o ahogos durante la alimentación. • Posición de Sandifer; hematemesis; diarrea; sangrado rectal; distensión abdominal.
	RESPIRATORIOS	<ul style="list-style-type: none"> • Sueño entrecortado, con tos seca. Cuadros respiratorios, broncoespasmo. Disfonía.

Fuente: elaboración propia.

Pautas de tratamiento

Educación: es muy importante dar a los padres información sobre la historia natural de la regurgitación y los signos de alarma. Se debe dejar en claro que el RGE es fisiológico y se resuelve espontáneamente cerca del año de edad.²

La posición erguida o lateral izquierda en el período posprandial inmediato puede disminuir el síntoma. Se contraindica la posición prona por el aumento del riesgo de muerte súbita del lactante.^{26,27}

Se recomienda NO exponer al lactante al humo del tabaco: la nicotina disminuye la presión del esfínter esofágico inferior y aumenta las regurgitaciones y el RGE.^{1,2,26}

Manejo nutricional: la LM constituye la mejor opción en el manejo de niños con RGE, ya que mejora el vaciamiento gástrico y contiene factores que favorecen una adecuada maduración del sistema GI, por lo cual la LM nunca debe suspenderse. Es importante corregir la frecuencia y el volumen de las tomas, y recomendar una técnica de lactancia adecuada.^{2,11,20}

En caso de niños alimentados con fórmulas, se debe aconsejar la preparación correcta y explicar el impacto que la sobrealimentación puede generar. La administración de una fórmula espesada o "antirregurgitación" puede considerarse en casos con síntomas persistentes y angustiantes. Los estudios han demostrado que reduce el número de episodios de reflujo NO ácidos (pH > 4) y disminuye la altura que alcanza el reflujo en el esófago.^{2,11,27}

Las fórmulas antirregurgitación tienen espesantes como harina de semilla de algarroba, almidón de maíz, papa o arroz. La harina de semilla de algarroba no es hidrolizada por amilasas salivares y mantiene su efecto en el estómago, no tiene valor nutricional, no aumenta las calorías y tiene efecto de fibra, lo que evita el estreñimiento de otros espesantes. No se recomienda el uso de espesantes caseros, porque pueden generar aumento de la osmolaridad y así empeorar el vaciamiento gástrico y el síntoma.^{6,11,27}

Las fórmulas extensivamente hidrolizadas únicamente se utilizarán en caso de lactantes que no respondan al tratamiento y se sospeche APLV por la presencia de otros síntomas.^{11,23}

Tratamiento medicamentoso: Los fármacos utilizados para la enfermedad por reflujo no están indicadas para el tratamiento del reflujo fisiológico funcional. Además, pueden tener efectos adversos.

Los inhibidores de bomba de protones (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol) pueden presentar efectos adversos en un 35 % de los tratamientos, con diarrea o estreñimiento, cefalea, dolor abdominal, fiebre e infecciones leves a graves, sobre todo neumonías y osteoporosis.

Los antagonistas de los receptores de H₂ (famotidina, cimetidina) pueden presentar efectos leves, pero con una frecuencia del 1-19 %.

Con los procinéticos (metoclopramida, domperidona, eritromicina y cisapride), los efectos están relacionados con el pasaje de la barrera hematoencefálica o alteraciones electrocardiográficas como la prolongación del intervalo QT.^{15,21,28}

A menudo hay una presión intensa por parte de las familias para comenzar terapias antirreflujo o realizar pruebas de diagnóstico debido a la percepción de gravedad de los síntomas; pero en ausencia de signos de alarma, las pruebas de diagnóstico y/o terapias supresoras de ácido NO son necesarias.^{20,24,28}

ESTREÑIMIENTO CRÓNICO FUNCIONAL Y DISQUECIA

El estreñimiento funcional se define, a menudo, como el resultado de intentos repetitivos de retención voluntaria de heces por parte del niño, que trata de evitar una sensación displacentera de defecación, generalmente por miedo a la evacuación. El diagnóstico de funcional se basa en criterios clínicos^{1,16} (Tabla 1).

Es importante diferenciar el estreñimiento funcional de la disquecia del lactante,¹⁰ esta última se define como una incoordinación de la dinámica de la defecación, entre la presión intraabdominal y la relajación del piso pélvico. Es un trastorno funcional, transitorio y benigno, que ocurre en lactantes menores de 9 meses, que suele comenzar en los primeros meses de vida. Se caracteriza por la falta de evacuación durante varios días, episodios de llanto intenso y enrojecimiento de la cara ante los reiterados intentos por evacuar, con pujos que duran unos minutos y cesan al eliminar las deposiciones que serán pastosas o líquidas, no aumentadas de consistencia. Este trastorno es autolimitado y no requiere tratamiento médico ni estudios diagnósticos.¹

En la fisiopatología del estreñimiento funcional, se encuentran involucrados dos grandes aspectos, que a su vez están interrelacionados:^{1,6,29-31}

- **Mecanismo del dolor:** asociado a la mayoría

de los TFGI, en el que el neurodesarrollo de la nocicepción y otros factores determinantes impactan en la magnitud de esta experiencia. El dolor se relaciona con alguna experiencia previa con eliminación de heces grandes y aumentadas de consistencia, y/o a una lesión anal.^{30,31}

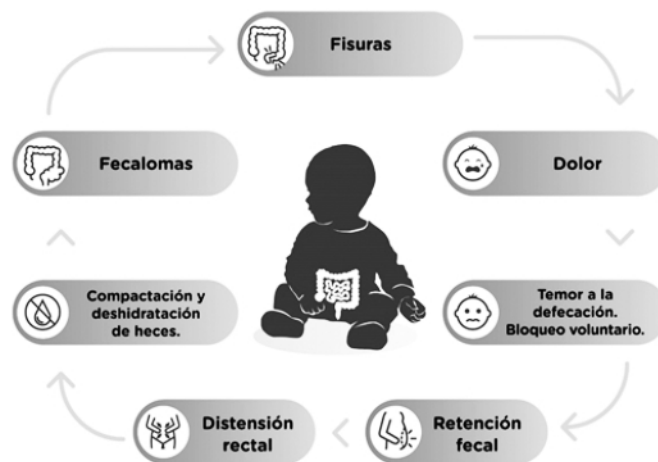
- **Círculo de retención fecal:** el dolor al evacuar juega un papel determinante para la conducta condicionada del lactante, y la necesidad de evitarlo aparece con el mecanismo de defecación versus el deseo de impedirlo. La conducta retentiva lleva a un incremento de la absorción de agua por parte del colon, lo que genera mayor consistencia en las heces, acomodación de la pared rectal al contenido y desaparición de la urgencia evacuatoria con la alteración de la mecánica^{11,30,31} (Figura 1).

Los factores desencadenantes más frecuentes del estreñimiento funcional son los siguientes:

- El destete y la incorporación de una fórmula con contenido de ácido palmítico en posición alfa (pobremente absorbido e hidrolizado por la lipasa pancreática) pueden producir jabones cálcicos y endurecer las heces.
- Hábitos dietéticos pobres en fibras y en ingesta de agua.
- Dolor por lesiones anales y perianales previas.
- Medicaciones crónicas como antitusígenos, derivados opioides, atropina.^{6,11,20,21}

Para realizar un diagnóstico correcto, como en todo TFGI, la anamnesis y el examen físico completo son los pilares.^{2,6,11,20,29,31} La escala de Bristol resulta de ayuda para identificar las características de las deposiciones³² (Tablas 4 y 5).

FIGURA 1. Ciclo de retención fecal



Modificado de: Bautista Casanovas A, Espin Jaime B. Introducción. En: Espin Jaime B (coord.). Guía de Estreñimiento en el Niño. Madrid: Argón; 2015:1-5.

TABLA 4. Signos de alarma en la anamnesis en algoritmo diagnóstico de estreñimiento

- Eliminación de meconio después de 24/48 horas.
- Edad de inicio precoz con lactancia materna.
- Mal progreso de peso/talla.
- Diarrea y deposiciones explosivas luego del retardo evacuatorio.
- Dolor y distensión abdominal.
- Proctorragia.
- Tratamientos previos. Fracaso luego de 3 meses.
- Antecedentes familiares de: enf. Hirschprung, alergias alimentarias, celiacía, FQ, anomalías tiroideas y renales.
- Fármacos en forma crónica.
- Conflictos emocionales/abusos.

Fuente: elaboración propia.

FQ: fibrosis quística.

Pautas de tratamiento

El objetivo del tratamiento es básicamente calmar el dolor para que desaparezca el temor a evacuar y así reestablecer un patrón regular de defecación.^{1,2}

Educación: los lactantes con disquecia no requieren ningún tratamiento con laxantes ni estimulación (ni supositorios ni enemas), ya que pueden generar aumento del dolor, o molestias, que empeorarán el cuadro. Focalizar el manejo en tranquilizar a los padres frente al retardo de la evacuación, y explicar que se trata solo de una incoordinación en la defecación.^{1,11}

En lactantes con estreñimiento funcional, aconsejar cómo disminuir la consistencia y el tamaño de heces para reducir el dolor con manejo nutricional o medicamentoso.^{1,11}

Manejo nutricional: continuar con la lactancia materna, que favorece la disminución de la consistencia de las heces. Los lactantes amamantados solo representan el 1 % de los estreñidos.¹¹

En caso de no recibir LM, verificar la forma de preparación de la fórmula y considerar el uso de fórmulas con prebióticos y/o sinbióticos, y con beta palmitato y/o con magnesio en rangos normales.^{2,11,18,19}

Si ya comenzó la alimentación complementaria, verificar la cantidad de fibra en la dieta, aumentar el aporte de líquidos y controlar el volumen de los lácteos para facilitar la aceptación de otros alimentos.^{1,11,30,31}

Tratamiento medicamentoso: mantener sana la piel perianal.

En los niños con impactación fecal o con estreñimiento funcional retentivo con dolor, por heces aumentadas de consistencia y tamaño, se indica la utilización de laxantes osmóticos para hidratar la materia fecal.^{1,2,11,31}

CONCLUSIONES

En niños con TFGI, la preocupación de los padres, que depende de la percepción que ellos tienen de los síntomas y del malestar que demuestra el lactante, motiva la consulta médica y genera un proceso diagnóstico desafiante. Teniendo en cuenta los criterios clínicos diagnósticos establecidos (Roma IV), basados más en la experiencia que en la evidencia, se evitarán estudios y medicaciones innecesarias.

Las guías recomiendan la contención de los padres o cuidadores, a través de la explicación y comprensión fisiopatológica, para reducir su ansiedad y reforzar su empatía y confianza. Adecuar la nutrición del lactante priorizando ante todo el amamantamiento y aconsejar cómo reducir los factores predisponentes son las claves para optimizar el manejo de TFGI en lactantes. ■

REFERENCIAS

1. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate / toddler. *Gastroenterology*. 2016; 150(6):1443-55.e2.
2. Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional gastrointestinal disorders in infancy: impact on the health of the infant and family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019; 22(3):207-16.
3. Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, Vandenplas Y, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in European infants and toddlers. *J Pediatr*. 2020; 221:107-14.
4. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61(5):531-7.
5. Chogle A, Velasco-Benitez C, Chanis R, Mejia M, Saps M. Multicountry cross-sectional study found that functional gastrointestinal disorders such as colic and functional dyschezia were common in South American infants. *Acta Paediatr*. 2018; 107(4):708-13.
6. Toca M, Sosa P, Aprigliano G, Furnes R, et al. Manejo de los trastornos funcionales digestivos más frecuentes en lactantes sanos. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(6): 568-75.
7. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome IV Proces. En: Drossman DA, Kellow J, Chey W,

Tabla 5. Signos de alarma en el examen físico en el algoritmo diagnóstico de estreñimiento

- Dolor a la palpación y/o distensión abdominal.
- Sangrado rectal.
- Masa fecal palpable en abdomen. Ampolla rectal vacía.
- Examen anal y región sacra malformaciones, posición anal, pliegues perianales, eritema, fisuras.
- Examen de la región lumbosacra hoyuelo, mechón de pelo, desviación línea glútea, agenesia sacra.
- Signos clínicos de malabsorción / deterioro del peso y talla, aftas recurrentes.
- Signos clínicos de alergia como eczema atópico, rinitis, broncoespasmos, eritemas.
- Sospecha de síndrome genético o de patología neuromuscular. Alteraciones del tono muscular.
- Retraso madurativo, signos de hipotiroidismo.

- Tack J, et al. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Raleigh, North Carolina: Rome Foundation; 2016. Págs.3-27.
8. Nurko S, Benninga M, Faure C, Hyman P, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders. En: Drossman DA, Kellow J, Chey W, Tack J, et al. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Raleigh, North Carolina: Rome Foundation; 2016. Págs.33-92.
 9. Zeevenhooven J, Koppen I, Benninga M. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017; 20(1):1-13.
 10. Bellaiche M, Oozeer R, Gerardi Temporel G, Faure C, Vandenplas Y. Multiple functional gastrointestinal disorders are frequent in formula-fed infants and decrease their quality of life. *Acta Paediatr.* 2018; 107(7):1276-82.
 11. Salvatore S, Abkari A, Cai W, Catto-Smith A, et al. Review shows that parental reassurance and nutritional advice help to optimise the management of functional gastrointestinal disorders in infants. *Acta Paediatr.* 2018; 107(9):1512-20.
 12. Wolke D, Bilgin A, Samara M. Systematic Review and Meta-Analysis: Fussing and Crying Durations and Prevalence of Colic in Infants. *J Pediatr.* 2017; 185:55-61.
 13. Rhoads JM, Collins J, Fatheree NY, Hashmi SS, et al. Infant Colic Represents Gut Inflammation and Dysbiosis. *J Pediatr.* 2018; 203:55-61.e3.
 14. St James-Roberts I, Garratt R, Powell C, Bamber D, et al. A support package for parents of excessively crying infants: development and feasibility study. *Health Technol Assess.* 2019; 23(56):1-144.
 15. Chouraqui JP, Delmas B, Le Bris M, Bellaiche M, et al. Physicians advice, parental practice and adherence to doctor's advice: an original survey on infant feeding. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1):313.
 16. Baaleman D, Di Lorenzo C, Benninga M, Saps M. The Effects of the Rome IV Criteria on Pediatric Gastrointestinal Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020; 22(5):21.
 17. Vandenplas Y, Benninga M, Broekaert I, Falconer J, et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr.* 2016; 105(3):244-52.
 18. Schmelzle H, Wirth S, Skopnik H, Radke M, et al. Randomized double-blind of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high B palmitic acid level, and nondigestible oligosaccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36(3):343-51.
 19. Savino F, Palumeri E, Castagno E, Cresi F, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60(11):1304-10.
 20. Hinds R, Loveridge N, Lemberg D, Ludwig T, Catto-Smith A. Functional gastrointestinal disorders in infants: Practice, knowledge and needs of Australian pharmacists. *J Paediatr Child Health.* 2019; 56(11):1759-73.
 21. Skonieczna-Zydecka K, Janda K, Kaczmarczyk M, Marlicz W, et al. The effect of probiotics on symptoms, gut microbiota and inflammatory markers in infantile colic: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *J Clin Med.* 2020; 9(4):999.
 22. Gutiérrez-Castrellón P, Indrio F, Bolio-Galvis A, Jiménez-Gutiérrez C, et al. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(51):e9375.
 23. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(3):516-54.
 24. Glanville J, Ludwig T, Lifschitz C, Mahon J, et al. Costs associated with functional gastrointestinal disorders and related signs and symptoms in infants: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2016; 6(8):e011475.
 25. Funderburk A, Nawab U, Abraham S, DiPalma J, et al. Temporal Association Between Reflux-like Behaviors and Gastroesophageal Reflux in Preterm and Term Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(4):556-61.
 26. Lightdale J, Gremse D, Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition American Academy of Pediatrics. Gastroesophageal Reflux: Management Guidance for the Pediatrician. *Pediatrics.* 2013; 131(5):e1684-95.
 27. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics.* 2008; 122(6):e1268-77.
 28. Cohen SH, Bueno de Mesquita M, Mimouni F. Adverse effects reported in the use of gastroesophageal reflux disease treatments in children: a 10 years literature review. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(2):200-8.
 29. García-Zermeño K, Remes-Troche JM. Constipación Crónica. Conceptos actuales desde la fisiopatología hasta el tratamiento. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2021; 51(1):14-28.
 30. Bautista Casanovas A, Espin Jaime B. Introducción. En: Espin Jaime B (coord). Guía de Estreñimiento en el Niño. Madrid: Argón; 2015. Págs.1-5.
 31. Grupo de trabajo de Constipación del Comité Nacional de Gastroenterología Pediátrica. Estreñimiento funcional en pediatría, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(1):S39-47.
 32. Vandenplas Y, Szajewska H, Benninga M, Di Lorenzo C, et al. Development of the Brussels Infant and Toddler Stool Scale ('BITSS'): protocol of the study. *BMJ Open.* 2017; 7(3):e014620.

Functional gastrointestinal disorders. How to manage them without medication

María del C. Toca^a , Silvina Balbarrey^b , Cinthia Bastianelli^c ,
Luciana Guzmán^d , Karina Leta^e 

- Consultorios Médicos Pediátricos, Ramos Mejía, Argentina.
- Outpatient Offices of Instituto del Niño and IPAM, Rosario, Argentina.
- Hospital Público Materno Infantil, Salta, Argentina.
- Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- Hospital de Clínicas José de San Martín, City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:

María del C. Toca:
mtoca@intramed.net

Funding:

None.

Conflict of interest:

Nutricia Bagó provided the online platform to conduct meetings and, at the authors' request, developed tables and figures for the manuscript.

The manuscript was written by the authors; Nutricia Bagó did not interfere with the editorial management or the final article. None of the authors has a business relationship with Nutricia Bagó. Their only relationship with Nutricia-Bagó was their participation in conferences and symposiums organized by the company, as they have done for other companies.

Received: 9-27-2021
Accepted: 1-18-2022

ABSTRACT

Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) are characterized by symptoms attributable to the gastrointestinal tract that cannot be explained by the presence of structural or biochemical abnormalities. During the first year of life, FGIDs can cause great discomfort in infants and concern in their parents. The diagnosis of FGIDs is based on clinical criteria determined by experts and on a comprehensive case-taking process and physical exam to rule out organic causes. The objective of this update is to describe strategies for the management of the most frequent FGIDs during the first year of life: colics, regurgitations, dyschezia, and constipation, in light of new pathophysiological insights, to avoid unnecessary tests and medications.

Key words: gastric regurgitation, colic, constipation, dyschezia, infant.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.346>

To cite: Toca MC, Balbarrey S, Bastianelli C, Guzmán L, Leta K. Functional gastrointestinal disorders. How to manage them without medication. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):346-353.

INTRODUCTION

Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) or disorders of gut-brain interaction are characterized by chronic or recurrent gastrointestinal (GI) symptoms that cannot be explained by structural or biochemical abnormalities.¹ They are called functional because symptoms are not caused by organic alterations.²

During the first year of life, infants may develop functional disorders such as regurgitation, rumination, vomiting, colic, diarrhea, and constipation,¹ without altering their height and weight growth or maturational development. Clinical manifestations are transient and resolve spontaneously; this is achieved thanks to the postnatal maturation and adaptation process of the gut-brain interaction.

The prevalence of FGIDs is highly variable across different published studies due to their various designs, populations, and symptom definitions used. Experts agree that the probable prevalence of regurgitation is 30%; of colic, 20%; and of constipation, 15%,³⁻⁵ and state that, from birth to 6 months old, approximately 1 in 2 infants develops FGIDs.

Given the absence of biomarkers or specific tests, diagnosis is based on clinical criteria that experts have defined at various meetings held in Rome, the last one in 2016: the Rome IV criteria¹ (Table 1).

The objective of this update is to provide tools to better manage FGIDs in the first year of life. Pediatric gastroenterologists conducted a review of the bibliography from the last 5 years on colic, regurgitation, and constipation, the most frequent FGIDs in infants under 1 year of age, in order to describe the advances in pathophysiological knowledge, the latest diagnostic criteria, and management recommendations.

PATHOPHYSIOLOGY

The pathophysiological mechanisms are not completely known; however, the biopsychosocial model (genetic, cultural, environmental, and psychosocial factors) provides probable causes such as alterations in GI motility, in gut microbiota (GM), and in the gut-brain axis, associated with low-grade inflammation processes and visceral hypersensitivity. At this stage of life, the psychosocial aspects of the environment, the family, and the parenting nucleus are fundamental factors. Caregivers play a vital role in

conveying their perception of their child's level of discomfort. However, there is currently no way to measure pain in their caregivers' accounts or distinguish child behaviors that underlie caregivers' perceptions of them.¹

Moreover, there is a direct relationship between early and psychosocial factors in an individual's life and their influence on GI physiological functioning and gut-brain interaction, which together determine the clinical presentation of FGIDs from infancy to adulthood.⁶⁻⁹

The gut microbiota plays a crucial role in integrating the gut-brain axis, the central nervous system (CNS), and the enteric nervous system (ENS). Modifications in the gut microbiota, called dysbiosis, are described in children with FGIDs. Several lines of evidence indicate that the gut microbiota may be involved in the pathogenesis and pathophysiology of FGIDs, through its metabolic capacity in the intestinal lumen and potential interaction with the host, via immune mechanisms.^{1,7-9}

Increased intestinal permeability, dysbiosis, and alterations in the immune function of the gut mucosa result in an increased access of antigens to the submucosa, associated with mast cell activation, and increased release of inflammatory cytokines. This alters the sensitivity receptors of the gut mucosa and myenteric plexus, with subsequent visceral hypersensitivity.^{1,6-9}

Nociceptive development is also relevant since studies in humans and animals have shown that painful stimuli are identified by the brain at 24 weeks of gestation. Preterm and term newborns have a low pain threshold, which increases with age and, as a result, they may respond equally well to a diaper change as to an invasive procedure. In addition, they lack inhibitory control, an elementary key to modulate the experience of pain, and therefore lack the ability to put the experience of pain in perspective. It has been shown that newborns are not only able to process pain at the cortical level, but can experience painful stimuli differently and more severely, with an immediate response, generating physiological responses with production of cortisol and stress hormones, and different behavioral responses such as specific facial expressions and movement patterns.^{1,7,8}

Another important consideration is the long-term effect of pain suffered early in life, and its subsequent relationship with the development

of altered pain perception, since these children would be predisposed to visceral hyperalgesia, as is particularly the case in relation to functional abdominal pain.^{1,7,8}

INFANTILE COLIC

FGIDs in infants share some signs and symptoms, including irritability, often accompanied by crying, sometimes inconsolable. How do they start? Is it hunger? Is it pain? Is it gas? Is it a disease we do not know about? The answers to these questions are what parents seek as the main reason for pediatric consultation.^{2,6,10,11} The first probable cause is colic, which usually occurs with greater intensity between the 5th and 6th week of life and then gradually decreases towards the 12th week, until it disappears spontaneously.¹² It usually occurs in the evening hours, and begins and ends abruptly, for no apparent reason. The reasons for the onset of this problem are still unknown. Environmental, family, CNS, GI tract, and gut microbiota causes are associated.^{1,2,6,9}

Psychosocial aspects are very important in the cascade of events that appear in crying infants. Some authors propose a certain disorder in the relationship between the newborn and the environment. Parental anxiety, postpartum depression, and parental insecurity could account for its onset.^{1,2,9,11}

The great family anguish explains the involvement of other actors (family, friends, social networks) who, in an attempt to help, question the mother's milk production, which leads to the use of unnecessary formulas that threaten the maintenance of breastfeeding. Other times, this situation results in overfeeding, which leads to vomiting and adds more drama to the situation. A worse scenario occurs when, with vomiting already present, the use of medications is suggested, which, far from being beneficial, are detrimental to the gut microbiota.^{2,10,11}

Other factors involved include the immaturity of the CNS, the ENS, and the GI tract at this early stage of gut microbiota colonization and intestinal immune system development.¹⁰ Recent studies show that infants with colic who are breastfed or formula-fed have a different gut microbiota (dysbiosis), with decreased stability and diversity.^{9,13,14}

The pediatrician's assessment is fundamental, since the diagnosis is clinical. Organic causes are described in only 5% of infants with colic^{9,14} (Tables 1 and 2).

Gastroesophageal reflux (GER) at this stage of life is not a cause of pain and crying. Cow’s milk protein allergy (CMPA) in infants may present with irritability, crying, and colic, but in general there are other associated symptoms, and its diagnosis requires confirmatory challenge testing.²

Treatment guidelines

Since 95% are healthy infants, what should we do? How can we support the family?

Education: The most important thing is to be empathetic and supportive and allow the parents to let off steam, giving them confidence and security.^{1,2,4,9}

Consultation will allow us to:

1. Assess the bond between parents and with their baby, and detect risk behaviors.^{15,16}

2. To encourage breastfeeding, assess and improve the sucking technique.
3. Encourage a healthy nutrition, rest, and good hydration in the mother.
4. Reinforce the importance of avoiding overfeeding and overstimulation.^{1,2,4,6}

Nutritional management: The importance of maintaining breastfeeding should be conveyed. Breast milk (BM) contains oligosaccharides (prebiotics) and healthy bacteria (probiotics) that promote the development of the gut microbiota and an adequate GI maturation. If an infant’s weight progresses adequately, the use of milk formulas should be discouraged.^{4,15-17} If supplementation is necessary, the use of lactose-free formulas is not appropriate. The role of lactose in the presence of colic has been questioned and has not been demonstrated.⁶

TABLE 1. Rome IV criteria: clinical criteria for the diagnosis of gastrointestinal disorders

Infantile colic

An infant who is < 5 months of age when the symptoms start and stop. Recurrent and prolonged periods of infant crying, fussing, and irritability reported by caregivers. Crying for 3 hours or more a day, for 3 days or more in the past 7 days. Episodes that occur without obvious cause and cannot be prevented or resolved by caregivers. No evidence of failure to thrive, fever, or illness.

Regurgitation, physiological gastroesophageal reflux

An otherwise healthy infant who is 3 weeks to 12 months of age with regurgitation 2 times or more per day for more than 3 weeks. No retching, hematemesis, aspiration, apnea, failure to thrive, feeding or swallowing difficulties, or abnormal posturing.

Functional constipation

A child who is younger than 4 years with a minimum of 1 month with at least 2 of the following signs or symptoms: 2 or less bowel movements per week, history of excessive fecal retention, history of painful and hard bowel movements, history of large-diameter stools, presence of a large fecal mass in the rectum.

Dyschezia

An infant who is younger than 9 months of age with, at least, 10 minutes of straining and crying before successful or unsuccessful passage of soft stools. Otherwise healthy.

Source: Developed by the authors.

TABLE 2. Warning signs observed in infants with colic, irritability, and crying

	GENERAL	<ul style="list-style-type: none"> • Weight loss. Fever. Excessive irritability and pain.
	NEUROLOGICAL	<ul style="list-style-type: none"> • Developmental delay. Muscle hypotonia or hypertonia.
	GASTROINTESTINAL	<ul style="list-style-type: none"> • Vomiting and poor weight gain. • Sandifer posturing. Gastrointestinal bleeding. • Diarrhea and abdominal bloating.

Source: Developed by the authors.

Some studies have shown benefits with formulas consisting of low-lactose, partially hydrolyzed protein, beta-palmitate, and prebiotics and/or probiotics.^{18,19}

Drug treatment: There is no scientific evidence that pharmacological intervention (simethicone, proton pump inhibitors, and herbal medicines, among others) is helpful.^{1,20}

In children with inconsolable crying that does not improve with previous guidelines, there is another option: the use of probiotics. *Lactobacillus reuteri* is the probiotic that has been shown to be most effective.^{21,22} Although there is scientific evidence showing its usefulness, especially in exclusively breastfed infants, further longitudinal and comprehensive studies are required to determine its precise indication.¹

REGURGITATION AND PHYSIOLOGICAL GASTROESOPHAGEAL REFLUX

GER is the involuntary retrograde movement of gastric contents into the esophagus. When high enough, it is called regurgitation, which can reach the esophagus, mouth and/or nose. It is common in healthy infants. Its peak incidence is between 2 and 4 months of life. It disappears spontaneously between 6 and 12 months of age.^{9,23}

A healthy infant who regurgitates is known as a “happy spitter or regurgitator.” In the first months, there are anatomical predisposing factors (frequent aerophagia, low lower esophageal sphincter [LES] pressure, limited gastric capacity, lack of motor coordination of the digestive

tract in the first months of life), but a poor feeding technique and overfeeding are the most frequent triggers.^{1,24,25}

History taking provides data that help to rule out organic causes (Table 3).²

When gastric regurgitation generates complications with damage or inflammation (esophagitis, apnea, reactive airway disease, pulmonary aspiration, feeding and swallowing difficulties, or failure to thrive) and is accompanied by warning signs, it is called gastroesophageal reflux disease (GERD).^{23,25}

The recognition of functional regurgitation, based on clinical criteria, avoids unnecessary medical visits, tests, and therapies.^{1,24,25} (Table 1).

Treatment guidelines




Education: It is very important to provide parents with information about the natural history of regurgitation and warning signs. It should be made clear that GER is physiologic and resolves spontaneously around 1 year of age.²

An upright or left lateral position in the immediate postprandial period may reduce this symptom. The prone position is contraindicated because of the increased risk for sudden infant death.^{26,27}

It is recommended NOT to expose the infant to tobacco smoke: nicotine decreases LES pressure and increases regurgitation and GER.^{1,2,26}

Nutritional management: Breastfeeding is the best option in the management of infants with GER because it improves gastric emptying and

TABLE 3. Warning signs observed in infants with vomiting

 GENERAL	<ul style="list-style-type: none"> • Weight loss; fever; lethargy; excessive irritability and pain.
 NEUROLOGICAL	<ul style="list-style-type: none"> • Bulging fontanelle; rapid head circumference increase; seizures; macro- or microcephalus; developmental delay.
 GASTROINTESTINAL	<ul style="list-style-type: none"> • Billious and heavy, persistent vomiting, with poor weight gain. • Onset before 15 days of life or after 6 months of age or persisting after 18 months of age. • Vomiting or nausea or choking with feeding. • Sandifer posturing; hematemesis; diarrhea; rectal bleeding; abdominal bloating.
 RESPIRATORY	<ul style="list-style-type: none"> • Intermittent sleep, with ineffective cough. Respiratory conditions, bronchospasm. Dysphonia.

Source: Developed by the authors.

contains factors that favor an adequate maturation of the GI system; therefore, breastfeeding should never be interrupted. It is important to correct the frequency and volume of feedings, and to recommend an appropriate breastfeeding technique.^{2,11,20}

In the case of formula-fed infants, correct preparation should be advised and the impact of overfeeding should be explained. Administration of a thickened or “anti-regurgitation” formula may be considered in cases with persistent and distressing symptoms. Studies have shown that it reduces the number of NON-acid reflux episodes (pH > 4) and decreases the height the reflux reaches in the esophagus.^{2,11,27}

Anti-reflux formulas contain thickeners, such as carob seed flour, corn starch, potato or rice. Carob seed flour is not hydrolyzed by salivary amylases and maintains its effect in the stomach, has no nutritional value, does not increase calories, and has a fiber effect, thus avoiding the constipation caused by other thickeners. The use of homemade thickeners is not recommended, because they can generate an increase in osmolarity and thus worsen gastric emptying and symptoms.^{6,11,27}

Extensively hydrolyzed formulas should only be used in infants who do not respond to treatment and in whom CMPA is suspected due to the presence of other symptoms.^{11,23}

Drug treatment: Drugs used for reflux disease are not indicated for the treatment of functional physiological reflux. In addition, they may have adverse effects.

Proton pump inhibitors (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole) may have adverse effects in 35% of cases, with diarrhea or constipation, headache, abdominal pain, fever, and mild to severe infections, especially pneumonia and osteoporosis.

H2-receptor antagonists (famotidine, cimetidine) may cause mild effects, but with a frequency of 1-19%.

In the case of prokinetics (metoclopramide, domperidone, erythromycin, and cisapride), the effects are related to the passage of the blood-brain barrier or electrocardiographic disturbances, such as QT prolongation.^{15,21,28}

There is often intense pressure from families to start anti-reflux therapies or perform diagnostic testing because of the perceived severity of symptoms; however, in the absence of warning signs, diagnostic testing and/or acid suppression therapies are NOT necessary.^{20,24,28}

CHRONIC FUNCTIONAL CONSTIPATION AND DYSCHYZIA

Functional constipation is often defined as the result of repetitive attempts at voluntary fecal retention by the child, who tries to avoid a discomforting sensation of bowel movement, usually due to fear of having bowel movements. The diagnosis of functional constipation is based on clinical criteria^{1,16} (Table 1).

It is important to differentiate functional constipation from infant dyschezia.¹⁰ The latter is defined as the lack of coordination of defecation dynamics between intra-abdominal pressure and pelvic floor relaxation. It is a benign, transient, functional disorder that occurs in infants younger than 9 months, usually beginning in the first months of life. It is characterized by the lack of bowel movements for several days, episodes of intense crying and reddening of the face during repeated attempts to have a bowel movement, with pushing that lasts a few minutes and stops when the stools are passed, which will be pasty or liquid, without an enlarged consistency. This disorder is self-limited and does not require medical treatment or diagnostic tests.¹

In the pathophysiology of functional constipation, 2 major aspects are involved, which are in turn interrelated.^{1,6,29-31}

- **Pain mechanism:** It is associated with most FGIDs, in which neurodevelopmental nociception and other determining factors have an impact on the magnitude of this experience. Pain is related to some previous experience passing large stools with a bigger consistency, and/or having a rectal injury.^{30,31}
- **Fecal retention cycle:** Pain during bowel movements plays a determining role for the infant's conditioned behavior, and the need to avoid it appears with the defecation mechanism versus the desire to prevent it. The retentive behavior leads to an increase in the absorption of water by the colon, which generates an enlarged stool consistency, accommodation of the rectal wall to its contents, and disappearance of the urge to defecate once the mechanism is altered (Figure 1).

The most common triggering factors of functional constipation are:

- Weaning and the introduction of formula containing palmitic acid at the alpha position (poorly absorbed and hydrolyzed by pancreatic lipase) may cause calcium soaps and harden stools.

- A diet with poor fiber contents and water intake.
- Pain from previous anal and perianal injuries.
- Chronic medications, such as anti-cough medicine, opioid derivatives, atropine.^{6,11,20,21}

As in all FGIDs, complete case taking and physical examination are the cornerstones for an adequate diagnosis.^{2,6,11,20,29,31} The Bristol stool scale is helpful in identifying stool characteristics³² (Tables 4 and 5).

Treatment guidelines

The goal of treatment is basically to soothe pain so that the fear of bowel movements disappears and thus a regular pattern of defecation is reestablished.^{1,2}

Education: Infants with dyschezia do not require treatment with laxatives or stimulation

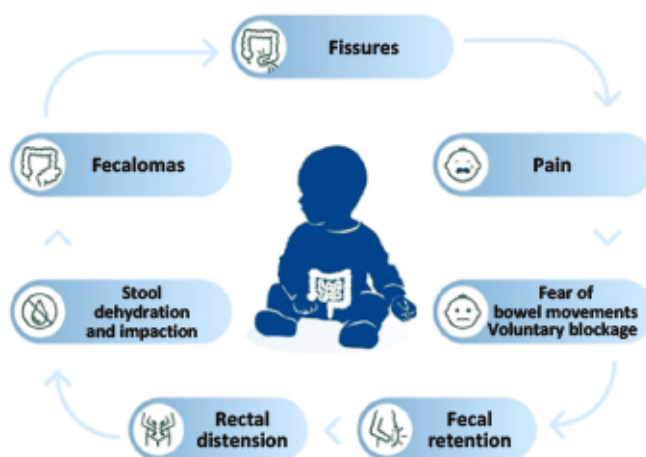
(neither suppositories nor enemas), since they may increase pain or discomfort, which will worsen the condition. Management should focus on reassuring the parents about delayed bowel movements, and explain to them that it is only a lack of coordination in defecation.^{1,11}

In infants with functional constipation, parents should be advised on how to decrease stool consistency and size to reduce pain with nutritional or medication management.^{1,11}

Nutritional management: Breastfeeding should be continued because it favors a decrease in stool consistency. Breastfed infants account for only 1% of constipated infants.¹¹

If the infant is not breastfed, the physician should check formula preparation and consider the use of formulas with prebiotics and/or synbiotics, and with beta palmitate and/or

FIGURE 1. Fecal retention cycle



Modified from: Bautista Casanovas A, Espin Jaime B. Introducción. In: Espin Jaime B (coord.). Guía de Estreñimiento en el Niño. Madrid: Argón; 2015:1-5.

TABLE 4. Warning signs observed during case taking according to the constipation diagnostic algorithm

- Passage of meconium after 24/48 hours.
- Early age at initiation of breastfeeding.
- Poor weight/height gain.
- Diarrhea and explosive bowel movements after delayed emptying.
- Pain and abdominal bloating.
- Rectal bleeding.
- Prior treatments. Failure after 3 months.
- Family history of: Hirschprung disease, food allergies, celiac disease, CF, thyroid and renal abnormalities.
- Chronic medication use.
- Emotional problems/abuse.

Source: Developed by the authors.

CF: cystic fibrosis.

magnesium in normal ranges.^{2,11,18,19}

If complementary feeding has already begun, the physician should check the amount of dietary fiber, increase fluid intake, and control the volume of dairy products to facilitate the acceptance of other foods.^{1,11,30,31}

Drug treatment: Maintenance of a healthy perianal skin.

In children with fecal impaction or functional fecal retention with pain due to stools with enlarged consistency and size, the use of osmotic laxatives is indicated to hydrate stools.^{1,2,11,31}

CONCLUSIONS

In children with FGIDs, parental concern, which depends on their perception of the symptoms and the discomfort demonstrated by the infant, motivates medical consultation and leads to a challenging diagnostic process. Taking into account the established clinical diagnostic criteria (Rome IV), based more on experience than on evidence, unnecessary tests and drugs will be avoided.

According to the guidelines, the recommendation is to offer support to parents or caregivers, through explanation and pathophysiological understanding, to reduce their anxiety and reinforce their empathy and confidence. Adequate infant nutrition, prioritizing breastfeeding above all, and advice on how to reduce predisposing factors are the keys to optimize the management of FGIDs in infants. ■

REFERENCES

- Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016; 150(6):1443-55.e2.
- Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional gastrointestinal disorders in infancy: impact on the health of the infant and family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019; 22(3):20716.
- Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, Vandenplas Y, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in European infants and toddlers. *J Pediatr*. 2020; 221:107-14.
- Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, et al. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 61(5):531-7.
- Chogle A, Velasco-Benitez C, Chanis R, Mejia M, Saps M. Multicountry cross-sectional study found that functional gastrointestinal disorders such as colic and functional dyschezia were common in South American infants. *Acta Paediatr*. 2018; 107(4):708-13.
- Toca M, Sosa P, Aprigliano G, Furnes R, et al. Manejo de los trastornos funcionales digestivos más frecuentes en lactantes sanos. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(6): 568-75.
- Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome IV Process. In: Drossman DA, Kellow J, Chey W, Tack J, et al. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Raleigh, North Carolina: Rome Foundation; 2016. Págs.3-27.
- Nurko S, Benninga M, Faure C, Hyman P, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders. In: Drossman DA, Kellow J, Chey W, Tack J, et al. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Raleigh, North Carolina: Rome Foundation; 2016. Págs.3392.
- Zeevenhooven J, Koppen I, Benninga M. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017; 20(1):1-13.
- Bellaiche M, Oozeer R, Gerardi Temporel G, Faure C, Vandenplas Y. Multiple functional gastrointestinal disorders are frequent in formula-fed infants and decrease their quality of life. *Acta Paediatr*. 2018; 107(7):1276-82.
- Salvatore S, Abkari A, Cai W, Catto-Smith A, et al. Review shows that parental reassurance and nutritional advice help to optimise the management of functional gastrointestinal disorders in infants. *Acta Paediatr*. 2018; 107(9):1512-20.
- Wolke D, Bilgin A, Samara M. Systematic Review and Meta-Analysis: Fussing and Crying Durations and Prevalence of Colic in Infants. *J Pediatr*. 2017; 185:55-61.
- Rhoads JM, Collins J, Fatheree NY, Hashmi SS, et al. Infant Colic Represents Gut Inflammation and Dysbiosis. *J Pediatr*. 2018; 203:55-61.e3.
- St James-Roberts I, Garratt R, Powell C, Bamber D, et al. A support package for parents of excessively crying infants: development and feasibility study. *Health Technol Assess*. 2019; 23(56):1-144.
- Chourraqui JP, Delmas B, Le Bris M, Bellaiche M, et al. Physicians advice, parental practice and adherence to

TABLE 5. Warning signs observed during physical examination according to the constipation diagnostic algorithm

-
- Abdominal tenderness and/or bloating.
 - Rectal bleeding.
 - Palpable fecal mass in the abdomen. Empty rectal ampulla.
 - Rectal and sacral region exam, malformations, anal position, perianal folds, erythema, fissures.
 - Lumbosacral region exam, sacral dimple, strand of hair, gluteal line deviation, sacral agenesis.
 - Clinical signs of malabsorption/impaired weight and height, recurrent sores.
 - Clinical signs of allergy, including atopic eczema, rhinitis, bronchospasm, erythema.
 - Suspected genetic disorder or neuromuscular disease. Muscle tone alterations.
 - Developmental delay, signs of hypothyroidism.
-

Source: Developed by the authors.

- doctor's advice: an original survey on infant feeding. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1):313.
16. Baaleman D, Di Lorenzo C, Benninga M, Saps M. The Effects of the Rome IV Criteria on Pediatric Gastrointestinal Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020; 22(5):21.
 17. Vandenplas Y, Benninga M, Broekaert I, Falconer J, et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr.* 2016; 105(3):244-52.
 18. Schmelzle H, Wirth S, Skopnik H, Radke M, et al. Randomized double-blind of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high B palmitic acid level, and nondigestible oligosaccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36(3):343-51.
 19. Savino F, Palumeri E, Castagno E, Cresi F, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60(11):1304-10.
 20. Hinds R, Loveridge N, Lemberg D, Ludwig T, Catto-Smith A. Functional gastrointestinal disorders in infants: Practice, knowledge and needs of Australian pharmacists. *J Paediatr Child Health.* 2019; 56(11):1759-73.
 21. Skonieczna-Zydecka K, Janda K, Kaczmarczyk M, Marlicz W, et al. The effect of probiotics on symptoms, gut microbiota and inflammatory markers in infantile colic: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *J Clin Med.* 2020; 9(4):999.
 22. Gutiérrez-Castrellón P, Indrio F, Bolio-Galvis A, Jiménez-Gutiérrez C, et al. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(51):e9375.
 23. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(3):51654.
 24. Glanville J, Ludwig T, Lifschitz C, Mahon J, et al. Costs associated with functional gastrointestinal disorders and related signs and symptoms in infants: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2016; 6(8):e011475.
 25. Funderburk A, Nawab U, Abraham S, DiPalma J, et al. Temporal Association Between Reflux-like Behaviors and Gastroesophageal Reflux in Preterm and Term Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(4):556-61.
 26. Lightdale J, Gremse D, Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition American of Academy of Pediatrics. Gastroesophageal Reflux: Management Guidance for the Pediatrician. *Pediatrics.* 2013; 131(5):e1684-95.
 27. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics.* 2008; 122(6):e1268-77.
 28. Cohen SH, Bueno de Mesquita M, Mimouni F. Adverse effects reported in the use of gastroesophageal reflux disease treatments in children: a 10 years literature review. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(2):200-8.
 29. García-Zermeño K, Remes-Troche JM. Constipación Crónica. Conceptos actuales desde la fisiopatología hasta el tratamiento. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2021; 51(1):14-28.
 30. Bautista Casanovas A, Espin Jaime B. Introducción. In: Espin Jaime B (coord). *Guía de Estreñimiento en el Niño.* Madrid: Argón; 2015. Págs.1-5.
 31. Grupo de trabajo de Constipación del Comité Nacional de Gastroenterología Pediátrica. Estreñimiento funcional en pediatría, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(1):S39-47.
 32. Vandenplas Y, Szajewska H, Benninga M, Di Lorenzo C, et al. Development of the Brussels Infant and Toddler Stool Scale ('BITSS'): protocol of the study. *BMJ Open.* 2017; 7(3):e014620.

Hemidistonia y hemicorea en un paciente pediátrico con déficit del transportador de glucosa de tipo 1

Hemidystonia and hemichorea in a pediatric patient with glucose transporter type 1 deficiency

Graciela S. Menalled^a, Susana Montero^a, Valeria Faustinelli^a, Laura del V. Poeta Casalis^a, Dolores Crespo^a, Héctor Colombo^a

RESUMEN

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa cerebral de tipo 1 es una enfermedad neurometabólica rara en pediatría. Existe un fenotipo clásico (85 %) y otro no clásico (15 %). Ambos fenotipos se asocian con hipoglicorraquia. Se identifican múltiples mutaciones en el gen *SLC2A1*. El tratamiento es la terapia cetogénica.

Se presenta un varón que comenzó a los cuatro años con hemicorea y hemidistonia medicado con anticonvulsivantes sin respuesta clínica, por lo que consultó nuevamente a los seis años. Con sospecha diagnóstica de síndrome de déficit de glut-1 atípico se realizó punción lumbar; el diagnóstico se confirmó por la presencia de hipoglicorraquia. Inmediatamente después de iniciar la dieta cetogénica, el paciente no presentó más movimientos anormales durante los siguientes 8 años hasta la actualidad, ya cumplidos los 14 años.

Palabras clave: transportador de glucosa de tipo 1, deficiencia, corea, distonía, atetosis, dieta cetogénica.

ABSTRACT

Glucose transporter type 1 deficiency syndrome is a rare pediatric neurometabolic disorder. There are two phenotypes: the classical phenotype (85%) and the non-classic (15%). Both phenotypes are associated with hypoglycorrachia. Multiple mutations are described in the *SCL2A1* gene. The treatment is the ketogenic diet.

We report a case of a four-year-old male patient who started with hemichorea and hemidystonia and was medicated with drugs for seizures without clinical response, that's why his parents made another pediatric consultation at his six-year-old. With the suggestive clinical findings of glucose transporter type 1 deficiency syndrome the lumbar puncture was made confirming the diagnosis. Immediately after starting the ketogenic diet the patient stopped making abnormal movements up to the moment when he is fourteen years old, eight years after.

Key words: glucose transporter type 1, deficiency, dystonia, chorea, athetosis, diet ketogenic.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e207>

Cómo citar: Menalled GS, Montero S, Faustinelli V, Poeta Casalis LV, et al. Hemidistonia y hemicorea en un paciente pediátrico con déficit del transportador de glucosa de tipo 1. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):e207-e209.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa cerebral de tipo 1 (SD GLUT-1), también llamado enfermedad de De Vivo, es una alteración neurometabólica rara y tratable, con una incidencia de 1:90 000 personas, sesgada por el conocimiento médico de este trastorno.^{1,2} El transportador de glucosa en el cerebro es una proteína llamada Glut-1 y es codificada por el gen *SLC2A1*, que consta de 10 exones y 9 intrones, y se localiza en el brazo corto del cromosoma 1p34.2.³ Todas las mutaciones causan variantes anormales en la estructura de la proteína y una insuficiencia de esta en diversos grados, con la consiguiente limitación del ingreso de glucosa al cerebro. El 90 % de las mutaciones son *a novo*, y un 10 % están causadas por mutaciones heredadas de los progenitores y que resultan de un espectro de variantes fenotípicas.³⁻⁴ El defecto para el ingreso de glucosa al cerebro genera una "crisis energética".⁵

El espectro fenotípico incluye: el fenotipo clásico (85 %), los pacientes son aparentemente normales al nacimiento, luego comienzan con una encefalopatía epiléptica refractaria a anticonvulsivantes que se desencadena en la infancia temprana y se asocia con un retraso del desarrollo neurológico, microcefalia adquirida, ataxia y establecimiento de espasticidad. La segunda forma de presentación más frecuente son los movimientos oculares anormales paroxísticos acompañados con movimientos de cabeza.⁴

a. Hospital de Niños Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina.

Correspondencia:
Graciela S. Menalled: graciela.menalled@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-6-2021

Aceptado: 23-11-2021

La forma no clásica (15 %), como en el paciente aquí presentado, incluye manifestaciones paroxísticas no epilépticas: ataxias intermitentes, coreoatetosis paroxística con espasticidad, distonías inducidas por el ejercicio, hemiplejía alternante y otros eventos menos frecuentes como dolores de cabezas recurrentes, migrañas, mioclonías, dispraxias, parkinsonismo, temblor de acción cerebelosa, somnolencia o letargo, trastornos del sueño y distonía de las extremidades. Todas estas situaciones clínicas pueden fluctuar y verse influenciadas por factores como el ayuno y la fatiga.³

CASO CLÍNICO

Varón de 14 años en la actualidad que comenzó a los 4 años con movimientos anormales excesivos e involuntarios: atetosis, hemicorea y hemidistonia en el hemicuerpo derecho. Recibió tratamiento con haloperidol, lamotrigina y levetiracetam sin respuesta clínica por lo cual, dos años después, consultó en nuestro hospital. Hijo único de la pareja que había nacido a término con peso adecuado. No tenía otros antecedentes patológicos previos, contaba con carné de vacunas completo y no había consanguinidad entre los progenitores. Al ingreso se encontraba vigil, conectado, eutrófico (peso: 17 kg [Pc25]; talla: 1,13 cm [Pc25]; perímetro cefálico: 51 cm [Pc50]), hemodinámicamente compensado con defecto fonoarticulatorio, impresionaba nivel cognitivo adecuado para su edad, disminución de la fuerza del hemicuerpo derecho, hemicorea homolateral, hemidistonia y disbasia.

Se descartaron distintas causas de hemicorea: causas autoinmunitarias como colagenopatías, síndrome antifosfolípido, malformaciones cerebrovasculares, consumo de drogas, infecciones, enfermedades metabólicas, endocrinas, tóxicos y neoplasias. Se realizó resonancia magnética del sistema nervioso central con y sin contraste, angiografía, electroencefalograma, estudio polisomnográfico, electrocardiograma, ecocardiograma, examen oftalmológico y auditivo y análisis de laboratorio (ceruloplasmina, antiestreptolisina O, anticuerpos antinucleares y antifosfolípidos, estudios inmunológicos, serologías virales, enzimas musculares, estudios metabólicos en sangre y orina); todos los resultados fueron normales.

Se indicó tratamiento con trihexifenidilo y clorpromacina, sin observar mejoría clínica.

A los dos meses de internación se generalizó el cuadro de corea, continuando con atetosis y

distonías. Ante la sospecha de SD GLUT-1, se decide realizar una punción lumbar. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró 1 leucocito, proteínas 40 mg/dl, hipoglicorraquia 32 mg/dl con glucemia normal (95 mg/dl), índice LCR glucorraquia/glucemia: 0,33.

Las manifestaciones clínicas sumadas a la hipoglicorraquia con un índice 0,33 de glucorraquia/glucemia orientan al diagnóstico de SD GLUT-1 de fenotipo no clásico. De inmediato, se inició el tratamiento específico para esta entidad: la dieta cetogénica. A la semana, se observó una mejora sustancial de los movimientos anormales e involuntarios que el niño tenía, que luego desaparecieron completamente hasta la actualidad.

Se realizó el seguimiento clínico del niño a lo largo de nueve años, con muy buen cumplimiento de la dieta cetogénica por parte de él y acompañado por su familia. Actualmente tiene 14 años y su rendimiento escolar es acorde al año que le corresponde según la edad.

DISCUSIÓN

Uno de los objetivos de la presentación es elevar el índice de sospecha de esta entidad en un niño que presenta con movimientos anormales, forma no clásica del SD GLUT-1. La importancia de realizar el diagnóstico es indicar un tratamiento inmediato que disminuya los movimientos anormales y evite el progreso de la enfermedad que lleva al deterioro cognitivo. La mayoría de los niños no tratados, o tratados en forma tardía, tienen dificultades en el lenguaje como disartria y disfluencia y cursan con afectación intelectual que va desde problemas leves de aprendizaje a retraso mental profundo.⁴

El diagnóstico se confirma con los hallazgos clínicos sugestivos, más:²

En el LCR: hipoglicorraquia <40 mg/dl con glucemia normal; y el cociente de glucorraquia/glucemia en el rango de 0,19 a 0,59 y lactato normal o bajo.

El análisis genético identifica variantes patogénicas heterocigotas del gen *SLC2A1* en el 81 % al 89 %.⁵

El dato metabólico más importante en el diagnóstico del SD GLUT-1 es la hipoglicorraquia.²⁻⁵ La mayoría de los expertos consideran que dos de los tres criterios son suficientes para el diagnóstico.⁵ En nuestro caso, no era posible realizar el estudio genético, pero los hallazgos clínicos sugestivos más la hipoglicorraquia confirmaron el diagnóstico.

En ausencia de variantes *SLC2A1* se puede realizar la prueba de captación de glucosa 3-O-metil-D-glucosa en los hematíes, donde se observará disminución significativa entre el 35 % al 74 % de la captación como una medida sustituta de la disminución de la función del transportador de GLUT-1.⁵⁻⁶

Se deben realizar estudios por imágenes como resonancia magnética de cerebro y electroencefalograma, con y sin ayuno, para identificar otras causas estructurales o epilépticas de encefalopatías.

El tratamiento actual es la dieta cetogénica. Se basa en proporcionar fuentes alternativas de energía al cerebro a través del ingreso de cuerpos cetónicos.⁷ Es muy eficaz y seguro para el control de las convulsiones (86 %), mejorar la alteración de la marcha (48 % en el fenotipo clásico y 71 % de en el fenotipo no clásico)⁸ y evitar el deterioro cognitivo;³ sin embargo hay un número de pacientes que no responden a esta dieta. Cuanto más temprano se indica el tratamiento, mejor es el resultado neurológico al nutrir el cerebro inmaduro durante este período crítico de crecimiento y desarrollo. La desaceleración del crecimiento cefálico durante la infancia temprana es un signo ominoso de disfunción cerebral irreversible.

Se están investigando terapias génicas dirigidas a aumentar la expresión de GLUT-1.³⁻⁵

El SD GLUT-1 es una causa infrecuente de epilepsia o de crisis de ausencias. Sin embargo, se recomienda realizar punción lumbar y conocer el índice del LCR glucorraquia / glucemia o realizar prueba genética de la mutación *SLC2A1* en pacientes con comienzo atípico de ausencias (menores de cuatro años) con retraso del desarrollo madurativo o con electroencefalograma patológico y en el síndrome de Doose (epilepsia con crisis mioclónico-atónicas), dado que existe un aumento de variantes patogénicas de *SLC2A1*⁵.

Desde su descripción, y hasta hace muy poco tiempo, el SD GLUT-1 era considerado una causa esporádica de encefalopatía epiléptica de

la infancia. Sin embargo, el amplio espectro de presentación neurológica de este síndrome y la posibilidad de indicar un tratamiento efectivo con la dieta cetogénica obliga a aumentar el índice de sospecha y utilizar la punción lumbar como método accesible y sencillo frente a la sospecha clínica del SD GLUT-1.⁹⁻¹⁰ Se sugiere pesquisar la glucorraquia en el proceso diagnóstico del estudio del retraso mental, con o sin epilepsia, en niños y adultos.⁴ ■

REFERENCIAS

1. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med.* 1991;325(10):703-9.
2. Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, (eds). *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
3. Wang D, Pascual JM, Yang H, Engelstad K, et al. Glut-1 deficiency syndrome: Clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol.* 2005;57():111-8.
4. Lecumberri B, Pascual JM, Wang D, Yang R, et al. Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (Glut1): manifestaciones de un síndrome neurológico hereditario. *Rev Neurol.* 2004;38(9):860-4.
5. Klepper J, Akman C, Armeno M, Auvin S, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open.* 2020;5(3):354-65.
6. Klepper J, Garcia-Alvarez M, O'Driscoll KR, Parides MK, et al. Erythrocyte 3-O-methyl-D-glucose uptake assay for diagnosis of glucose-transporter-protein syndrome. *J Clin Lab Anal.* 1999;13(3):116-21.
7. Akman CI, Provenzano F, Wang D, Engelstad K, et al. Topography of brain glucose hypometabolism and epileptic network in glucose transporter 1 deficiency. *Epilepsy Res.* 2015;110:206-15.
8. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, Leferink M, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain.* 2010;133(Pt 3):655-70.
9. Coman DJ, Sinclair KG, Burke CJ, Appleton DB, et al. Seizures, ataxia, developmental delay and the general paediatrician: glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(5):263-7.
10. Soto-Insuga V, Guerrero López RG, Losada-Del Pozo R, Rodrigo-Moreno M, et al. Glut1 deficiency is a rare but treatable cause of childhood absence epilepsy with atypical features. *Epilepsy Res.* 2019;154:39-41.

Sarcoma de Ewing mesencefálico: reporte de caso

Mesencephalic Ewing sarcoma: Case report

Manuel Domínguez Moncla^a , Micaela Gorzalczany^a , Bárbara Ilari^a , Ignacio Brarda^a , Julián Prieto^a , Paula Marqués Burgos^a , Estanislao Díaz Pumará^a 

RESUMEN

El sarcoma de Ewing es una neoplasia de origen más frecuentemente óseo; otras localizaciones son excepcionales. En el caso de las presentaciones primarias intracraneales, resulta imprescindible descartar que se trate de un secundarismo así como también de otros tumores neuroectodérmicos que puedan requerir distintos abordajes diagnósticos y terapéuticos.

Se presenta a una paciente de 14 años que consultó por ptosis palpebral de ojo izquierdo asociado a diplopía de 2 meses de evolución; los estudios por imágenes mostraron una lesión tumoral extraaxial situada a nivel de la cisterna interpeduncular. Se realizó la exéresis completa, con diagnóstico anatomopatológico de sarcoma de Ewing de ubicación mesencefálica.

Palabras clave: sarcoma de Ewing, neoplasias mesencefálicas, niño.

ABSTRACT

Ewing's sarcoma is a malignant neoplasm mainly occurring in the bone, with other locations being exceptional. In the case of primary intracranial presentations, it is essential to rule out metastatic lesions as well as other neuroectodermal tumors that may require different diagnostic and therapeutic approaches. We present a 14-year-old patient who consulted for upper eyelid ptosis of left eye associated with a 2-month history of diplopia, with imaging evidence of extra-axial tumor lesion, located at the level of the interpeduncular cistern. Complete excision was performed, with a pathological diagnosis of Ewing's sarcoma of midbrain location.

Key words: Ewing's sarcoma, mesencephalic neoplasms, child.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e210>

Cómo citar: Domínguez Moncla M, Gorzalczany M, Ilari B, Brarda I, et al. Sarcoma de Ewing mesencefálico: reporte de caso. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):e210-e212.

- a. Unidad 6 de Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Paula Marqués Burgos: paulamarquesburgos@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-8-2021

Aceptado: 25-11-2021

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Ewing (SE) es un tumor neuroectodérmico agresivo que se presenta con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes. Es el segundo tumor óseo más prevalente en la edad pediátrica, después del osteosarcoma. Existen también presentaciones extraóseas infrecuentes, que suelen afectar regiones paravertebrales de la columna; en muy raras ocasiones se presenta como un tumor primario intracraneal.¹ Se reporta el caso de una paciente de 14 años con una lesión ocupante en sistema nervioso central, en el que se arriba al diagnóstico de SE mesencefálico.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 14 años, sin antecedentes patológicos personales ni familiares a destacar, que asistió a la guardia externa del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez por presentar ptosis palpebral del ojo izquierdo y diplopía de dos meses de evolución. Al momento de la consulta, se encontraba en buen estado general, vigil, reactiva, orientada en tiempo y espacio, con signos vitales dentro de límites normales para el sexo y la edad. Se evidenció estrabismo divergente del ojo izquierdo, con ausencia de movimientos oculares, pupila midriática arreactiva y ptosis palpebral homolateral. El ojo derecho no presentaba hallazgos patológicos y el resto del examen físico fue normal. En la anamnesis dirigida refirió solo diplopía, y negó la presencia de fiebre, pérdida de peso u otros síntomas neurológicos agregados.

Se interpretó la presentación clínica como una parálisis completa del tercer par craneal izquierdo y se solicitó resonancia magnética (RM) de cerebro (*Figura 1*), en la que se evidenció lesión tumoral extraaxial situada desde la línea media hacia la mitad izquierda de la cisterna interpeduncular, a nivel de la unión pontomesencefálica, hipointensa en señal T1 e hiperintensa en señal T2 (*Figura 2*). Se decidió la internación de la paciente para estudio y tratamiento.

El hemograma, el coagulograma y la química sanguínea (con función renal y hepatograma), resultaron normales.

Al tercer día de internación, se realizó la exéresis quirúrgica completa de la lesión tumoral. El diagnóstico histopatológico fue sarcoma de Ewing (SE), con estudio citomolecular mediante técnica de hibridación fluorescente, por su sigla en inglés (FISH) positivo para rearrreglo del gen *EWSR1* y reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR, por su sigla en inglés) que detectó la translocación *EWSR1-FLi1*, hallazgos altamente específicos de dicho tumor. Además, presentó positividad de membrana para CD99, presente en más del 90 % de los pacientes con SE.

Para la estadificación del tumor se realizaron RM de columna vertebral, tomografía computada (TC) de tórax, centellograma óseo corporal total, punción aspiración de médula ósea y biopsia de médula ósea, que no evidenciaron lesiones compatibles con enfermedad metastásica.

La niña evolucionó con secuelas secundarias a la intervención neuroquirúrgica (reflejo tusígeno abolido y disartria) con posterior recuperación de la deglución y mejora parcial del habla. No obstante, cabe destacar que nunca revirtió la clínica compatible con la parálisis del tercer par craneal.

Dos semanas después del procedimiento quirúrgico, se inició protocolo quimioterápico denominado "intervalo comprimido", que consistió en 9 ciclos alternados de vincristina-

doxorubicina-ciclofosfamida e ifosfamida-etopósido, correspondientes a la fase de inducción, y luego 5 ciclos alternados de fase de consolidación con los mismos fármacos, asociados al esquema de radioterapia local.

Actualmente, la paciente finalizó el esquema de tratamiento pautado. Se realizaron estudios de fin de tratamiento que incluyeron TC de tórax, centellograma óseo corporal total, RMN columna, sin hallazgos patológicos, y RMN del sistema nervioso central sin indicios actuales de presencia tumoral. Desde el diagnóstico hasta la actualidad, transcurrieron 13 meses. Continúa en seguimiento por el Servicio de Oncología, con controles bimestrales.

DISCUSIÓN

El SE de localización ósea es el segundo tumor óseo más frecuente en la edad pediátrica, después del osteosarcoma. Aun así, constituye una neoplasia poco prevalente: en Argentina se registraron 405 casos entre 2000-2016, con un promedio de 23,8 casos por año.²

Si bien existe escasa información en la bibliografía acerca de las localizaciones primarias extraóseas del SE, está descrito que afectan con mayor frecuencia a adultos jóvenes en la segunda y tercera décadas de la vida, sin predilección por uno u otro sexo.³ Suelen involucrar regiones paravertebrales y, en ocasiones, estas lesiones se ubican en el compartimiento intracraneal, la mayoría de las cuales presentan localización

FIGURA 1. RM de cerebro en secuencia T1 que evidencia lesión tumoral extraaxial a nivel de cisterna interpeduncular hipointensa

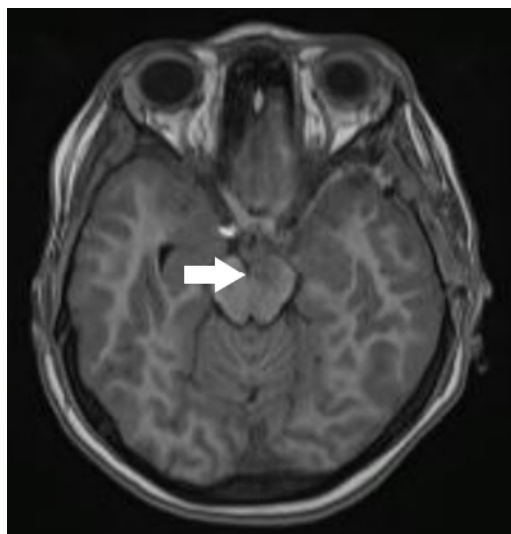
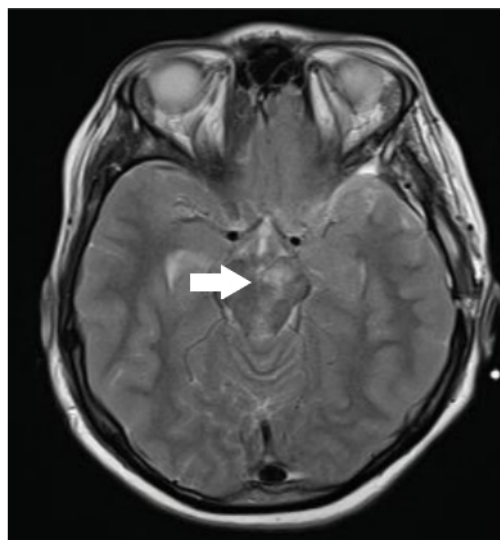


FIGURA 2. RM de cerebro en secuencia T2 que evidencia lesión tumoral extraaxial a nivel de cisterna interpeduncular hiperintensa



extraaxial,⁴ como en el caso presentado. Existen al menos 57 casos de SE de localización intracraneal reportados en la literatura.^{5,6} Resulta importante destacar que la localización aislada en el SNC debe ser diferenciada de un evento metastásico, debido a que las metástasis allí se presentan aproximadamente en un 3-10 % de los casos luego de 1,3 a 11 años de enfermedad.⁴

Con base en los reportes publicados, los SE de localización intracraneal se manifiestan con frecuencia con signos de foco o como alteración de pares craneales, como en el caso de la paciente aquí presentada. Respecto a los hallazgos radiológicos en RM se describen lesiones generalmente heterogéneas de isointensas a hipointensas en T1 e isointensas a hiperintensas en T2,⁶ lo cual coincide con el caso presentado.

El diagnóstico requiere estudios histopatológicos, inmunohistoquímicos y citogenéticos de la biopsia de la lesión. Es posible que haya existido un subregistro por su similitud histológica con los tumores neuroectodérmicos primitivos centrales (c-PNET, por su sigla en inglés).

Los avances en biología molecular han permitido una clara diferenciación de estos tumores. La aplicación de técnicas como RT-PCR ha resultado en un incremento significativo en la capacidad diagnóstica, y permiten detectar la translocación cromosómica t(11;22)(q24;q12) que genera el gen fusión *EWSR1*, lo cual constituye el diagnóstico de certeza.⁵⁻¹⁰ La detección de dicha anomalía cromosómica es hallada en más del 90 % de los SE; otro hallazgo molecular para destacar es el producto de la expresión del gen *MIC2*, la glicoproteína de superficie CD99, aislada en el 97 % de los pacientes con esta patología.³

El principal diagnóstico diferencial es con los c-PNET como el meduloblastoma por su ya mencionada similitud histológica, y la importancia de su distinción radica en que presentan tratamiento y pronóstico distintos.⁷ Otros diagnósticos diferenciales a tener en cuenta son el neuroblastoma, el linfoma de SNC y el rhabdomyosarcoma.

No existe a la fecha un consenso que determine el tratamiento óptimo de los SE intracraneales. Se cree que la exéresis tumoral es la modalidad de tratamiento más beneficiosa, acompañada de quimioterapia adyuvante (vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, ifosfamida y etopósido) y radioterapia local.^{6,8,9,11} En la actualidad, se utilizan esquemas similares a los recomendados en SE de otra localización.

En el caso presentado, posterior a la exéresis quirúrgica, se realizó el protocolo quimioterápico llamado “intervalo comprimido”, que consistió en 9 ciclos alternados de vincristina-doxorrubicina-ciclofosfamida e ifosfamida-etopósido (fase de inducción). Luego recibió 5 ciclos alternados correspondientes a la fase de consolidación con los mismos fármacos, asociados al esquema de radioterapia local.

Se describieron como factores de buen pronóstico la edad menor a 15 años y la enfermedad localizada al momento del diagnóstico; la supervivencia en casos de SE intracraneal es similar a la descrita en SE de otra localización, con una supervivencia general del 70 % en pacientes con tumor localizado.¹¹

Resulta de interés la presentación de este caso, dado que se trata de un tumor de localización muy infrecuente en la edad pediátrica. ■

REFERENCIAS

- 1- Howell SG, Lyon KA, Garrett Jr. D, Huang JH, Fonkem E. Optimum treatment for primary intracranial Ewing sarcoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020;33(3):430-2.
- 2- Moreno F, Chaplin M. Registro oncopediátrico hospitalario argentino. 6ta ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2018. [Consulta: 29 de abril de 2021]. Disponible en <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/registro-oncopediatico-argentino-digital.pdf>
- 3- Choudhury KB, Sharma S, Kothari R, Majumder A. Primary extraosseous intracranial Ewing's sarcoma: Case report and literature review. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2011;32(2):118-21.
- 4- Huang J, Ghent F, Levingston R, Scholsem M. Intracranial Ewing Sarcoma – A case report. *Surg Neurol Int*. 2020;11:134.
- 5- Jiang Y, Zhao L, Wang Y, Liu X, et al. Primary Intracranial Ewing Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor Mimicking Meningioma: A Case Report and Literature Review. *Front Oncol*. 2020;10:528073.
- 6- Chen J, Jiang Q, Zhang Y, Yu Y, et al. Clinical Features and Long-Term Outcome of Primary Intracranial Ewing Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumors: 14 cases from a single institution. *World Neurosurg*. 2019;122:e1606-14.
- 7- Li Y, Tanaka K, Fan X, Nakatani F, et al. Inhibition of the transcriptional function of p53 by EWS-Flil1 chimeric protein in Ewing Family Tumors. *Cancer Lett*. 2010;294(1):57-65.
- 8- Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, et al. Randomized Controlled Trial of Interval-Compressed Chemotherapy for the Treatment of Localized Ewing Sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4148-54.
- 9- Yim J, Lee WS, Kim SK, Hyoung JK, et al. Intracranial Ewing sarcoma with whole genome study. *Childs Nerv Syst*. 2019;35(3):547-52.
- 10- Rodríguez-Martín C, Alonso J. Molecular Approaches to Diagnosis in Ewing Sarcoma: RT-PCR. *Methods Mol Biol*. 2021;2226:85-103.
- 11- Haveman LM, Ranft A, van den Berg H, Klco-Brosius S, et al. Primary and Metastatic Intracranial Ewing Sarcoma at Diagnosis: Retrospective International Study and Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1675.

Neutropenia congénita de tipo IV: reporte de un caso

Congenital neutropenia type IV: case report

María V. Peruffo^a, Gabriela Nainsztein^a, Verónica Salvaneschi Quiña^a, Celeste Samaruga^a,
María F. Cuello^b, Silvina Romano^b, Horacio Caferrí^c

RESUMEN

La neutropenia congénita grave (NCG) es una entidad heterogénea cuya característica común es un recuento absoluto de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$. Presenta gran heterogeneidad genética, las mutaciones más frecuentes son las del gen de la elastasa 2 (*ELA 2*). El tratamiento de primera elección es la administración de factor estimulador de colonias de granulocitos. Los pacientes con NCG presentan infecciones graves en etapas tempranas de la vida. Se presenta una paciente con NCG asociada a fenotipo peculiar con facies triangular, retromicrognatia, patrón venoso prominente en miembros inferiores, comunicación interauricular y mal progreso ponderal, en quien se diagnosticó déficit de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, subunidad catalítica 3 (G6PC3). A pesar de lo infrecuente de esta mutación como causa de NCG (2%), su conocimiento cobra importancia porque la coexistencia del fenotipo característico con una NCG orienta en la solicitud del estudio genético que permite arribar al diagnóstico.

Palabras clave: neutropenia congénita, deficiencia de glucosafosfato deshidrogenasa, genética.

ABSTRACT

Severe congenital neutropenia (SCN) is a heterogeneous disease whose more common feature is an absolute neutrophil count less than $0.5 \times 10^9/l$. It presents great genetic heterogeneity. Autosomal dominant inherited mutations of the elastase 2 gene (*ELA2*) represent the most common etiology. The first choice treatment is the administration of granulocyte colony stimulating factor. Patients with SCN develop severe infections early in life. We present a patient who associated SCN to a peculiar phenotype, characterized by triangular facies, retromicrognathia, prominent venous pattern in the lower limbs, atrial septal defect and poor weight progress, in whom a deficiency of the enzyme glucose 6 phosphate dehydrogenase,

a catalytic subunit 3 (G6PC3), was diagnosed. Despite the infrequency of this mutation as the origin of SCN (2%), its knowledge becomes important because the coexistence of the characteristic phenotype and SCN guides the request for the genetic study that allows reaching the diagnosis.

Key words: neutropenia, congenital; glucosephosphate dehydrogenase deficiency, genetics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e213>

Cómo citar: Peruffo MV, Nainsztein G, Salvaneschi Quiña V, Samaruga C, et al. Neutropenia congénita de tipo IV: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):e213-e217.

INTRODUCCIÓN

La neutropenia congénita grave (NCG) es el primer error congénito de la inmunidad reconocido por Rolf Kostmann en 1950, en familias consanguíneas de Suecia;¹ más tarde, se atribuyó este síndrome a mutaciones en el gen *HAX1*.² Es una entidad heterogénea cuya característica común es un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a $0,5 \times 10^9/l$ por un fallo primario en la mielopoyesis. Se manifiesta con infecciones bacterianas graves desde edades muy tempranas, con ausencia de pus como característica.¹ A la alteración cuantitativa de los neutrófilos se agrega una alteración cualitativa con acortamiento de su vida media.³

Entre las causas de neutropenia congénita existen formas no sindrómicas de NCG (causadas por mutaciones en los genes *ELA 2*, *HAX 1*, *GFI1* o *WAS*) y sindrómicas, causadas por mutaciones en genes que controlan el metabolismo de la glucosa (*SLC37A4* y *G6PC3*) o la función lisosomal (*LYST*, *RAB27A*, *ROBLD3/p14*, *AP3B1* y *VPS13B*). Más aún, defectos en genes que codifican proteínas lisosomales (*AK2* y *TAZ*) se asocian con síndromes de neutropenia congénita.¹ Las mutaciones del gen de la elastasa 2 (*ELA 2*) son la causa más frecuente de NCG autosómica dominante, y las mutaciones del gen *HAX1*, de NCG autosómica recesiva. En aproximadamente un 25 % no se identifica ninguna alteración genética, según datos reportados por el Registro Internacional de NCG (SCNIR, por su sigla

- Servicio de Terapia intermedia. Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- Servicio de Hematología. Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
- Servicio de Hematología. Hospital Interzonal Dr. José Penna, Bahía Blanca, Argentina.

Correspondencia:
María V. Peruffo: mperuffo2304@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 24-6-2021
Aceptado: 25-11-2021

en inglés).³ Las mutaciones en el gen *HAX1* se asocian con frecuencia a neutropenia, retraso mental y convulsiones,² mientras que otras mutaciones en el gen *G6PC3* se asocian con neutropenia y un síndrome polimalformativo que se caracteriza por la presencia de facies triangular, retromicrognatia, patrón venoso prominente en miembros inferiores, cardiopatía congénita (comunicación interauricular) y mal progreso ponderal, como el descrito en nuestra paciente.^{3,4} A pesar de ser una etiología infrecuente de NCG, su coexistencia con el fenotipo peculiar descrito orienta a la solicitud del estudio genético, por lo que es relevante conocerlo.

CASO CLÍNICO

Niña de 2 meses nacida a término, con retraso de crecimiento intrauterino, primera hija de una pareja consanguínea perteneciente a una comunidad menonita. La niña fue derivada por presentar neutropenia persistente y un fenotipo peculiar caracterizado por facies triangular, retromicrognatia, patrón venoso prominente en miembros inferiores y cardiopatía congénita (comunicación interauricular de tipo ostium secundum) y mal progreso ponderal. Presentaba antecedente de infección urinaria por *Escherichia coli*.

Presentaba serologías negativas para VDRL, VIH, Chagas, hepatitis B y C, citomegalovirus, rubéola y toxoplasmosis; y poblaciones linfocitarias normales. Se realizaron potenciales evocados auditivos con resultado patológico; el

fondo de ojo mostraba ambos ojos albinoides.

Las ecografías abdominal y cerebral fueron normales.

Se realizó una punción aspiración de médula ósea (MO) a fin de evaluar la mielopoyesis. Se observó detención de la maduración de la serie mieloide, con predominio de promielocitos asociado a ausencia de neutrófilos en el extendido periférico, en reiteradas oportunidades. El citogenético de MO mostró un cariotipo 46 XX (en 20 metafases analizadas).

Se inició tratamiento con factor estimulante de granulocitos (G-CSF), con lo que se logró la elevación del recuento de neutrófilos (Tabla 1).

Por las características fenotípicas coexistentes con NCG, se sospechó deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa catalítica (*G6PC3*). Se solicitó estudio genético, panel de inmunodeficiencias por método captura de exones con Nextera Rapid Mendelics Custom Panel V2®, seguida de secuenciación de nueva generación con IlluminaHiSeq® y alineamiento e identificación de variantes utilizando protocolos de bioinformática, teniendo como referencia la versión GRCh37 del genoma humano. Se detectó la mutación homocigota del gen de glucosa-6-fosfatasa catalítica 3 (*G6PC3*) variante Ch17:42.152.402G>A (o, de manera alternativa, c.482 G>A-ENST00000269097), que promueve la sustitución del aminoácido arginina en el codón 161 por glutamina (p.Arg161Gln). Este hallazgo permitió el diagnóstico genético de deficiencia de *G6PC3*. Se indicó tratamiento con G-CSF con

TABLA 1. Evolución de índices hematométricos en la internación

Días de internación	2	5	13	19	21	23	27	33	34	37
Hematocrito (%)	30	32	26,2	30,5	29,7	30,8	27,8	32,2	32,9	34,1
Hemoglobina (g/dl)	11	11,2	9,3	11	10,8	11,3	11,7	10,7	11	11,8
Hematíes (x 10 ⁶ /mm ³)	3,30	3,54	3,04		3,56	3,71	3,76	3,72	3,82	4,04
Reticulocitos (%)	1-2									
Leucocitos (mm ³)	2600	3000	1800	4690	3200	4440	5860	3000	5800	5600
Neutrófilos (%)		0		24	20	20	24	8	20	12
Mielocitos (%)									4	16
Linfocitos (%)	48	40	76	44	60	44	68	64		44
Monocitos (%)	52	60	24	30	20	24	6	28	30	28
Plaquetas (mm ³)	767 000	606 000	579 000	596 000	405 000	279 000	304 000	258 000	277 000	288 000
Factor estimulante de granulocitos (G-CSF)	15 µg c/24 h	15 µg sc	15 µg sc	15 µg sc	15 µg sc	50 µg sc	75 µg sc	50 µg sc	50 µg sc	50 µg sc
		↑ (inicio de G-CSF)				↑ (inicio de G-CSF)				
		c/24 h	c/24 h	c/24 h	c/24 h	trisemanal	c/72 h	trisemanal	trisemanal	trisemanal

sc: vía subcutánea.

buena respuesta de neutrófilos y ausencia de infecciones graves. Junto con los servicios de Hematología y Genética, se informó a la familia y se le brindó asesoramiento genético. Luego de

cuatro años de seguimiento, la niña continúa en tratamiento con G-CSF, sin internaciones, y ha tenido un hermano varón con la misma patología y tratamiento.

Tabla 2. Neutropenias congénitas monogénicas

Subgrupo	Enfermedad	Gen y localización	Herencia	Proteína	Función	Fisiopatología	Manifestaciones hematológicas	Manifestaciones extramedulares
Neutropenias congénitas sin manifestaciones extramedulares	Neutropenia congénita grave (NSC1) Neutropenia cíclica	<i>ELANE</i> (Cr 19)	AD	Elastasa del neutrófilo	Involucrada en la respuesta inflamatoria	Activación UPR, por plegamiento anormal de proteína. Bloqueo y apoptosis del neutrófilo	Neutropenia grave o neutropenia cíclica. Detención de la maduración	No
	Deficiencia de CSF3R (NCG7)	<i>CSF3R</i> (Cr 1)	AD o AR	Receptor del factor estimulante de colonias 3	Receptor del G-CSF	Diferenciación anómala del neutrófilo	Neutropenia. Falta de respuesta al tratamiento con G-CSF	No
Neutropenias congénitas sin manifestaciones extramedulares con alteración de la inmunidad	Deficiencia de <i>GFI1</i> (NCG2)	<i>GFI1</i> (Cr 1)	AD	Factor de crecimiento independiente-1	Factor de transcripción para el mantenimiento de HSC	Reducción de la diferenciación mieloide	Neutropenia grave. Linfopenia	No
	Neutropenia congénita (ligada al X)	<i>WAS</i> (Cr X)	Ligada al X	Proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich	Regulador del citoesqueleto	Disrupción del citoesqueleto, apoptosis prematura	Neutropenia. Detención de la maduración. Linfopenia. Alteración de la fagocitosis	No
	Síndrome WHIM	<i>CXCR4</i> (Cr 2)	AD	Receptor de quimiocina tipo 4 C-X-C.	Receptor de CXCL12. Involucrado en crecimiento y diferenciación celular	Mayor respuesta al ligando de quimiocinas. Retención de neutrófilos en la médula ósea	Neutropenia grave. Mielocatexis. Linfopenia (hipogamma)	No
Neutropenias congénitas con manifestaciones extramedulares	Síndrome de Kostmann (NCG3)	<i>HAX1</i> (Cr 1)	AR	Proteína X-1 asociada a HCLS1	Mantiene el potencial de membrana mitocondrial	Incremento de la apoptosis de las células mieloides y neuronales	Neutropenia grave. Detención de la maduración	SNC: retraso madurativo y convulsiones
	Deficiencia de <i>G6PC3</i> (NCG4)	<i>G6PC3</i> (Cr 17)	AR	Glucosa 6-fosfatasa (Sc3)	Hidroliza glucosa 6-fosfatasa en glucosa y fosfato	Alteración de la homeostasis de la glucosa. Activación UPR. Apoptosis de células mieloides	Neutropenia grave. Detención de la maduración	Patrón venoso prominente. Defectos auriculares. Uropatía
	Déficit de <i>VPS45</i> (NCG5)	<i>VPS45</i> (Cr 1)	AR	Clasificador de proteínas vacuolares 45	Trasporte de proteínas intracelulares	Alteración de la maduración y función del neutrófilo con aumento de la apoptosis	Neutropenia, disfunción del neutrófilo, mielofibrosis	Hepatomegalia y nefromegalia
	Déficit de <i>JAGN1</i> (NCG6)	<i>JAGN1</i> (Cr 20)	AR	Proteína jagunal homóloga 1	Proteína transportadora desde el RE al aparato de Golgi	Alteración en la glicosilación de proteínas. Incluye CSF3R. Ausencia de gránulos	Neutropenia grave. Poca respuesta G-CSF	Baja estatura, defectos óseos y dentarios
	Deficiencia de <i>GATA 2</i>	<i>GATA2</i> (Cr 3)	AD	Proteína de unión <i>GATA 2</i>	Factor de transcripción esencial para la hematopoyesis	Maduración anormal del neutrófilo	Neutropenia, monocitopenia y trombocitopenia	Proteinosis alveolar, linfedema
	Síndrome de Shwachman-Diamond	<i>SDBS</i> (Cr 7)	AR	Síndrome de Shwachman-Diamond	Biogénesis del ribosoma, estabilización del huso mitótico	Defectos en la maduración de la subunidad ribosómica 60S	Neutropenia moderada, frecuentemente bi-tricitopenia	Insuficiencia pancreática exocrina, displasia esquelética. Alteraciones cardíacas y hepáticas
	Glucogenosis de tipo Ib	<i>SLC37A4</i> (Cr 11)	AR	Proteína G6-P translocasa	Trasporte de glucosa del citoplasma al RE	Apoptosis del neutrófilo	Neutropenia, disfunción del neutrófilo y monocito	Hipoglucemia, hepatomegalia y enterocolitis
	Enfermedad de Barth	<i>TAZ</i> (Cr X)	Ligado X	Aciltransferasa Taz1p	Metabolismo de la cardioplipina, un fosfolípido de las membranas mitocondriales	Alteración de la homeostasis de membrana	Neutropenia de diferente gravedad	Miocardiopatía, miopatía, retraso del crecimiento

NCG: neutropenia congénita grave; AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; UPR: *unfolded protein response*; G-CSF: factor estimulante de colonias granulocíticas; HSC: célula madre hematopoyética; RE: retículo endoplásmico; SNC: sistema nervioso central.

Adaptada de: Xia J, et al.⁶ y Corey SJ, et al.⁷

DISCUSIÓN

La NCG de tipo IV es causada por una mutación en el gen de la G6PC3. Su incidencia es de <1/1 000 000⁵ y constituye el 2 % de todas las NCG. Se reconocen actualmente mutaciones monogénicas responsables de los diferentes fenotipos de las neutropenias congénitas.^{4,6} En la *Tabla 2* se detalla la clasificación de las neutropenias congénitas monogénicas y sus características clínicas.^{6,7} En el 2009, Dursun y cols., describieron por primera vez, en dos hermanos de Turquía, la asociación de neutropenia grave intermitente con un síndrome caracterizado por hipertensión pulmonar, comunicación auricular de tipo *ostium secundum* y cambios displásicos con un patrón de herencia autosómico recesivo.⁸ Por su parte, Boztug, Banka y cols., describieron un subgrupo de pacientes con NCG con mutaciones bialélicas en el gen de *G6PC3*, que codifica la subunidad catalítica 3 de la glucosa 6 fosfatasa. Desde entonces, se han reportado 90 casos.⁹

El gen *G6PC3* se localiza en 17q21.31, consiste en 6 exones y codifica la proteína G6PC3. La gran mayoría de las mutaciones se describen en el exón 6,¹⁰ aunque se describen mutaciones en todos los exones^{4,11} y mutaciones que generan formas no sindrómicas de NCG, lo que sugiere que toda NCG debiera ser estudiada para déficit de G6PC3.¹²

Además de una neutropenia grave, estos pacientes presentan tres características principales: anomalías en la piel con ectasia venosa superficial, anormalidades cardíacas (principalmente comunicación auricular) y defectos urogenitales.^{4,13}

El cuadro está caracterizado por NCG que ocurre en un fenotipo continuo que incluye los siguientes rasgos:

- **NCG aislada no sindrómica (10 %)**^{12,14}
- **Deficiencia clásica de G6PC3** (conocida como NCG de tipo IV), que incluye NCG más otras anomalías:^{4,9,11}
 - Trombocitopenia intermitente (66 %).
 - Defectos cardíacos congénitos (77 %).
 - Patrón venoso superficial prominente (ectasia venosa, 66 %) que puede no estar presente al nacimiento y desarrollarse en etapas más tardías.¹⁴
 - Defectos urogenitales (44 %), especialmente en los varones, que suelen presentar criptorquidia.
- **Deficiencia grave de G6PC3** (síndrome de Dursun), que es la deficiencia clásica de G6PC3 más:

- Hipertensión pulmonar primaria desde período neonatal.
- Hipoplasia tímica.

Los pacientes presentan, también, retraso del crecimiento intrauterino, fallo de medro y pobre crecimiento posnatal. Otros hallazgos en las formas clásicas y graves incluyen enfermedad inflamatoria intestinal similar a enfermedad de Crohn (EII) y alteraciones endocrinas (deficiencia de hormona del crecimiento, hipogonadismo hipogonadotrófico, pubertad retrasada e hipotiroidismo).

Si bien al inicio se describe, en la fisiopatología del cuadro hematológico, la detención madurativa de las células mieloides como hallazgo patognomónico en el examen de MO,⁴ subsecuentes reportes identifican MO hiperclulares y normocelulares.¹⁰ Más recientemente, exámenes secuenciales suelen mostrar maduración normal y, raras veces, detención en la maduración. Un incremento de la apoptosis y la mielocatexis serían las causas de la NCG.⁴ El mecanismo subyacente al incremento de la apoptosis de neutrófilos, en ausencia de G6PC3, involucra un aumento del estrés en el retículo endoplásmico (RE), que suele encontrarse en casos de plegamiento deficiente de proteínas en el RE. En un intento por contrarrestar los efectos adversos de estos productos tóxicos, la célula inicia procesos de reparación que culminan en la apoptosis. La enzima glucosa sintetasa cinasa-3β (GSK3β), clave en regular la diferenciación celular y apoptosis, estaría implicada en esta vía. En ausencia de glucosa intracelular, se activa la GSK3β, que fosforila la molécula antiapoptótica Mcl1 (proteína de secuencia 1 de células mieloides), la cual es degradada. Los neutrófilos de pacientes con deficiencia de G6PC3 contienen abundante GSK3β no fosforilada e incremento de Mcl1 fosforilada; esto sugiere una disminución del mecanismo antiapoptótico mediado por Mcl1. Esta alteración puede, en parte, ser responsable del fenotipo en este trastorno, al afectar no solo a neutrófilos, sino también a fibroblastos.⁴

El tratamiento se fundamenta en la administración de factor estimulante de granulocitos (G-CSF),¹⁴ con aumento del recuento de neutrófilos y disminución de la incidencia de infecciones. Entre el 10 % y el 40 % de los pacientes no responden al tratamiento³ y necesitan un trasplante de células hematopoyéticas (TCH). El TCH está indicado, además, en caso de transformación leucémica, tempranamente en estudio citogenético con alteraciones

cromosómicas - en especial la monosomía del cromosoma 7,³ y en pacientes con EEI. La EEI no siempre mejora en relación con el recuento de neutrófilos, ya que los neutrófilos deficientes del G6PC3 liberan mediadores proinflamatorios cuando están expuestos a las bacterias intestinales, por lo que hay inflamación intestinal a pesar del tratamiento con G-CSF. El TCH es una opción terapéutica efectiva en pacientes con deficiencia de G6PC3 asociada con EEI refractaria al tratamiento con inmunosupresores.¹⁵ A pesar de que el riesgo de leucemogénesis es más bajo en pacientes con deficiencia de G6PC3 que en quienes tienen NCG por otras causas,¹¹ se ha descrito un caso de leucemia mieloide aguda, por lo cual es prioritario el seguimiento a largo plazo.

La presencia de neutropenia grave persistente en el período neonatal y de lactancia sugiere el diagnóstico de NCG. Las características fenotípicas de la paciente aquí presentada permitieron orientar el estudio genético, arribar al diagnóstico de deficiencia de G6PC3 y brindar asesoramiento genético a la familia. ■

REFERENCIAS

- Klein C. Congenital Neutropenia. In Sullivan KE, Stiehm R (Eds). *Stiehm's Immune Defic*. Academic Press; 2014:605-18. [Acceso: 17 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124055469000297>
- Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet*. 2007; 39(1):86-92.
- Milá M, Rufach A, Dapena JL, Arostegui JI, et al. Neutropenia congénita grave: Análisis de las características clínicas, estudios diagnósticos, tratamiento y seguimiento a largo plazo. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75(6):396-400.
- Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, Schäffer A, et al. A novel syndrome with congenital neutropenia caused by mutations in G6PC3. *N Engl J Med*. 2009; 360(1):32-43.
- Orphanet. Neutropenia congénita grave autosómica recesiva por deficiencia de G6PC3. [Acceso: 17 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=331176
- Xia J, Bolyard AA, Rodgeer E, Stein S, et al. Prevalence of mutations in ELANE, GF11, HAX1, SBDS, WAS, and G6PC3 in patients with severe congenital neutropenia. *Br J Haematol*. 2009; 147(4):535-42.
- Corey SJ, Oyarbide U. New monogenic disorders identify more pathways to neutropenia: from the clinic to next-generation sequencing. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017(1):172-80.
- Dursun A, Ozgul RK, Soydas A, Tugrul T, et al. Familial pulmonary arterial hypertension, leucopenia, and atrial septal defect: A probable new familial syndrome with multisystem involvement. *Clin Dysmorphol*. 2009; 18(1):19-23.
- Dasouki M, Alaiya A, ElAmin T, Shinwari Z, et al. Comprehensive multi-omics analysis of G6PC3 deficiency-related congenital neutropenia with inflammatory bowel disease. *iScience*. 2021; 24(3):102214.
- Banka S, Chervinsky E, Newman WG, Crow YJ, et al. Further delineation of the phenotype of severe congenital neutropenia type 4 due to mutations in G6PC3. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19(1):18-22.
- Boztug K, Rosenberg PS, Dorda M, Banka S, et al. Extended spectrum of human glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3 deficiency: Novel genotypes and phenotypic variability in severe congenital neutropenia. *J Pediatr*. 2012; 160(4):679-83.e2.
- Banka S, Wynn R, Byers H, Arkwright PD, Newman WG. G6PC3 mutations cause non-syndromic severe congenital neutropenia. *Mol Genet Metab*. 2013; 108(2):138-41.
- Banka S, Newman WG, Özgül RK, Dursun A. Mutations in the G6PC3 gene cause Dursun syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(10):2609-11.
- Banka S, Newman WG. A clinical and molecular review of ubiquitous glucose-6-phosphatase deficiency caused by G6PC3 mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:84.
- Goenka A, Doherty JA, Al-Farsi T, Jagger C, et al. Neutrophil dysfunction triggers inflammatory bowel disease in G6PC3 deficiency. *J Leukoc Biol*. 2021; 109(6):1147-54

Masa pulmonar como manifestación primaria de tuberculosis en pediatría: reporte de un caso

Pulmonary tuberculosis presenting as a lung mass in children: case report

M. Sol Fernández Sardá^a, Lourdes Baez Mellid^a, Yaritza Cantillo^a, Verónica Giubergia^a, Marcelo Barrenechea^b, Claudia Sarkis^c, Mariana Álvarez^d, Manuela Dicembrino^a

RESUMEN

La tuberculosis es una de las principales causas infecciosas de muerte en el mundo y es endémica en Argentina. La mayoría de los casos de tuberculosis son de localización pulmonar; el tuberculoma una complicación infrecuente.

Se describe un caso clínico de presentación pulmonar atípica de tuberculosis. Se trata de una niña de 15 meses, previamente sana, derivada a neumología por fiebre, mal progreso de peso e imagen persistente por 2 meses en la radiografía de tórax a pesar de haber recibido antibioticoterapia. Antecedente de contacto estrecho con persona sintomática respiratoria. Se internó para estudio, mostró una PPD de 13 mm y una masa voluminosa heterogénea en el lóbulo superior izquierdo en la tomografía computada de tórax. Se realizaron tres lavados gástricos y toracoscopia exploratoria con biopsia pulmonar con rescate de *Mycobacterium tuberculosis* en cultivos. Se diagnosticó tuberculoma pulmonar y realizó tratamiento estándar con fármacos antituberculosos con evolución favorable.

Palabras clave: tuberculosis pulmonar, tuberculoma, niño, pediatría.

ABSTRACT

Tuberculosis is one of the main causes of death due to infection around the world. Although tuberculosis frequently involves lung parenchyma, tuberculoma is a rare complication.

We describe an atypical pulmonary presentation of tuberculosis. A 15-month-old girl, previously healthy, was referred to the pulmonology department due to fever, poor weight gain, and a 2-months persistent lung image on chest x-ray despite antibiotic therapy. She had been in frequent contact with a respiratory symptomatic subject. She was admitted to the hospital with a TST of 13 mm and a heterogeneous bulky mass in the left upper lobe at chest computed tomography. Three gastric lavages were

done and the patient underwent exploratory thoracoscopy and lung biopsy, with positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis*. The diagnosis of pulmonary tuberculoma was confirmed, and the patient received standard anti-tuberculosis therapy with a favorable evolution.

Key words: tuberculosis pulmonary, tuberculoma, child, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e218>

Cómo citar: Fernández Sardá MS, Baez Mellid L, Cantillo Y, Giubergia V, et al. Masa pulmonar como manifestación primaria de tuberculosis en pediatría: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):e218-e222.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es un problema mundial de salud pública: una cuarta parte de la población está infectada y, aún hoy, es una de las principales causas infecciosas de muerte.^{1,2}

El último reporte global de tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud informó, en el año 2019, 10 millones de casos nuevos (1,1 millones eran niños) y 1,2 millones de muertes por tuberculosis en el mundo.¹ En ese mismo año, en Argentina se notificaron 12 499 casos (17 % fueron menores de 20 años) y 668 muertes.³

La tuberculosis es una enfermedad prevenible y generalmente curable, causada por *Mycobacterium tuberculosis*.⁴ La transmisión se produce por vía inhalatoria a través de aerosoles que contienen bacilos.³ El riesgo de infectarse se asocia con la duración y la proximidad del contacto con una persona contagiosa, y con la cantidad de microorganismos que tenga en el esputo. En general, la transmisión a niños ocurre en el hogar.^{5,6} El riesgo de enfermedad es máximo poco después de la infección inicial y disminuye posteriormente. Los menores de 2 años tienen un riesgo elevado de progresar a enfermedad y de presentar formas graves.^{7,8}

Cerca del 80 % de los casos de tuberculosis son de localización pulmonar, como formas neumoganglionar o pleural (más frecuente

a. Servicio de Neumonología.

b. Servicio de Cirugía Infantil.

c. Servicio de Epidemiología e Infectología.

d. Servicio de Anatomía Patológica.

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

Correspondencia:

M. Sol Fernández Sardá: mariasolfs@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-8-2021

Aceptado: 1-12-2021

en la tuberculosis primaria) o cavitaria (más frecuente en la tuberculosis secundaria).⁴ En niños más pequeños, la frecuencia de localización extrapulmonar es de hasta un 25 %.^{9,10}

El tuberculoma es una complicación infrecuente de la tuberculosis pulmonar. Consiste en una masa encapsulada por tejido conectivo generalmente única de hasta 10 cm de diámetro localizada en lóbulos superiores.¹¹ En la mayoría de los casos, se diagnostica por radiología, pero puede ser necesaria la investigación anatomopatológica.¹²

Se describe el caso clínico de una niña con tuberculoma como presentación pulmonar atípica de tuberculosis.

CASO CLÍNICO

Niña de 15 meses, previamente sana, con antecedente de internación por neumonía

izquierda sin hipoxemia durante 5 días. Recibió antibioticoterapia por vía intravenosa (no se refiere cuál) y egresó completando 10 días de amoxicilina en dosis de 100 mg/kg/día por vía oral. Continuó con registros febriles intermitentes, palidez y mal progreso de peso, por lo que consultó a su pediatra. Se detectó hipoventilación en el hemitórax izquierdo y se solicitó radiografía de tórax, en la que se constató la persistencia de una imagen pulmonar izquierda, por lo que derivó al servicio de neumología del Hospital Garrahan.

La niña convivía con su hermano de 3 años y 4 adultos en total. En la anamnesis dirigida la madre refirió contacto estrecho con un vecino con diagnóstico reciente de tuberculosis. Ella había presentado dolor torácico y tos intermitente en el último mes, por lo que se le había realizado una prueba cutánea de tuberculina (PPD) (de 10 mm) y una radiografía de tórax referida como normal, no se le indicó tratamiento. Persistía con síntomas al momento de la consulta.

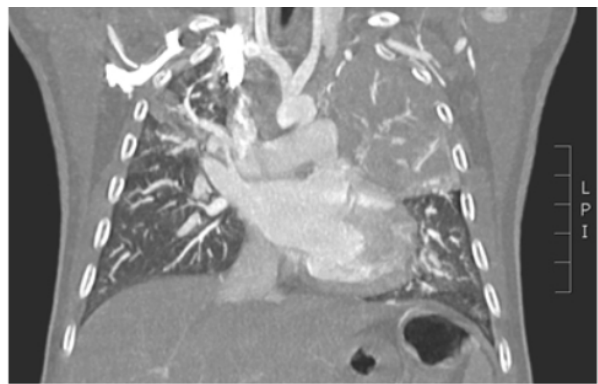
Al examen físico, la niña se encontraba afebril, con palidez generalizada, taquicardia (156 latidos por minuto), taquipnea (35 respiraciones por minuto), saturación de oxígeno respirando aire ambiente (SpO₂ aa) del 96 % y auscultación pulmonar con hipoventilación y subcrepitantes en los campos superior y medio del hemitórax izquierdo. No presentaba hipocratismo digital. No se palpaban visceromegalias ni adenomegalias.

La paciente se internó para estudio y control clínico. Se realizó laboratorio: hemograma con leucocitosis con fórmula repartida y anemia, hepatograma, proteinograma, función renal y dosaje de IgA, IgM, IgG, IgE normales, serología para VIH negativa. Se solicitó PPD con resultado de 13 mm, se tomaron 3 muestras de lavados gástricos (LG) con baciloscopia negativa y se solicitaron cultivos.

FIGURA 1. Radiografía de tórax (frente) de la paciente presentada en el caso clínico



FIGURA 2. Tomografía axial computada de alta resolución. A: corte axial; B: corte coronal



Se repitió la radiografía de tórax, donde se constató la presencia de una imagen radiopaca en los campos superior y medio izquierdos, con desplazamiento de vía aérea hacia contralateral y signo de la silueta con corazón y mediastino (Figura 1). Se solicitó tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) que informó: "Formación voluminosa en topografía del lóbulo superior izquierdo, sólida, heterogénea, con áreas hipodensas y otras con realce tras el contraste. Desplaza mediastino hacia contralateral y se extiende hacia mediastino medial prevertebral. Envuelve a la arteria pulmonar izquierda. Presenta abundante vascularización que depende de la arteria pulmonar y las venas pulmonares izquierdas. Tráquea y bronquio fuente izquierdo desplazados y comprimidos. Retorno venoso pulmonar normal. No se observa vaso aberrante" (Figura 2).

Se plantearon como diagnósticos diferenciales: tuberculoma, malformación adenoquistica o blastoma pulmonar.

Se realizó una toracoscopia exploratoria y toma de biopsia pulmonar, que mostró un lóbulo superior duro pétreo, con adherencias firmes a la pared torácica y salida de material purulento. Se enviaron muestras de parénquima pulmonar y material purulento a anatomía patológica y para cultivo de microorganismos comunes y micobacterias. El informe de anatomía patológica decía: "Presencia de estructuras granulomatosas con centro necrotizante y corona de macrófagos

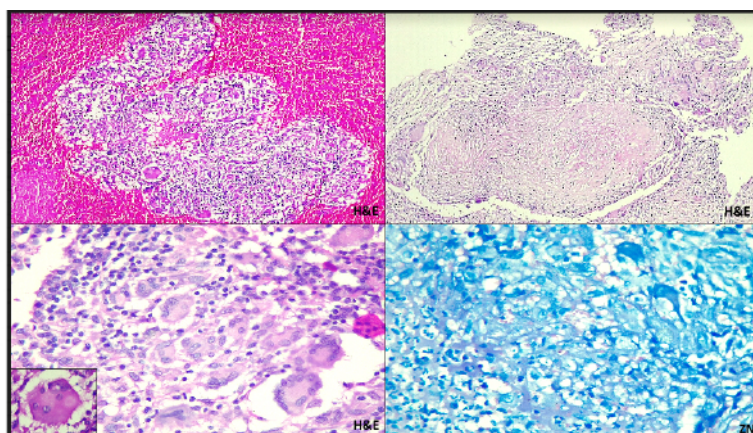
epitelioides. Se observan abundantes células gigantes multinucleadas de tipo Langhans formando parte de las mismas y áreas parcheadas de fibrosis. La técnica histoquímica de Zhiel-Neelsen no evidenció microorganismos. Diagnóstico: proceso inflamatorio crónico granulomatoso". (Figura 3). Los cultivos resultaron positivos para *M. tuberculosis* sensible a rifampicina, pirazinamida e isoniacida. Se confirmó el diagnóstico de tuberculoma. Dos semanas más tarde, se obtuvo resultado positivo para el mismo microorganismo en 2 de 3 cultivos de LG.

Se inició tratamiento con cuatro fármacos antituberculosos: isoniacida (H) en dosis de 15 mg/kg/día, rifampicina (R) en dosis de 10 mg/kg/día, etambutol (E) en dosis de 15 mg/kg/día y pirazinamida (Z) en dosis de 25 mg/kg/día. Dada la buena evolución clínica, se otorgó el alta tras 8 días de internación. Luego de dos meses, se rotó a un esquema con dos fármacos: HR a la misma dosis por 7 meses más.

El tratamiento tuvo una duración total de 9 meses, los 2 primeros con HRZE y los 7 siguientes con HR.

La niña presentó una evolución clínica favorable: buen progreso de peso, sin síntomas respiratorios con buena entrada de aire bilateral sin ruidos agregados y SpO₂ aa del 98 %, con disminución del tamaño de la lesión en la radiografía de tórax (Figura 4). Por estos motivos, se mantuvo conducta expectante con respecto a la intervención quirúrgica.

FIGURA 3. Anatomía patológica de la muestra obtenida por toracoscopia exploratoria. Se observa un proceso granulomatoso con centro necrosante rodeado por células epitelioides, células gigantes multinucleadas tipo Langhans y elementos inflamatorios (linfocitos). Técnica de Ziehl-Neelsen negativa para bacilos ácido-alcohol resistente. Diagnóstico: proceso granulomatoso crónico necrotizante



Se realizó el catastro familiar y de los contactos estrechos. La madre realizó tratamiento empírico con fármacos antituberculosos; el hermano y el tío convivientes recibieron quimioprofilaxis con isoniacida. Se estudió a la abuela conviviente, en quien se descartó la enfermedad.

DISCUSIÓN

El tuberculoma constituye una forma de presentación muy infrecuente de la tuberculosis pulmonar en niños. Puede ser el resultado de tuberculosis primaria o secundaria.¹¹

Desde el punto de vista histológico, los tuberculomas están formados por capas concéntricas de tejido conectivo sin inflamación ni propagación periférica, pueden tener calcificaciones o cavitaciones en su interior.¹¹ Se describen tres mecanismos fisiopatológicos principales para su formación: expansión repetida de un foco de bronconeumonía con necrosis subsecuente y posterior encapsulamiento; cavidad tuberculosa con obstrucción del bronquio de drenaje, retención del material caseoso y posterior encapsulamiento y, por último, varios focos pequeños que se unen y forman una lesión única.^{12,13}

La mayoría de los tuberculomas se descubren al azar mediante estudios por imágenes. Pueden manifestarse al inicio de la enfermedad o ser una lesión residual postratamiento. La presencia de síntomas como fiebre y tos seca indican, posiblemente, actividad de la lesión.¹²

En la TACAR suele observarse una lesión de tamaño variable, la mayoría de las veces ubicada en lóbulos superiores, de forma redondeada o poligonal, de bordes netos, con lesiones satélite, sin realce con el contraste ni broncograma aéreo, con calcificaciones centrales, no cavitada.¹⁴

Según reportes en adultos, la confirmación diagnóstica de tuberculoma puede requerir procedimientos invasivos como punción aspiración percutánea o toracotomía abierta. El 5-24 % de los nódulos pulmonares solitarios resecaos corresponden a tuberculoma.¹³

Los fármacos antituberculosos son el tratamiento de primera línea. Un estudio retrospectivo que evaluó la respuesta al tratamiento en 45 adultos con tuberculoma pulmonar demostró que tras haber realizado un esquema inicial de 4 fármacos (la mayoría con IRZE) prolongado (duración media de 11,7 meses), la lesión había reducido de tamaño en el 40 % de los casos a los 3 meses, en el 76 % al año y en el 82 % a los dos años.¹³

Los diagnósticos diferenciales que deben considerarse ante un diagnóstico presuntivo de neumonía con imagen radiológica persistente a pesar del tratamiento adecuado son infección por *M. tuberculosis* u otros microorganismos atípicos, malformaciones pulmonares congénitas y blastoma pulmonar, entre otros.¹⁵

En conclusión, se presenta el caso clínico de una niña de 15 meses con imagen pulmonar radiopaca persistente que requirió de biopsia, anatomía patológica y cultivo de la lesión para arribar al diagnóstico de tuberculoma. La paciente presentó buena evolución clínico-radiológica con el tratamiento con fármacos antituberculosos, por lo que se difirió una posible alternativa de tratamiento quirúrgico.

Si bien el tuberculoma es una presentación atípica de tuberculosis, particularmente en pediatría, se sugiere siempre considerar la tuberculosis como diagnóstico diferencial de imagen pulmonar persistente, por la alta prevalencia, la diversidad en cuanto a la manifestación clínica y su alta morbimortalidad.

Es fundamental realizar el catastro familiar, así como un tratamiento oportuno de convivientes infectados para disminuir el riesgo de transmisión de tuberculosis y de evolución a enfermedad. ■

FIGURA 4. Radiografía de tórax de frente 4 meses después de haber finalizado el tratamiento antituberculoso






REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: WHO; 2020. [Acceso: 17 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>

- Argentina. Ministerio de Salud. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las personas con TUBERCULOSIS en el primer nivel de atención. 2019. [Acceso: 17 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001443cnt-2019-04-04_guia-tb.pdf
- Argentina. Ministerio de Salud. Tuberculosis en la Argentina. Boletín 2021;4(4). [Acceso: 17 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-03/boletin-epidemiologico-tuberculosis-2021.pdf>
- Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Infectología. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(2):189-90.
- Young Highsmith H, Starke JR, Mandalakas AM. Tuberculosis. En: Wilmott R, Deterding R, Li A, Sly P, (eds) et al. *Kendig. Enfermedades respiratorias en niños*. 9 ed. Barcelona: Elsevier; 2019. Págs.475-96.
- Wood R, Johnstone-Robertson S, Uys P, Hargrove J, et al. Tuberculosis transmission to young children in a South African community: modeling household and community infection risks. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(4):401-8.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselink AC, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8(4):392-402.
- Martinez L, Cords O, Horsburgh R, Andrews J. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis *Lancet*. 2020; 395(10228):973-84.
- Camacho-Badilla K, Camilo-de Amarante E, Martínez de Cuellar C, Castillo-Bejarano J, et al. Tuberculosis en América Latina y su impacto en pediatría. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2020; 33(2):66-73.
- Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in Children. *N Engl J Med*. 2012; 367(4):348-61.
- Delgado-Pecellín I, Molinos-Quintana A, Obando-Santaella I. Giant pulmonary tuberculosis: atypical form of presentation of primary tuberculosis in childhood. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47(1):55-6.
- Araujo PA, Santana BP, March MP. El tuberculoma: presentación radiológica poco común de la tuberculosis pulmonar en la infancia. *Resid Pediatr*. 2016; 6(1):43-4.
- Lee HS, Oh JY, Lee JH, Yoo CG, et al. Response of pulmonary tuberculosis to anti-tuberculous treatment. *Eur Respir J*. 2004; 23(3):452-5.
- Totananungroj K, Chaopotong S, Tongdee T. Distinguishing small primary lung cancer from pulmonary tuberculoma using 64-slices multidetector CT. *J Med Assoc Thai*. 2012; 95(4):574-82.
- Scotta M, Marostica P, Stein R. Neumonía en niños. En: Wilmott R, Deterding R, Li A, Sly P, (eds) et al. *Kendig. Enfermedades respiratorias en niños*. 9 ed. Barcelona: Elsevier; 2019. Págs.427-38

Diabetes mellitus y ataxia de Friedreich en un niño: una difícil coexistencia

Diabetes mellitus and Friedreich's ataxia in a child: a complicated coexistence

Araceli Marqués Cabrero^a , Mónica Expósito Raspeño^a , Verónica Sánchez Escudero^a ,
Nuria Gutiérrez Cruz^a , Amparo González Vergaz^a 

RESUMEN

La ataxia de Friedreich, de herencia autosómica recesiva causada por una expansión repetida de trinucleótidos se asocia, entre otras complicaciones sistémicas, con diabetes mellitus. La aparición de torpeza motriz, con dificultad en la carrera y el salto en un varón de 6 años motivaron el estudio genético para ataxia de Friedreich y permitieron confirmar el diagnóstico. Tres años más tarde, se diagnosticó diabetes mellitus y se inició el tratamiento con insulina. Durante el seguimiento, presentó un importante deterioro neurológico, con necesidad de usar silla de ruedas, lo que dificultó un adecuado control metabólico. Se presenta el manejo y la evolución de un paciente con ataxia de Friedreich y diabetes mellitus.

Palabras clave: ataxia de Friedreich, diabetes mellitus, insulina, células secretoras de insulina, trastornos del metabolismo de la glucosa.

ABSTRACT

Friedreich's ataxia is an autosomal recessive disease caused by trinucleotide repeat expansion, presenting among other systemic complications, diabetes mellitus.

The appearance of motor clumsiness, with running and jumping difficulties in a 6-year-old boy prompted the genetic study of Friedreich's ataxia, confirming his diagnosis. After diagnosis, it was evaluated by Pediatric Cardiology, detecting the presence of non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy, and by Pediatric Endocrinology, due to overweight. At 9 years of age, he was diagnosed with diabetes mellitus, a regimen of insulin treatment was initiated. During follow-up, he presented significant neurological deterioration, reaching the use of a wheelchair, which hinders adequate metabolic control. This is a report of a pediatric patient with Friedreich ataxia and diabetes mellitus.

Key words: Friedreich's ataxia, diabetes mellitus, insulin, insulin-secreting cells, glucose metabolism disorders.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e223>

a. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España.

Correspondencia:

Araceli Marqués Cabrero: aracelimarquescabrero@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Recibido: 22-3-2021

Aceptado: 1-12-2021

Cómo citar: Marqués Cabrero A, Expósito Raspeño M, Sánchez Escudero V, Gutiérrez Cruz N, González Vergaz A. Diabetes mellitus y ataxia de Friedreich en un niño: una difícil coexistencia. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):e223-e225.

INTRODUCCIÓN

La ataxia de Friedreich (AF) es una enfermedad autosómica recesiva por expansión repetida de trinucleótidos guanina-adenina-adenina (GAA) en el primer intrón del gen *FXN*, que codifica la proteína mitocondrial frataxina que interviene en el estrés oxidativo.¹

La AF afecta a 1 de cada 29 000 recién nacidos vivos en la población caucásica² y se caracteriza por ataxia, disartria y alteraciones en la sensibilidad.

La clasificación etiológica de la diabetes mellitus (DM), basada en los criterios de la Asociación Americana para la Diabetes (ADA, por su sigla en inglés)³ incluye a la AF en su apartado de síndromes genéticos asociados con diabetes. Aunque en la actualidad no se conocen los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, la prevalencia de diabetes mellitus en los pacientes con AF es del 8-32 %.

En el presente trabajo, se describe el manejo y la evolución de un paciente pediátrico con ataxia de Friedreich y diabetes mellitus.

CASO CLÍNICO

Primer hijo de padres no consanguíneos, embarazo controlado sin incidencias. Niño nacido a término por cesárea urgente por *vasa previa*, requirió reanimación de tipo V. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatal. Recibió el alta con los siguientes diagnósticos: recién nacido a término de bajo peso para la edad gestacional, asfixia por *shock* hipovolémico y encefalopatía hipóxico-isquémica de grado I. Fue evaluado por el servicio de Neuropediatría, donde se constató exploración neurológica normal.

A los 6 años es remitido al servicio de Neuropediatría por observar torpeza motriz, con dificultad en la carrera y el salto de un año de evolución. Los padres referían hitos del desarrollo adecuados. En la exploración física presentaba ligera hipotonía generalizada, con debilidad de cintura pelviana y escapular, reflejos osteotendinosos ausentes, pies cavos, reflejo cutáneo-plantar flexor y signos de Romberg y de Gowers positivos. Se solicita estudio genético de ataxia de Friedreich, con confirmación del diagnóstico (homocigosis para la expansión del trinucleótido GAA con más de 700 repeticiones).

Tras el diagnóstico de AF, es evaluado por el servicio de Cardiología Infantil, donde se detecta una miocardiopatía hipertrófica no obstructiva, y por el servicio de Endocrinología Infantil por sobrepeso (índice de masa corporal [IMC]: 19,8 kg/m² [+2 desviaciones estándares [DS] según Orbezo 2011)].⁴

A los 9 años, se le diagnosticó diabetes mellitus por hiperglucemia basal (130 mg/dl, 151 mg/dl) en analítica de control y hemoglobina glicosilada (HbA1C) de 6,5 %. Se completó estudio de autoinmunidad pancreática, con resultado positivo débil para los anticuerpos contra células del islote (ICA), negativo para otros autoanticuerpos, y niveles de insulina y péptido C de 12,4 mUI/ml y 1,46 ng/ml, respectivamente. Se inició alimentación fraccionada e insulino terapia con análogos de acción prolongada. A los 3 meses, con una HbA1c de 7,2 %, se añadió insulino terapia con análogos de acción rápida, con irregular cumplimiento.

Durante el seguimiento, presentó un importante deterioro neurológico, objetivándose un empeoramiento en la escala internacional de calificación cooperativa de la ataxia (ICARS, por su sigla en inglés)⁵ con una puntuación de 28-30/100 (las anteriores eran de 19-22), momento en el que presentaba una HbA1c de 12,1 %. Ante el aumento de la torpeza motora, se decidió la inserción de un sistema de monitorización de glucosa tipo *flash*, con el objetivo de facilitar el autocontrol de la diabetes por parte del paciente. A los 4 meses de su inserción se constató una mejora del control de metabólico, con una HbA1C de 6,9 %.

En la actualidad, transcurridos 2 años desde el diagnóstico, recibe tratamiento con coenzima Q10, insulina glargina e insulina aspártica en dosis de 0,6 UI/kg/día. El control metabólico no es el ideal, debido al seguimiento irregular en consulta y la escasa adherencia terapéutica; los valores de

HbA1C son de aproximadamente 7,5 %.

Desde el inicio presenta obesidad de predominio abdominal, de difícil control por limitación en la movilidad. Hoy en día se traslada en silla de ruedas, aunque mantiene un IMC estable de 21 kg/m² (+2,2 DE según Orbezo 2011).⁴

DISCUSIÓN

La presentación clásica de la AF se inicia en la niñez o adolescencia; la torpeza general y la ataxia son los primeros síntomas en aparecer, como ocurrió en el paciente aquí presentado.

En el 96 % de los casos, la enfermedad se debe a una expansión inestable del trinucleótido GAA situada en el intrón 1 del gen *FXN* (9q21.11). Las repeticiones expandidas más largas causan una mayor deficiencia de frataxina y se asocian con una aparición más temprana y grave de AF.⁶ A diferencia de la miocardiopatía, la DM no es un síntoma de presentación típico en la AF, ya que la hiperglucemia aparece aproximadamente 15 años tras el inicio de los síntomas neurológicos.⁷ La esperanza de vida es de aproximadamente 35 años.⁷ En casos con evolución tórpida, el debut suele ser más temprano, y la esperanza de vida es menor. En varios estudios, se ha relacionado la longitud de la expansión de GAA con la prevalencia y gravedad de la DM.⁸⁻¹⁰ En el paciente presentado, se constataron más de 700 repeticiones, lo que explicaría la temprana aparición de la DM.

La base patológica de la DM en los pacientes con AF no se conoce. Los estudios clínicos en seres humanos apuntan a un mecanismo de disfunción y de apoptosis de las células β . En ambos procesos, las mitocondrias juegan un papel crucial, ya que son fundamentales para el acoplamiento de estímulo-secreción en las células β , detectan los nutrientes e impulsan los pasos de activación y amplificación de la secreción de insulina.¹¹⁻¹³

La desaparición de las células β en la deficiencia de frataxina puede ser consecuencia de la activación de la vía intrínseca de la apoptosis mediada por el estrés oxidativo, aunque los mecanismos no están bien establecidos.⁷ La inducción de AMPc normaliza el estado oxidativo mitocondrial y previene la activación de la vía intrínseca de la apoptosis en células β y neuronas deficientes en frataxina.¹¹

Los análogos de las incretinas, péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) y péptido inhibidor gástrico (GIP) también pueden ser protectores

para las células β deficientes en frataxina. Por tanto, la inducción de cAMP por análogos de incretinas puede tener potencial terapéutico para prevenir la pérdida de células β y neuronales en AF.⁵

Se sabe que los individuos afectados de AF presentan un aumento de la grasa abdominal, lo que puede conducir a una resistencia insulínica. De hecho, el paciente del caso clínico presentaba obesidad abdominal con un IMC superior a +2 DS. Sin embargo, se ha visto que en estos pacientes no hay una mayor secreción de insulina, lo que indica insuficiencia de las células β pancreáticas.¹² La asociación entre AF y DM es infrecuente en la edad del paciente; la DM puede deberse a varios mecanismos fisiopatológicos; por un lado, la resistencia a la insulina y por otro, la apoptosis de células beta por el estrés oxidativo.

La AF disminuye la calidad de vida del paciente. El diagnóstico adicional de DM agrava la situación clínica; por lo tanto, la detección temprana y el manejo óptimo de la DM pueden traducirse en un beneficio clínico. Es conocido que el buen control metabólico se relaciona con menor deterioro neurológico⁹ y cardiológico.¹⁴ Sin embargo, en las guías de práctica clínica actuales,¹ no existe consenso sobre el cribado de DM ni sobre los objetivos terapéuticos. Se recomienda la determinación de la glucosa plasmática en ayunas de forma anual,¹ aunque está establecido que la prueba de tolerancia oral a la glucosa es la herramienta que permitiría un diagnóstico más temprano y, por lo tanto, sería preferible su uso al uso de la glucosa plasmática en ayunas o a la HbA1c.^{1,7,15}

Debido a que la HbA1c se modifica lentamente con el tiempo y a que el inicio de la diabetes en la AF puede ser abrupto, un valor normal de HbA1c no permite excluir la diabetes en estos pacientes. La HbA1c es importante en el seguimiento, al igual que en todos los pacientes con DM.

La administración de insulina exógena es el tratamiento clásico en pacientes con DM y AF.¹² Además, como en el resto de pacientes con DM, se establecen medidas de alimentación y ejercicio como parte del tratamiento.¹

Conseguir un control metabólico óptimo resulta un reto por la limitación para la actividad física, de autoanálisis y de autoinyección.⁹ En estos pacientes, resulta interesante la inserción de sistemas de monitorización continua de glucosa para facilitar y mejorar el autocontrol.

Cabe destacar que no existen estudios controlados que comparen diferentes terapias

de DM en la AF. Hasta el momento, salvo el uso de insulina exógena, no se conocen otros tratamientos eficaces. Parece que la inducción de AMPc por análogos de incretinas puede tener potencial terapéutico.⁷

La presentación de este caso clínico intenta destacar la aparición de DM en un paciente con AF, así como las dificultades en su manejo y la importancia de poner a su alcance la tecnología asociada a la diabetes disponible actualmente. ■

REFERENCIAS

1. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, et al. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:184.
2. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet*. 2000;37(1):1-8.
3. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl 1:S8-16.
4. Fernández C, Lorenzo H, Vrotsou K, Aresti U, et al. Estudio de crecimiento de Bilbao. Curvas y tablas de crecimiento (estudio transversal). Fundación Faustino Orbeagozo Eizaguirre, 2011. [Consulta: 16 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.fundacionorbeagozo.com/wp-content/uploads/pdf/estudios_2011.pdf
5. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci*. 1997;145(2):205-11.
6. De Castro M, García-Planells J, Monrós E, Cañizares J, et al. Genotype and phenotype analysis of Friedreich's ataxia compound heterozygous patients. *Hum Genet*. 2000;106(1):86-92.
7. Pappa A, Häusler MG, Veigel A, Tzamouranis K, et al. Diabetes mellitus in Friedreich Ataxia: A case series of 19 patients from the German-Austrian diabetes mellitus registry. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;141:229-36.
8. Greeley NR, Regner S, Willi S, Lynch DR. Cross-sectional analysis of glucose metabolism in Friedreich ataxia. *J Neurol Sci*. 2014;342(1-2):29-35.
9. McCormick A, Farmer J, Perlman S, Delatycki M, et al. Impact of diabetes in the Friedreich ataxia clinical outcome measures study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(9):622-31.
10. Isaacs CJ, Brigatti KW, Kucheruk O, Ratcliffe S, et al. Effects of genetic severity on glucose homeostasis in Friedreich ataxia. *Muscle Nerve*. 2016;54(5):887-94.
11. Cnop M, Mulder H, Igoillo-Esteve M. Diabetes in Friedreich ataxia. *J Neurochem*. 2013;126 Suppl 1:94-102.
12. Cnop M, Igoillo-Esteve M, Rai M, Begu A, et al. Central role and mechanisms of β -cell dysfunction and death in friedreich ataxia-associated diabetes. *Ann Neurol*. 2012;72(6):971-82.
13. Igoillo-Esteve M, Gurgul-Convey E, Hu A, Romagueira Bichara Dos Santos L, et al. Unveiling a common mechanism of apoptosis in β -cells and neurons in Friedreich's ataxia. *Hum Mol Genet*. 2015;24(8):2274-86.
14. Snyder M, Seyer L, Lynch DR, Resnick A, Zesiewicz TA. Cardiac dysfunction exacerbated by endocrinopathies in Friedreich ataxia: a case series. *J Child Neurol*. 2012;27(10):1316-9.
15. Azzi AS, Cosentino C, Kibanda J, Féry F, Cnop M. OGTT is recommended for glucose homeostasis assessments in Friedreich ataxia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;6(1):161-6.

Manejo de hemangioma ulcerado segmentario: combinación de tratamiento sistémico y tópico en dos casos pediátricos

Management of ulcers on a segmental hemangioma: A combination of systemic and topical therapies in two pediatric cases

Luciana L Tirelli^a , Paula C. Luna^a , Alejandra A. Panizzardi^a , Margarita Larralde^a 

RESUMEN

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores benignos más frecuentes de la infancia; la variante segmentaria es rara y se asocia con un mal pronóstico. Una de sus principales complicaciones es la ulceración durante la fase de crecimiento del tumor, a pesar de no presentar características macroscópicas compatibles con una lesión agresiva. El manejo en estos casos es dificultoso e impone la necesidad de asociar múltiples estrategias, algunas orientadas específicamente a impedir la proliferación del hemangioma y otras orientadas a la curación de la herida, el manejo del dolor y la prevención de la infección agregada. Presentamos dos casos a fin de comunicar nuestra experiencia respecto del manejo de dicha patología y su evolución final.

Palabras clave: úlcera, hemangioma, niño, propranolol, heridas/terapia.

ABSTRACT

Infantile hemangiomas (IHs) are the most common benign tumors of childhood, and segmental ones are rare and associated with a poor prognosis. While these tumors look harmless, one of their main related complications is ulceration during tumor growth. The management in these cases is extremely challenging, requiring a combination of multiple approaches, some specifically aimed at preventing the proliferation of the hemangioma and others aimed at wound care, pain management, and prevention of further infection. Here we discuss two cases to narrate our experience on the management of this condition and its outcome.

Key words: ulcer, hemangioma, child, propranolol, wound/therapy.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e226>

Cómo citar: Tirelli LL, Luna PC, Panizzardi AA, Larralde M. Manejo de hemangioma ulcerado segmentario: combinación de tratamiento sistémico y tópico en dos casos pediátricos. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):e226-e230.

a. Servicio de Dermatología, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Luciana L. Tirelli: lucianatirelli@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-8-2021

Aceptado: 10-1-2022

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas infantiles sindrómicos son tumores vasculares benignos raros. Dado que estos tumores presentan una fase de desarrollo rápida, a menudo se suelen ulcerar. El manejo de esta complicación es dificultoso y multidisciplinario. Por un lado, existen tratamientos sistémicos como los betabloqueantes (propranolol) y, con frecuencia, en combinación con esteroides. Por el otro, se encuentran los tratamientos tópicos.^{1,2} El tratamiento de los hemangiomas infantiles es complejo; hay una amplia variedad de opciones a utilizar, y, a la hora de escoger una línea terapéutica, se debe tener en cuenta la extensión del tumor y un entorno dispuesto a realizar las curaciones. Se comunican dos casos con compromiso extenso y evolución favorable con tratamiento tópico y sistémico simultáneo.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Recién nacida de sexo femenino de 38 semanas de gestación, con peso adecuado para la edad gestacional, que nació con genitales externos dismórficos y ano imperforado, por lo cual se realizó una cirugía de reconstitución anal de urgencia. Dos semanas después, se presenta con úlceras en la región lumbosacra, el labio mayor izquierdo y la pierna izquierda, sector donde presentaba un hemangioma segmentario. Al ser evaluada por el servicio de Dermatología se reinterpretó como un síndrome PELVIS (acrónimo utilizado para referirse a la variedad de hemangioma infantil perineal, malformación de genitales externos, lipomielenocele, anomalías vesicorrenales, ano imperforado y fibromas planos cutáneos). Se realizó una ecografía de la región lumbosacra, en la cual se observó un cono medular en posición baja (altura L3). Por este motivo, se realizó una resonancia magnética (RM) en la cual se

observó una imagen compatible con lipoma intradural a nivel de L3-L4, que se interpretó como un lipomielenocele. La ecografía renovesical no mostró alteraciones. A los 18 días de vida, se inició tratamiento con propranolol en dosis de 2 mg/kg/día en 2 tomas, con buena tolerancia, pero con aumento progresivo de la úlcera, por lo que, a las 2 semanas se adicionó metilprednisona en dosis de 1 mg/kg/día, 1 vez al día. Durante los primeros días de internación, se realizaron curaciones con solución fisiológica y vaselina estéril; al mes de vida se agregaron curaciones con ungüento a base de aceite de hígado de bacalao, vaselina, cera de abejas,

aceite de girasol y aceite de almendras y una crema dérmica a base de ácidos grasos de origen vegetal y vitaminas A, D y E (Curefini®) en la región glútea. Asimismo, para el manejo del dolor se utilizó morfina durante la internación. La paciente presentó también úlceras perimaleolares y en *hallux* (Figura 1), que se trataron de forma local con Curefini® y con apósitos adhesivos de silicona (Mepitel®). Las enfermeras de la sala de neonatología instruyeron a los padres para hacer las curaciones; una vez aprendida la técnica, se les otorgó el alta sanatorial con pautas de alarma. La úlcera glútea resolvió completamente a los 3 meses de vida, con persistencia de la úlcera

FIGURA 1. Paciente del caso clínico 1. A: imagen al nacimiento con área eritematosa bien delimitada en región perineal. B y C: hemangioma segmentario ulcerado a las 2 semanas de vida que compromete la región lumbosacra, glútea, vulvar y raíz de muslos. D: control de la ulceración a los 2 meses de edad. Obsérvese la profundización de la lesión aún en tratamiento sistémico (propranolol y corticoesteroides) y tópico

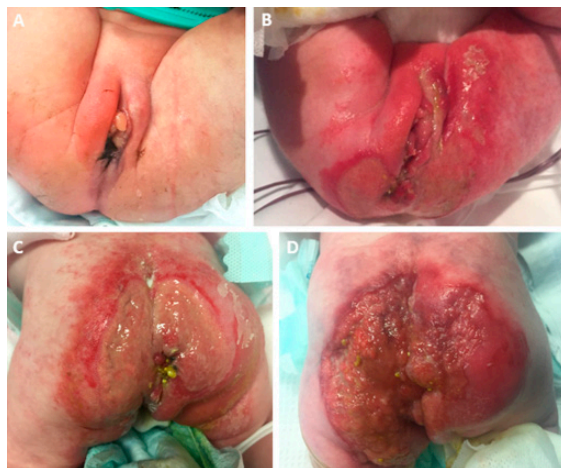


FIGURA 2. Paciente del caso clínico 1. A: control a los 4 meses de edad. Si bien presenta un incremento en la superficie de la ulceración, que compromete hasta la región maleolar izquierda, la misma se volvió superficial. B: control evolutivo a los 6 meses de edad



maleolar hasta los 5. A los 4 meses de vida, se comenzó con descenso lento de corticoides hasta que se suspendieron a los 6 meses (Figura 2). Actualmente la paciente tiene 3 años y presenta resolución completa del cuadro sin alteraciones funcionales asociadas (Figura 3).

Caso 2

Recién nacida de sexo femenino, sin antecedentes perinatológicos, que al momento del nacimiento presentó una mácula rosada que se extendía por la vulva y el glúteo, muslo y pierna izquierdos. Se interpretó dicha lesión como

un hemangioma segmentario. A las 2 semanas de vida, se observó una ulceración en el glúteo homolateral. Por tal motivo, se inicia tratamiento con propranolol por vía oral, en dosis de 2 mg/kg/día en 2 tomas y curaciones con Curefini®. En la actualidad, la paciente tiene 3 meses de vida y presenta una excelente evolución con resolución completa de la úlcera, continúa con tratamiento sistémico (Figura 4). Se descartó compromiso extracutáneo con los estudios de extensión.

DISCUSIÓN

El hemangioma infantil (HI) es el tumor

FIGURA 3. Paciente del caso clínico 1. Resolución completa de la lesión. Actualmente la niña tiene tres años y no presenta alteraciones funcionales del miembro afectado. A: lecho cicatrizal de vulva y muslo izquierdo, sin alteración anatómica. B: obsérvese la extensión del compromiso hasta miembro inferior distal; actualmente cicatrizado. C: cicatrización de la región lumbosacra y glútea



FIGURA 4. Paciente del caso clínico 2. La niña nació con lo que impresionaba un nevo rosado (lesión precursora de HI) que comprometía vulva, glúteos, cadera y miembro inferior izquierdo; se interpretó como un hemangioma segmentario. A: 2 semanas después evolucionó con una ulceración a nivel del glúteo izquierdo. B: evolución a los 3 meses de vida. C: a los 6 meses de edad, la paciente evolucionó de manera favorable con el tratamiento combinado



HI: hemangioma infantil.

benigno más frecuente de la infancia. Su fisiopatogenia se desconoce con exactitud, pero se postula cierta aberrancia en la migración y diferenciación de células madre mesenquimáticas durante la embriogénesis. Desde el punto de vista histopatológico, se compone de células endoteliales proliferantes. Aparece en las dos primeras semanas de vida, alcanza el pico máximo de desarrollo dentro del primer año para involucionar de manera paulatina durante la primera infancia. Suelen localizarse en cabeza y cuello, son raros en otras localizaciones.¹⁻³ Aproximadamente el 10 % de los hemangiomas se localizan en la región perineal.⁴ En ocasiones, su compromiso es segmentario, se acompaña de anomalías internas y constituye distintos síndromes. En estos casos, se los nombra por medio de acrónimos, como es el caso del síndrome PELVIS. Este término fue propuesto por Girard en 2006, hace alusión a la coexistencia de hemangioma segmentario que afecta a la región inferior del cuerpo, compromiso de genitales y vía urinaria junto con anomalías espinales y ano imperforado, entre otros hallazgos.⁵ No hace falta que se encuentren presentes todas las anomalías que componen al síndrome para considerarlo como tal (ver el caso clínico 1).

Tal como sucedió con las pacientes presentadas, la complicación más frecuente en este tipo de hemangiomas segmentarios es la ulceración,⁶ sobre todo en los casos donde el compromiso es perineal, debido al constante roce y contacto con fluidos.⁴ A fin de evitar la ulceración, o intentar lograr el menor daño tisular posible, es indicación el inicio temprano del tratamiento con propranolol. En los últimos años, este betabloqueante se ha transformado en el tratamiento de elección para los HI. La dosis varía entre 1-3 mg/kg/día y, por lo general, se la divide en 2-3 tomas. Es necesario evaluar el estatus basal del paciente, desde el punto de vista cardiológico y respiratorio, antes de iniciar el tratamiento.⁷ Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran trastornos del sueño, frialdad de zonas acrales, diarrea e hiperreactividad bronquial; la incidencia de bradicardia, hipotensión e hipoglucemia es menor.^{2,7} El tratamiento de los hemangiomas ulcerados se basa en el tratamiento del hemangioma propiamente dicho y luego, se deberá complementar con tratamientos locales, láser o quirúrgicos, de ser necesario.

En una revisión sistemática del manejo de los hemangiomas ulcerados se revisaron las historias clínicas de 1230 pacientes donde se reportó

el uso de propranolol, corticoides sistémicos, antibióticos (tópicos y sistémicos), timolol, láser de colorante pulsado y cirugía. Se concluye que, entre estos tratamientos, el más útil para el tratamiento de las úlceras es el propranolol. No es raro de observar, al inicio del tratamiento, que las lesiones ulceradas aumenten de diámetro de manera transitoria para luego iniciar su mejoría. Se desaconsejan los antibióticos en ausencia de infección evidente, para minimizar el desarrollo de resistencia bacteriana.⁸

Por otro lado, en forma paralela y complementaria al tratamiento sistémico, debe instaurarse el manejo correcto de las heridas. Si bien la ulceración es la complicación más frecuente de los HI, su manejo no está estandarizado, requieren de un abordaje personalizado y depende del nivel de experiencia y la disponibilidad de opciones terapéuticas para cada profesional.

Entre los múltiples productos utilizados se encuentran los apósitos hidrocoloides, los hidrófilos, los impregnados en plata, los de silicona y los de alginato, los hidrogeles amorfos, el gel de becaplermin, la gasa vaselinada y el gel de metronidazol.⁹ Cabe mencionar que no existen publicaciones que demuestren la superioridad de un tratamiento por sobre otro. Incluso en un reporte de la revisión sistemática de historias clínicas de 225 hemangiomas ulcerados en un centro de Melbourne,¹⁰ se observó que se habían utilizado más de seis métodos distintos que incluían gasas vaselinas, alginatos, hidrocoloides, hidrofibras, hidrogeles, espumas, con y sin impregnación en plata, concluyendo que ninguno de los métodos era superior al otro en cuanto al tiempo a la curación.

En los casos clínicos aquí presentados, desde un primer momento, se instauraron curaciones 3 veces por día con Curefini®. El objetivo era estimular el epitelio remanente a expensas de la granulación. Dicho compuesto tiene, además, un efecto estimulador de la angiogénesis, antiedematoso, antimicrobiano y antipruriginoso.¹¹⁻¹³ Si bien no se encuentra aprobado su uso en neonatos que presentan heridas abiertas, tampoco existe literatura que desestime su uso por toxicidad. En el caso de las recién nacidas presentadas, se explicó esto mismo a los padres y se consensuó actuar según la experiencia previa del servicio de Dermatología.

A pesar de que los hemangiomas son tumores de alta incidencia y la ulceración es su complicación más frecuente, no existen al

momento guías de manejo específico; por este motivo, el reporte de casos y serie de casos con distintos tipos de cuidados específicos de las heridas es fundamental para colaborar a la mejor evidencia disponible. ■

REFERENCIAS

1. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol.* 2002;138(12):1567-76.
2. Valdebran M, Wine Lee L. Hemangioma-related syndromes. *Curr Opin Pediatr.* 2020;32(4):498-505.
3. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics.* 2006;117(3):698-703.
4. Berk DR, Bayliss SJ, Merritt DF. Management quandary. Extensive perineal infantile hemangioma with associated congenital anomalies: an example of the PELVIS syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2007;20(2):105-98.
5. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS syndrome. *Arch Dermatol.* 2006;142(7):884-8.
6. Kaushik SB, Kwatra SG, Mc Lean TW, Powers A, et al. Segmental ulcerated perineal hemangioma of infancy: a complex case of PELVIS syndrome successfully treated using a multidisciplinary approach. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(6):e257-8.
7. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics.* 2013;131(1):128-40.
8. Wang JY, Ighani A, Ayala AP, Akita S, et al. Medical, surgical, and wound care management of ulcerated infantile hemangiomas: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(5):495-504.
9. Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Br J Dermatol.* 2013;169(1):20-30.
10. Lokmic Z, Grainger T, Atapattu NV, Phillips RJ, Penington AJ. Wound management of ulcerated haemangioma of infancy - an audit. *Int Wound J.* 2017;14(6):967-72.
11. Huang TH, Wang PW, Yang SC, Chou WL, Fang JY. Cosmetic and therapeutic applications of fish oil's fatty acids on the skin. *Mar Drugs.* 2018;16(8):256.
12. Guo S, Ge Y, Na Jom K. A review of phytochemistry, metabolite changes, and medicinal uses of the common sunflower seed and sprouts (*Helianthus annuus* L.). *Chem Cent J.* 2017;11(1):95.
13. Fratini F, Cilia G, Turchi B, Felicioli A. Beeswax: A minireview of its antimicrobial activity and its application in medicine. *Asian Pac J Trop Med.* 2016;9(9):839-43.

Entrevistas virtuales para el ingreso a residencias de profesionales de la salud durante la pandemia por COVID-19

Virtual interviews for admission to health care residency programs during the COVID-19 pandemic

Alfredo Eymann^{a,c} , Roberta Ladenheim^{a,b} , Amanda R. Soto Pérez^{a,c} , Fabiana Reboiras^b , Clara Facioni^b , Eduardo Durante^{a,d} 

RESUMEN

Introducción. La pandemia por COVID-19 obligó a los sistemas de residencias a adaptar sus procesos de selección. Nuestro objetivo fue describir la experiencia de virtualización de las entrevistas de selección de residentes a través de la percepción de las personas aspirantes.

Población y métodos. Se envió un cuestionario electrónico a las personas aspirantes de residencias para profesionales de la salud luego de las entrevistas en 2020.

Resultados. Se obtuvieron 221 respuestas y la distancia promedio a la institución fue 163 km. El 67,9 % de los aspirantes utilizaron computadora personal; el 98,2 % percibió un trato apropiado; el 77,8 % pudo expresar sus ideas, y el 12,2 % manifestó dificultades técnicas. El 32,6 % refirió que, para próximos procesos de selección, preferiría entrevistas virtuales y al 17,6 % le sería indistinto.

Conclusiones. Las entrevistas virtuales permitieron completar el proceso de selección de residentes; un tercio preferiría entrevistas virtuales en el futuro y no hubo limitaciones tecnológicas evidentes.

Palabras clave: *internado y residencia, entrevista, COVID-19.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.354>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.354>

Cómo citar: Eymann A, Ladenheim R, Soto Pérez AR, Reboiras F, et al. Entrevistas virtuales para el ingreso a residencias de profesionales de la salud durante la pandemia por COVID-19. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):354-358.

- a. Centro de Investigación en Educación para Profesionales de la Salud, Instituto Universitario Hospital Italiano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- b. Centro de Investigación en Docencia, Gestión y Desarrollo Universitario, Instituto Universitario Hospital Italiano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- c. Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- d. Servicio de Medicina Familiar, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Alfredo Eymann:
alfredo.eymann@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 13-10-2021
Aceptado: 6-4-2022

INTRODUCCIÓN

La pandemia de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) obligó a los sistemas de residencias de los servicios de salud a adaptar sus procesos de selección y estrategias formativas.¹⁻³ El aislamiento social, preventivo y obligatorio (ASPO) iniciado en Argentina en marzo de 2020 con motivo de la pandemia por COVID-19 generó la suspensión de las instancias presenciales en todos los niveles educativos. Tras esta medida inédita, fue necesario diseñar estrategias que permitieran la continuidad educativa de las residencias para profesionales de la salud.

En Argentina, se realizó por primera vez el examen único digital y ubicuo gestionado por el Ministerio de Salud de la Nación para el ingreso de la mayoría de las residencias.⁴ De la misma manera, el resto de los procesos que constituyen el concurso de ingreso a las residencias requirió adaptarse a las limitaciones impuestas por el ASPO.

Nuestra institución es un hospital universitario de gestión privada que coordina más de 600 profesionales de la salud en 50 programas de residencia. La selección de residentes considera las calificaciones académicas de las personas aspirantes a través del promedio de la carrera de grado y el puntaje del examen único de conocimiento gestionado por el Ministerio de Salud. Asimismo, considera algunas de sus características personales y

profesionales, a través de una entrevista personal por un panel o una serie de mini entrevistas múltiples.

Tradicionalmente, las entrevistas se suelen realizar de manera presencial a fin de lograr la interacción de las personas aspirantes con el equipo directivo y docente de la residencia, que incluye coordinadores, supervisores y jefes de residentes, entre otros.

El valor diferencial de las entrevistas, como instrumento de selección de residentes, es que permite valorar características no académicas y atributos personales e interpersonales importantes para su desempeño profesional dentro de un programa educativo.⁵ Se ha definido que, si la entrevista se diseña como una conversación dirigida, permite obtener datos en profundidad de la persona entrevistada.⁶ Asimismo, la confiabilidad de las entrevistas se incrementa a medida que se estandarizan los dominios para evaluar y se capacita a los equipos de entrevistadores.

Si bien las entrevistas virtuales son frecuentes en los procesos de contratación laboral, la experiencia con este tipo de entrevistas para la selección de residentes ha sido limitada hasta la pandemia por COVID-19.⁷⁻¹⁰ Tanto es así que el Consejo de Acreditación para la Educación Médica de Posgrado en Estados Unidos y otras instituciones educativas recomendaron la realización de entrevistas virtuales en los procesos de selección en 2020.¹¹

Por tal motivo, nuestro objetivo fue describir la experiencia de virtualización de las entrevistas de selección de residentes a través de la percepción de las personas aspirantes.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal a través de una metodología cualicuantitativa. La población fueron las personas aspirantes a las residencias para profesionales de la salud y el muestreo fue no probabilístico e intencional. Se envió una invitación para completar un cuestionario anónimo y voluntario (mediante la herramienta Google Form[®]) una semana posterior a la toma de entrevista y previo a la publicación del orden de mérito para el ingreso a la residencia en el proceso de selección 2020. Se realizó un recordatorio a la semana y la respuesta al cuestionario se consideró el consentimiento a participar.

A partir de la bibliografía, un grupo integrado por dos profesionales de la salud expertos en

educación médica y una licenciada en educación diseñaron y realizaron la validación del contenido del cuestionario que debía ser respondido por los aspirantes. Se efectuó una prueba de validez aparente con cuatro residentes de primer año y se realizaron ajustes. No se realizaron pruebas de confiabilidad.

Se evaluaron las siguientes variables: edad, género, promedio de carrera, tipo de gestión de la universidad (pública, privada o extranjera), tipo de especialidad a la que aspira (clínica, quirúrgica u otra), distancia al momento de realizar la entrevista, duración de la entrevista (breve, adecuada, larga), dispositivo electrónico utilizado, dificultades técnicas durante la entrevista, número de entrevistadores, hubo entrevistadores con cámara apagada, percibió su intimidad afectada por conectarse desde un ámbito personal, practicó cómo realizar entrevistas, percibió que pudo expresar sus ideas, recibió trato apropiado, hubo preguntas inadecuadas, hubo actitudes que lo incomodaron, preferencia en futuras entrevistas (presencial, virtual, indistinto), aspectos positivos y negativos percibidos (*Material suplementario*).

Se definió como especialidades clínicas: cardiología, clínica médica, dermatología, gastroenterología, neurología, pediatría, psiquiatría y terapia intensiva.

Se definieron como especialidades quirúrgicas: anestesiología, cirugía cardiovascular, cirugía general, cirugía pediátrica, ginecología, neurocirugía, oftalmología, ortopedia y traumatología, otorrinolaringología, tocoginecología y urología.

Se definieron como otras especialidades: anatomía patológica, bioquímica, diagnóstico por imágenes, enfermería y terapia radiante.

Las variables continuas se expresaron en medias y desviación estándar, y las categóricas, en números absolutos y porcentajes. Los datos se procesaron con el programa Stata 15[®]. Para el análisis cualitativo, tres investigadores en forma independiente definieron categorías a través de la lectura y análisis iterativo de las respuestas de texto libre que se consolidaron mediante la triangulación entre ellos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación Universitaria de nuestra institución (Aprobación N.º 0040-20).

RESULTADOS

Respondieron el cuestionario 221 / 550 aspirantes (tasa de respuesta 40,2 %); ninguno

fue eliminado y todos se analizaron.

La *Tabla 1* describe las características de las personas aspirantes que fueron mayormente de género femenino (66 %), egresadas de una universidad pública (65,6 %), se encontraban a una distancia promedio de 163 km de nuestra institución al momento de la entrevista. Nueve de los entrevistados se hallaban a más de 1200 km de distancia.

La *Tabla 2* describe las características de las entrevistas en las que mayormente se utilizó una computadora personal (67,9 %) y se percibió un trato apropiado por parte de los equipos de entrevistadores (98,2 %). Las personas aspirantes percibieron que pudieron expresar sus ideas (77,8 %); algunos manifestaron dificultades

técnicas (12,2 %) y expresaron que, para próximos procesos de admisión, preferirían entrevistas virtuales (32,6 %) o que les resultaría indistinto (17,6 %).

Hubo pocas preguntas percibidas como inadecuadas (4,5 %) o actitudes que incomodaron (6,3 %) a las personas aspirantes. Estas estuvieron vinculadas a preguntas sobre militancia política, asistencia a tratamiento psicológico, disponer de empleada doméstica o número de convivientes. También incomodó que los miembros de las mesas de entrevista miraran el teléfono celular o manifestaran desinterés.

La *Tabla 3* describe los aspectos percibidos como positivos y negativos de las entrevistas virtuales.

TABLA 1. Características de las personas aspirantes a la residencia (n = 221)

Edad en años (media, DE)		26	2,6
Género (n, %)	Femenino	146	66
	Masculino	74	33,5
	Otro	1	0,5
Gestión de la universidad (n, %)	Pública	145	65,6
	Privada	57	25,8
	Extranjera	19	8,6
Especialidad (n, %)	Clínica	95	43
	Quirúrgica	81	36,6
	Otra	45	20,4
Promedio de carrera (media, DE)		8	0,8
Distancia a nuestra institución en km (n, %)	0-200	177	80
	201-600	19	8,7
	601-1200	18	8,1
	1201-1757	9	3,2

DE: desviación estándar

TABLA 2. Características de las entrevistas virtuales (n = 221)

		n	%
Dispositivos utilizados	Computadora personal	150	67,9
	Teléfono celular	61	27,6
	Tableta	10	4,5
Tuvo alguna dificultad técnica (n, %)		27	12,2
Realizó alguna preparación para la entrevista (n, %)		129	58,4
Consideró adecuado el tiempo de la entrevista (n, %)		182	82,3
Consideró que afectó su intimidad (n, %)		7	3,2
Consideró apropiado el trato recibido (n, %)		217	98,2
Pudo expresar sus ideas (n, %)		172	77,8
Hubo alguna pregunta inadecuada (n, %)		10	4,5
Hubo alguna actitud que lo incomodó (n, %)		14	6,3
Le incomodó que hubiera personas con la cámara apagada (n, %)	No hubo	176	79,6
	Sí	7	3,1
	No	38	17,2
Número de personas en la entrevista (media, DE)		4,7	1,5
Cómo realizaría una próxima entrevista de admisión (n, %)	Presencial	110	49,8
	Virtual	72	32,6
	Indistinto	39	17,6

DE: desviación estándar.

DISCUSIÓN

Las entrevistas virtuales permitieron completar el proceso de selección de residentes y fueron bien aceptadas por las personas aspirantes.

La mayoría de ellas fueron mujeres, en concordancia con el proceso de feminización descrito en las profesiones de la salud.¹² Además, la mayoría egresó de universidades de gestión pública. Este dato es congruente con el hecho de que en nuestra institución alrededor del 70 % de quienes aspiran a ingresar suelen provenir de instituciones de gestión pública.¹³

El promedio de distancia a la universidad fue 163 km. El 80 % de las personas aspirantes se encontraba a menos de 200 km; sin embargo, hubo 9 de ellas a más de 1200 km. Además, la comodidad en el acceso fue el principal aspecto positivo percibido en el análisis cualitativo. Si bien la mayoría de la oferta formativa de la Argentina se encuentra en el área metropolitana de Buenos Aires y nuestra universidad se encuentra en dicha geografía,¹⁴ consideramos que la posibilidad de acceso remoto es un aspecto que favorece la equidad de acceso a la formación de especialistas a través de la residencia, ya que fue un facilitador para que aspirantes de todo el país pudieran participar del proceso de selección sin necesidad de traslados y gastos.¹⁵

Es interesante que más de la mitad de las personas entrevistadas se preparó para la

situación de entrevista. Si bien no se preguntó cuál fue la modalidad de preparación realizada, podría ser interpretado como una elevada motivación para ingresar al sistema de residencias.

La mayoría de quienes realizaron la entrevista utilizó una computadora personal y muchos usaron un teléfono celular. Las actuales generaciones de profesionales en formación han incorporado los dispositivos móviles en muchas tareas cotidianas. Es interesante reflexionar en actividades académicas responsivas y posibles de continuar a través de estos dispositivos para incorporar en los currículos.

Se ha especulado sobre cómo la virtualidad de las entrevistas podría afectar la diversidad socioeconómica, de género y étnica de los aplicantes seleccionados, lo que se ha denominado discriminación institucionalizada en la era virtual.⁸ Por ejemplo, un aspirante con poca velocidad de conexión a internet o con una cámara y/o equipo de audio deficiente podrían dar una peor impresión global en una entrevista virtual que en forma personal.

En la Argentina todavía existe una brecha tecnológica pendiente¹⁶ que es un condicionante para este tipo de estrategia de entrevista, tanto es así que el 12 % de las personas aspirantes manifestó alguna dificultad técnica.

Si bien quienes fueron entrevistados manifestaron casi en su totalidad haber recibido

TABLA 3. Aspectos positivos y negativos de las entrevistas virtuales

Categoría	n	%	Verbatim
Positivos			
1 Ahorro de tiempo en traslado	61	27,6	"No tener que dirigirse al hospital, en especial pensando en la gente del interior del país"
2 Comodidad	58	26,2	"Menos presión o nerviosismo, ya que se realiza en un ámbito conocido y sin barbijo"
3 Buena organización	52	23,5	"Expeditiva y práctica en cuestiones de movilidad y tiempo empleado"
4 Accesibilidad y puntualidad	35	15,8	"Mayor comodidad al conectarse desde el hogar y dispositivo conocido, sin tiempos de espera"
5 Buen trato de los entrevistadores	15	6,8	"Buena predisposición por parte de los entrevistadores y muy acorde las preguntas"
Negativos			
1 Dificultades de conexión o audio	67	30,3	"Los nervios por que ocurra algún problema de conexión que dificulte la entrevista"
2 No hubo aspectos negativos	60	27,1	-
3 No ver el rostro de los entrevistadores	54	24,4	"Es más difícil la comunicación no verbal entre el entrevistado y el entrevistador"
4 Entrevista breve	22	10	"El tiempo de mi entrevista fue muy breve, solo 10 minutos"
5 Muchos entrevistadores	18	8,1	"Quizás sería menos abrumador que al menos las caras visibles sean menos"

un trato apropiado y la enorme mayoría pudo expresar sus ideas, algunos de ellos refirieron incomodidad por las cámaras apagadas, por el elevado número de personas entrevistadoras y algunas preguntas consideradas personales. Consideramos que es necesario implementar estrategias de capacitación en el equipo de entrevistadores para asegurar la equidad y evitar las situaciones de incomodidad manifestadas.

A pesar de que las entrevistas virtuales se realizaron en ambientes no institucionales, solo el 3 % consideró que se vio afectada su intimidad. La incorporación de los ámbitos domiciliarios al mundo laboral se ha visto fuertemente incrementada a partir de la pandemia por COVID-19. Un tercio de las personas aspirantes manifestaron que preferirían entrevistas virtuales, a diferencia del estudio de Harrison Snyder en el que menos del 8 % estaría dispuesto a realizarlas en el futuro.¹⁰

Por último, el traslado a la virtualidad de las entrevistas debiera mantener las características positivas de las entrevistas presenciales y minimizar las limitaciones de la brecha tecnológica.¹⁶ Otras experiencias publicadas han planteado la posibilidad de realizar estrategias híbridas que consideren instancias virtuales y presenciales en forma complementaria.^{9,10}

Este estudio presenta como limitaciones que fue realizado en un solo centro educativo, sus respuestas fueron obtenidas a través de un cuestionario y la tasa de respuesta fue parcial similar a otros estudios publicados.¹⁰ Sin embargo, consideramos que aporta información valiosa para pensar en las entrevistas virtuales como herramienta para los procesos de selección de residentes.

CONCLUSIONES

Las entrevistas virtuales permitieron completar el proceso de selección de residentes; un tercio preferiría entrevistas virtuales en el futuro y no hubo limitaciones tecnológicas evidentes. ■

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2022/2464_EM_Eymann_Anexo.pdf

REFERENCIAS

- Hernández CI, Eymann A, Ladenheim RI, Duré MI, García Dieguez M. Condiciones del aprendizaje en las residencias del equipo de salud durante la pandemia COVID-19, Argentina 2020. *Medicina (B Aires)*. 2022; 82(1):66-73.
- Dowd B, McKenney M, Elkbuli A. Response regarding: the impact of COVID-19 pandemic on medical school admissions: challenges and solutions. *J Surg Res*. 2021; 260:526-7.
- Gabrielson AT, Kohn JR, Sparks HT, Clifton MM, Kohn TP. Proposed changes to the 2021 residency application process in the wake of COVID-19. *Acad Med*. 2020; 95(9):1346-9.
- Silberman P, López E, Medina A, Kohan P, et al. Innovación digital para el ingreso y adjudicación a residencias en salud en Argentina. Una experiencia en la era Covid. *Rev Argent Educ Méd*. 2021; 10(1):26-32.
- Stephenson-Famy A, Houmard BS, Oberoi S, Manyak A, et al. Use of the interview in resident candidate selection: a review of the literature. *J Grad Med Educ*. 2015; 7(4):539-48.
- Díaz-Bravo L, Torruco-García U, Martínez-Hernández M, Varela-Ruiz M. La entrevista, recurso flexible y dinámico. *Inv Ed Méd*. 2013; 2(7):162-7.
- Joshi A, Bloom DA, Spencer A, Gaetke-Udager K, Cohan RH. Video interviewing: a review and recommendations for implementation in the era of COVID-19 and beyond. *Acad Radiol*. 2020; 27(9):1316-22.
- Labiner HE, Anderson CE, Maloney Patel N. Virtual recruitment in surgical residency programs. *Curr Surg Rep*. 2021; 9(11):25.
- Ream MA, Thompson-Stone R. Virtual residency interview experience: the child neurology residency program perspective. *Pediatr Neurol*. 2022; 126:3-8.
- Snyder MH, Reddy VP, Iyer AM, Ganju A, et al. Applying to residency: survey of neurosurgical residency applicants on virtual recruitment during COVID-19. *J Neurosurg*. 2021. Págs.1-10. En prensa.
- Final report and recommendations for medical education institutions of LCME-accredited, U.S. Osteopathic, and non-U.S. medical school applicants. Washington, DC: Association for American Medical Colleges; [2021]. [Acceso: 14 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.aamc.org/system/files/2020-05/covid19_Final_Recommendations_Executive%20Summary_Final_05112020.pdf
- Borracci R, Salazar A, Arribalza E. El futuro de la feminización de la medicina en Argentina. *FEM*. 2018; 21(3):113-8.
- Eymann A, Busaniche J, Durante E, Sadler A, et al. Análisis de la procedencia universitaria y desempeño en el examen de ingreso de los aspirantes a las residencias del Hospital Italiano de Buenos Aires: 2003-2006. *Rev Hosp Ital B. Aires*. 2006; 26(4):138-41.
- Observatorio Federal de Recursos Humanos en Salud. La formación de grado y posgrado en Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2017. [Acceso: 14 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/ferhus_la_formacion_de_grado_y_posgrado_en_argentina_ano_2017.pdf
- Susarla SM, Swanson EW, Slezak S, Lifchez SD, Redett RJ. The perception and costs of the interview process for plastic surgery residency programs: can the process be streamlined? *Plast Reconstr Surg*. 2017; 139(1):302e-9e.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Acceso y uso de tecnologías de la información y la comunicación. EPH. Cuarto trimestre de 2020. *Ciencia y Tecnología*. 2020;5(1):9-11. [Acceso: 14 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/uploads/informesdeprensa/mautic_05_213B13B3593A.pdf

Virtual interviews for admission to health care residency programs during the COVID-19 pandemic

Alfredo Eymann^{a,c} , Roberta Ladenheim^{a,b} , Amanda R. Soto Pérez^{a,c} ,
Fabiana Reboiras^b , Clara Facioni^b , Eduardo Durante^{a,d} 

ABSTRACT

Introduction. The COVID-19 pandemic forced residency programs to adapt their selection processes. Our objective was to describe the experience of virtual interviews conducted to select residents through applicants' perception.

Population and methods. An electronic questionnaire was sent to health care residency applicants after their interviews conducted in 2020.

Results. Two-hundred and twenty-one questionnaires were collected and the average distance to the facility was 163 km. Also, 67.9% of the applicants used a personal computer, 98.2% felt that they were treated appropriately, 77.8% were able to state their ideas, and 12.2% reported technical difficulties. In addition, 32.6% said that they would prefer virtual interviews for future selection processes and 17.6%, that it would be irrelevant.

Conclusions. Virtual interviews allowed the resident selection process to be completed; one third of applicants would prefer virtual interviews in the future and there were no apparent technological limitations.

Key words: *internship and residency, interview, COVID-19.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.354>

To cite: Eymann A, Ladenheim R, Soto Pérez AR, Reboiras F, et al. Virtual interviews for admission to health care residency programs during the COVID-19 pandemic. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(5):354-358.

- a. Research Center in Education for Health Care Providers, Instituto Universitario Hospital Italiano, City of Buenos Aires, Argentina.
- b. Research Center in University Teaching, Management, and Development, Instituto Universitario Hospital Italiano, City of Buenos Aires, Argentina.
- c. Department of Clinical Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- d. Family Medicine Service, Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

E-mail address:
Alfredo Eymann:
alfredo.eymann@hospitalitaliano.org.ar

Funding:
None.

Conflict of interest:
None.

Received: 10-13-2021
Accepted: 4-6-2022

INTRODUCTION

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic forced health care residency programs to adapt their selection processes and training strategies.¹⁻³ The preventive and mandatory social isolation policy established in Argentina in March 2020 due to the COVID-19 pandemic resulted in the suspension of face-to-face instances across all educational levels. Following such unprecedented measure, it was necessary to design strategies that would allow for the educational continuity of residency programs for health care providers.

In Argentina, for the first time, a unique digital and ubiquitous exam, managed by the National Ministry of Health, was established for admission to most residency programs.⁴ In the same way, the rest of the processes involved in the competition for admission to residency programs had to be adapted to the limitations imposed by the preventive and mandatory social isolation policy.

The institution is a private teaching hospital that coordinates more than 600 health care providers in 50 residency programs. The resident selection process considers applicants' academic qualifications based on their average undergraduate score and the score obtained in the unique exam managed by the Ministry of Health. It also considers some of their personal and professional characteristics, through a personal interview by a panel or a series of multiple mini-interviews.

Traditionally, interviews are conducted in person in order to allow applicants to interact with the residency program's management and teaching team, which includes coordinators, supervisors, and chief residents, among others.

The differential value of an interview, as a selection tool for residents, is that it allows assessing non-academic characteristics as well as personal and interpersonal attributes important for their professional performance within an educational program.⁵ It has been established that, if the interview is designed as a guided conversation, it allows obtaining in-depth data from the interviewee.⁶ Likewise, the reliability of the interview increases as the domains to be assessed are standardized and interviewer teams are trained.

Although virtual interviews are common in recruitment processes, experience with this type of interview for resident selection had been limited until the onset of the COVID-19 pandemic.⁷⁻¹⁰ So much so that the United States Accreditation Council for Graduate Medical Education and other educational institutions recommended conducting virtual interviews for selection processes in 2020.¹¹

For this reason, our objective was to describe the experience of virtual interviews conducted to select residents through applicants' perception.

POPULATION AND METHODS

This was a cross-sectional study using a qualitative-quantitative methodology. The population was made up of applicants to health care residency programs, and the sample was selected by non-probability, purposive sampling. An invitation to complete an anonymous and voluntary questionnaire (using Google Forms®) was sent a week after the interview and prior to the publication of the ranking for admission to the residency program in the 2020 selection process. A reminder was sent a week later. Completing the questionnaire was considered consent to participate.

Based on the bibliography, a group that included 2 health care providers with expertise in medical education and one with a B.S. in Education designed and validated the content of the questionnaire to be completed by applicants. A face validity test was performed with 4 first-year residents and adjustments were made accordingly. No reliability tests were done.

The following variables were assessed: age, sex, career average score, type of university

(public, private or abroad), type of specialty aspired to (clinical, surgical or other), distance to the facility at the time of the interview, length of the interview (brief, adequate, long), electronic device used, technical difficulties during the interview, number of interviewers, interviewers with cameras turned off, perception that their privacy was affected by connecting from a personal setting, practice on how to conduct interviews, perception that they were able to state their ideas, appropriate treatment, inappropriate questions, uncomfortable attitudes, preference for future interviews (in person, virtual, irrelevant), positive and negative aspects perceived (*Supplementary material 1*).

The following were considered clinical specialties: cardiology, general medicine, dermatology, gastroenterology, neurology, pediatrics, psychiatry, and intensive care.

The following were considered surgical specialties: anesthesiology, cardiovascular surgery, general surgery, pediatric surgery, gynecology, neurosurgery, ophthalmology, traumatology and orthopedics, otorhinolaryngology, obstetrics and gynecology, and urology.

The following were defined as other specialties: anatomical pathology, biochemistry, diagnostic imaging, nursing, and radiation therapy.

Continuous variables were expressed as mean and standard deviation, while categorical variables, as absolute number and percentage. Data were processed with the Stata® 15 software. For the qualitative analysis, 3 investigators independently defined categories through iterative reading and analysis of the free-text responses, which were consolidated through triangulation among them.

The study was approved by the facility's Ethics Committee for University Research Protocols (approval no. 0040-20).

RESULTS

A total of 221/550 applicants completed the questionnaire (response rate: 40.2%); no questionnaire was eliminated and all were analyzed.

Table 1 describes applicants' characteristics, who were mostly females (66%), graduated from a public university (65.6%), and were at an average distance of 163 km from our facility at the time of the interview. Nine of the interviewees were more than 1200 km away.

Table 2 describes the characteristics of the interviews, during which a personal computer was mostly used (67.9%) and the interviewees perceived to be appropriately treated by the interviewing team (98.2%). Applicants felt that they were able to state their ideas (77.8%); some described technical difficulties (12.2%) and indicated that, for future admission processes, they would prefer virtual interviews (32.6%) or that the interview mode would be irrelevant (17.6%).

Few questions were perceived as inappropriate (4.5%) and few attitudes made applicants feel uncomfortable (6.3%). These were related to questions about political activism, psychological treatment, having a domestic employee or

number of people sharing the household. It was also uncomfortable when the members of the interview panel looked at their cell phones or showed a lack of interest.

Table 3 describes the perceived positive and negative aspects of the virtual interviews.

DISCUSSION

Virtual interviews made it possible to complete the resident selection process and were well accepted among applicants.

Most of them were women, which is consistent with the feminization process described in health care professions.¹² In addition, most of them graduated from public universities. This information is consistent with the fact that, in our

TABLE 1. Characteristics of residency applicants (n = 221)

Age in years (mean, SD)		26	2.6
Sex (n, %)	Female	146	66
	Male	74	33.5
	Other	1	0.5
University management (n, %)	Public	145	65.6
	Private	57	25.8
	Abroad	19	8.6
Specialty (n, %)	General medicine	95	43
	Surgery	81	36.6
	Other	45	20.4
Average career score (mean, SD)		8	0.8
Distance to our facility in km (n, %)	0–200	177	80
	201–600	19	8.7
	601–1200	18	8.1
	1201–1757	9	3.2

SD: standard deviation.

TABLE 2. Characteristics of virtual interviews (n = 221)

		n	%
Devices used	Personal computer	150	67.9
	Mobile phone	61	27.6
	Tablet	10	4.5
Had a technical difficulty (n, %)		27	12.2
Somehow prepared for the interview (n, %)		129	58.4
Considered interview duration was adequate (n, %)		182	82.3
Considered it affected their privacy (n, %)		7	3.2
Considered they were treated appropriately (n, %)		217	98.2
Were able to state their ideas (n, %)		172	77.8
Considered some questions were inappropriate (n, %)		10	4.5
Considered certain attitude made them uncomfortable (n, %)		14	6.3
Were bothered by people with the camera turned off (n, %)	Not applicable	176	79.6
	Yes	7	3.1
	No	38	17.2
Number of persons present during the interview (mean, SD)		4.7	1.5
How they would like to conduct a future admission interview (n, %)	In person	110	49.8
	Online	72	32.6
	Irrelevant	39	17.6

SD: standard deviation.

facility, approximately 70% of applicants come from public institutions.¹³

The average distance to the university was 163 km. Eighty percent of the applicants were less than 200 km away; however, 9 of them were more than 1200 km away. In addition, convenience of access was the main positive aspect perceived in the qualitative analysis. Although most training in Argentina is offered in the Metropolitan Area of Buenos Aires and our university is located in that region,¹⁴ we consider that the possibility of remote access is an aspect that favors equity of access to the training of specialists through the residency program, since it was a facilitator so that applicants from all over the country could participate in the selection process without the need for travel and expenses.¹⁵

Interestingly, more than half of the participants prepared for the interview situation. Although we did not ask about the modality of preparation, it could be interpreted as a high motivation to enter the residency program.

Most interviewees used a personal computer, and many used a cell phone. The current generations of professionals in training have incorporated mobile devices into many daily tasks. It is interesting to reflect on responsive academic activities that can be continued through these devices and incorporated into the curricula.

There has been speculation on how virtual

interviews could affect socioeconomic, gender, and ethnic diversity of selected applicants, which has been defined as institutionalized discrimination in the virtual era.⁸ For example, an applicant with a slow internet connection or with a low-resolution camera and/or audio equipment could give a worse overall impression in a virtual interview than in person.

In Argentina, there is still a technological gap¹⁶ that is a determining factor for this type of interview strategy, so much so that 12% of applicants reported some technical difficulty.

Although almost all interviewees said that they were treated appropriately and the vast majority were able to state their ideas, some of them reported feeling uncomfortable due to cameras being turned off, the large number of interviewers, and some questions that were considered personal. We believe that it is necessary to implement training strategies aimed at the interviewing team to ensure equity and avoid the uncomfortable situations reported here.

Despite the fact that the virtual interviews were conducted in non-institutional settings, only 3% considered that their privacy was affected. The incorporation of home-based settings into the working world has increased sharply since the COVID-19 pandemic. One third of applicants said they would prefer virtual interviews, in contrast to Harrison Snyder's study, in which less than

TABLE 3. Positive and negative aspects of virtual interviews

Category	n	%	Verbatim
Positive			
1 Saving time on transportation	61	27.6	"The fact that you do not need to go to the hospital, especially considering people who live in other provinces".
2 Convenience	58	26.2	"You feel less pressure or nervousness because it takes place in a known setting and you do not have to wear a mask".
3 Adequate organization	52	23.5	"Prompt and practical in terms of travel and time required".
4 Accessibility and punctuality	35	15.8	"Greater convenience because you connect from home and use a familiar device, with no waiting times".
5 Good treatment by interviewers	15	6.8	"The interviewers were willing and the questions were relevant".
Negative			
1 Connection or audio difficulties	67	30.3	"Nerves about having connection problems that would make the interview difficult".
2 No negative aspects	60	27.1	-
3 Not seeing interviewers' faces	54	24.4	"Non-verbal communication between interviewee and interviewer is more difficult".
4 Brief interview	22	10	"My interview time was very brief, only 10 minutes".
5 Too many interviewers	18	8.1	"Perhaps it would be less overwhelming if there were fewer visible faces".

8% would be willing to have them in the future.¹⁰

Lastly, the virtualization of interviews should maintain the positive characteristics of in-person interviews and minimize the limitations of the technological gap.¹⁶ Other published studies have proposed the possibility of implementing hybrid strategies that combine virtual and in-person instances in a complementary manner.^{9,10}

The limitations of this study are that it was conducted in a single educational facility, answers were obtained through a questionnaire, and the response rate was partially similar to other published studies.¹⁰ However, we consider that this study provides valuable information for considering the use of virtual interviews as a tool for resident selection processes.

CONCLUSIONS

Virtual interviews allowed the resident selection process to be completed; one third of applicants would prefer virtual interviews in the future and there were no apparent technological limitations. ■

Supplementary material available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2022/2464_EM_Eymann_Anexo.pdf

REFERENCES

- Hernández CI, Eymann A, Ladenheim RI, Duré MI, García Dieguez M. Condiciones del aprendizaje en las residencias del equipo de salud durante la pandemia COVID-19, Argentina 2020. *Medicina (B Aires)*. 2022; 82(1):66-73.
- Dowd B, McKenney M, Elkbuli A. Response regarding: the impact of COVID-19 pandemic on medical school admissions: challenges and solutions. *J Surg Res*. 2021; 260:526-7.
- Gabrielson AT, Kohn JR, Sparks HT, Clifton MM, Kohn TP. Proposed changes to the 2021 residency application process in the wake of COVID-19. *Acad Med*. 2020; 95(9):1346-9.
- Silberman P, López E, Medina A, Kohan P, et al. Innovación digital para el ingreso y adjudicación a residencias en salud en Argentina. Una experiencia en la era Covid. *Rev Argent Educ Méd*. 2021; 10(1):26-32.
- Stephenson-Famy A, Houmard BS, Oberoi S, Manyak A, et al. Use of the interview in resident candidate selection: a review of the literature. *J Grad Med Educ*. 2015; 7(4):539-48.
- Díaz-Bravo L, Torruco-García U, Martínez-Hernández M, Varela-Ruiz M. La entrevista, recurso flexible y dinámico. *Inv Ed Méd*. 2013; 2(7):162-7.
- Joshi A, Bloom DA, Spencer A, Gaetke-Udager K, Cohan RH. Video interviewing: a review and recommendations for implementation in the era of COVID-19 and beyond. *Acad Radiol*. 2020; 27(9):1316-22.
- Labiner HE, Anderson CE, Maloney Patel N. Virtual recruitment in surgical residency programs. *Curr Surg Rep*. 2021; 9(11):25.
- Ream MA, Thompson-Stone R. Virtual residency interview experience: the child neurology residency program perspective. *Pediatr Neurol*. 2022; 126:3-8.
- Snyder MH, Reddy VP, Iyer AM, Ganju A, et al. Applying to residency: survey of neurosurgical residency applicants on virtual recruitment during COVID-19. *J Neurosurg*. 2021. Pages 1-10. In press.
- Final report and recommendations for medical education institutions of LCME-accredited, U.S. Osteopathic, and non-U.S. medical school applicants. Washington, DC: Association for American Medical Colleges; [2021]. [Accessed on: March 14th, 2022]. Available at: https://www.aamc.org/system/files/2020-05/covid19_Final_Recommendations_Executive%20Summary_Final_05112020.pdf
- Borracci R, Salazar A, Arribalzaga E. El futuro de la feminización de la medicina en Argentina. *FEM*. 2018; 21(3):113-8.
- Eymann A, Busaniche J, Durante E, Sadler A, et al. Análisis de la procedencia universitaria y desempeño en el examen de ingreso de los aspirantes a las residencias del Hospital Italiano de Buenos Aires: 2003-2006. *Rev Hosp Ital B. Aires*. 2006; 26(4):138-41.
- Observatorio Federal de Recursos Humanos en Salud. La formación de grado y posgrado en Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2017. [Accessed on: March 14th, 2022]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/oferhus_la_formacion_de_grado_y_posgrado_en_argentina_ano_2017.pdf
- Susarla SM, Swanson EW, Slezak S, Lifchez SD, Redett RJ. The perception and costs of the interview process for plastic surgery residency programs: can the process be streamlined? *Plast Reconstr Surg*. 2017; 139(1):302e-9e.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Acceso y uso de tecnologías de la información y la comunicación. EPH. Cuarto trimestre de 2020. *Ciencia y Tecnología*. 2020; 5(1):9-11. [Accessed on: March 14th, 2022]. Available at: https://www.indec.gob.ar/uploads/informesdeprensa/mautic_05_213B13B3593A.pdf

Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

Paciente recién nacido de término, con peso adecuado para la edad gestacional, Apgar 9/10, examen físico normal al alta conjunta de la maternidad.

La madre concurrió con su hijo de 10 días de vida al servicio de Dermatología porque presentaba lesiones en la mucosa oral. Al examen físico, se observaron lesiones localizadas en semimucosa de labio inferior y en piso de boca. Estas eran erosiones con borde eritematoso y áreas de fibrina asociadas a pequeñas fisuras y descamación en labio inferior, levemente dolorosas, que no impedían la lactancia. Sin afección del resto del tegumento y con signo de Nikolski negativo (signo que consiste en la demostración del despegamiento epidérmico al hacer una presión tangencial con el dedo sobre la superficie de la piel) (Figura 1).

Como antecedente familiar, su madre, de 31 años y previamente sana, consultó a las 12 semanas de embarazo por presentar lesiones de 9 meses de evolución, localizadas en mucosa oral con compromiso de región ventral de lengua y mucosa yugal, caracterizadas por placas blanquecinas de superficie lisa y bordes definidos cubiertas por una membrana fácilmente destechable, muy dolorosas. Se le solicitó laboratorio, incluidos anticuerpos para celiacía, colagenograma y química con resultados dentro de parámetros normales.

Diagnósticos diferenciales

- Herpes neonatal
- Sífilis congénita
- Pénfigo vulgar mucoso neonatal

FIGURA 1. Lesiones orales: se observan erosiones con borde eritematoso y áreas de fibrina asociadas a pequeñas fisuras y descamación en labio inferior



PEDIATRICS. 2022 APR 1;149(4):E2021052557

Interrupción temprana, informe de resultados y publicación de ensayos clínicos pediátricos

Early discontinuation, results reporting, and publication of pediatric clinical trials

Brewster R, Wong M, Magnani CJ, Gunningham H, et al.

RESUMEN

Introducción y objetivos: hay factores especiales, éticos, epidemiológicos y económicos, que son barreras para realizar investigación en niños. El panorama de los ensayos clínicos pediátricos, incluyendo los impulsores de la terminación y diseminación oportuna de los resultados, no se comprende bien. El objetivo fue caracterizar la prevalencia y los factores asociados con la interrupción temprana, el informe de los resultados y la publicación de ensayos clínicos pediátricos registrados en *ClinicalTrials.gov*.

Métodos: análisis transversal de ensayos clínicos que incluyeron pacientes <18 años, registrados en *ClinicalTrials.gov*, desde octubre de 2007 hasta marzo de 2020. Se realizó regresión logística múltiple para evaluar la asociación entre las características del estudio y los resultados primarios. Los datos de publicación se obtuvieron de *PubMed*, *ClinicalTrials.gov*, *Embase* y *Scopus*.

Resultados: el 11,1 % de los estudios se discontinuaron en forma temprana; las dificultades en el reclutamiento fueron la razón predominante para la interrupción. Solo el 23,5 % de los trabajos terminados, informaron los resultados y 38,8 % se publicaron dentro de los 3 años de finalizados. Los índices de interrupción y publicación mejoraron en forma significativa a través del periodo del estudio. Según la fuente de financiamiento, los estudios financiados por el gobierno (*odds ratio* ajustado [ORa] 0,72; IC95% 0,47-0,97) y los estudios académicos (ORa 0,64; IC95% 0,50-0,82) tuvieron menor posibilidad de interrupción en comparación con los estudios de la industria, y tuvieron más probabilidades de ser publicados (gobierno: ORa 1,94; IC95% 1,51-2,48), académicos: (ORa 1,61; IC95% 1,35-1,92). Los investigadores de estudios académicos tuvieron la menor probabilidad de informar los resultados (ORa 0,34; IC95% 0,31-0,52).

Conclusiones: la interrupción temprana y no informar o no publicar los hallazgos siguen siendo habituales en los ensayos clínicos pediátricos registrados, y se asociaron con la fuente de

financiación y otros aspectos. Se necesitan esfuerzos dirigidos a completar y difundir los resultados en forma oportuna para fortalecer la medicina pediátrica basada en la evidencia.

COMENTARIO

*La investigación en pediatría implica una máxima responsabilidad ética por involucrar a una población vulnerable. Si bien esto no debería ser una barrera, la investigación en pediatría es menos frecuente que en adultos; de hecho, el porcentaje de ensayos pediátricos de farmacología clínica autorizados en nuestro país entre 2011 y 2014 fue del 10 %.*¹

*Un ensayo clínico es el diseño metodológico de investigación que brinda el nivel más alto de evidencia. Los responsables de conducirlos tienen la obligación de minimizar los potenciales daños, de cumplir rigurosamente las normas éticas, de asegurar su finalización y de informar los resultados oportunamente. No hacerlo representa un incumplimiento del contrato con los participantes y una pérdida de tiempo y de recursos. En este artículo, Brewster y colaboradores, revelan que el 11 % de los ensayos clínicos pediátricos registrados en *ClinicalTrials.gov* fueron discontinuados, principalmente por dificultad en el reclutamiento, y que solo el 38,8 % fueron publicados. Además, notaron que los ensayos patrocinados por el gobierno o por instituciones académicas eran finalizados y publicados más frecuentemente que aquellos financiados por la industria. En un estudio similar, realizado en el periodo 2008-2010 sobre la misma base de datos, el 19 % fueron discontinuados, también más frecuentemente por dificultades en la inclusión de pacientes, y el 30 % alcanzaron la publicación.² Múltiples causas dificultan el reclutamiento de pacientes como complejidad del protocolo, cuestiones socioculturales, distancia geográfica, preocupaciones acerca de recibir un placebo y miedo a los efectos adversos, entre otras.³ Por consiguiente, el presente estudio pone de manifiesto la necesidad de identificar anticipadamente estas situaciones para alcanzar el tamaño muestral. Además, considerando que una investigación culmina al ser publicada en una revista científica evaluada por pares, hecho que permitirá su contribución a la generación del conocimiento, es decepcionante observar que la tasa de publicación, si bien aumentó en los últimos años, aún continúa siendo baja (<40 %). En conclusión, los hallazgos de este estudio demuestran que la discontinuación y la no publicación de resultados es un problema común en la investigación pediátrica, lo que exige la búsqueda de estrategias para evitar someter a nuestros pacientes a intervenciones inútiles.*

Alejandro Balestracci 

Nefrólogo Pediatra

Unidad de Nefrología, Hospital General de Niños

Dr. Pedro de Elizalde

Subcomisión de Investigación,

Sociedad Argentina de Pediatría

REFERENCIAS

1. Traversi L, Bolaños R. Análisis sobre ensayos de farmacología clínica en pediatría, en comparación con ensayos de farmacología clínica en adultos, en Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1):34-40.
2. Pica N, Bourgeois F. Discontinuation and nonpublication of randomized clinical trials conducted in children. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20160223.
3. Chaudhari N, Ravi R, Gogtay NJ, Thatte UM. Recruitment and retention of the participants in clinical trials: Challenges and solutions. *Perspect Clin Res*. 2020;11(2):64-9.

LANCET CHILD ADOLESC HEALTH. 2018 NOV;2(11):783-791.

Asociación entre las conductas de movimiento durante 24 horas y el coeficiente intelectual global en niños estadounidenses: estudio transversal observacional

Associations between 24 hour movement behaviours and global cognition in US children: a cross-sectional observational study
Walsh JJ, Barnes JD, Cameron JD, Goldfield GS, et al.

RESUMEN

Introducción: la infancia y la adolescencia son periodos cruciales para el neurodesarrollo, y las conductas durante un periodo típico de 24 horas contribuyen al desarrollo cognitivo. Las Guías Canadienses sobre el movimiento durante 24 horas para niños y adolescentes recomiendan para niños entre 8-11 años como mínimo, 60 minutos diarios de actividad física, 2 horas o menos de tiempo recreacional de pantallas por día y 9-11 horas de sueño por noche. El objetivo fue investigar la relación entre la adherencia a estas recomendaciones y el coeficiente intelectual global.

Métodos: estudio transversal observacional. Se obtuvieron datos del estudio Desarrollo del Cerebro Cognitivo de la Adolescencia, un estudio observacional de 10 años de duración. Los datos corresponden a 21 centros de EE. UU. entre el 1 de septiembre de 2016 y el 15 de septiembre de

2017. Participaron 4524 niños estadounidenses de 8-11 años de 20 centros del estudio. Las variables de interés fueron la adherencia a las recomendaciones de las guías en relación con la actividad física, el tiempo de pantalla recreacional y la duración del sueño. La variable principal de resultado fue el coeficiente intelectual global, evaluado con el instrumento del NIH; se analizó con modelos multivariados lineales de efectos mixtos, la relación con las variables de conductas de movimiento.

Los datos sobre todas las conductas de movimiento estuvieron disponibles para 4520 participantes. La media del número de recomendaciones cumplidas fue 1.1 (DE 0,9). Del total, 2303 (51 %) participantes cumplieron con las recomendaciones de sueño, 1655 (37 %) cumplieron al menos una recomendación mientras que 216 (5 %) cumplieron con las 3 recomendaciones. El coeficiente intelectual global se asoció positivamente con cada recomendación adicional cumplida ($\beta = 1,44$, IC95% 0,82–2,07, $p < 0,0001$). En comparación con no cumplir ninguna recomendación, las asociaciones con coeficiente intelectual global superior, se encontraron en participantes que cumplieron las 3 recomendaciones ($\beta = 3,89$, IC95% 1,43 a 6,34, $p = 0,0019$), solamente la recomendación sobre tiempo de pantalla ($\beta = 4,25$, 2,50–6,01, $p < 0,0001$) y tanto la recomendación sobre tiempo de pantalla como la de sueño ($\beta = 5,15$, 3,56–6,74, $p < 0,0001$).

Interpretación: cumplir con las recomendaciones sobre movimiento durante 24 horas se asoció con coeficiente intelectual global superior. Estos hallazgos resaltan la importancia de limitar el tiempo recreacional de pantallas y promover el sueño saludable para mejorar la cognición en los niños.

COMENTARIO

La infancia y adolescencia son una ventana de oportunidad en el neurodesarrollo, y todas las actividades que forman parte de las 24 horas del día de niñas, niños y adolescentes (NNyA) tienen repercusión en el mismo. Los hábitos saludables tienen un efecto positivo en el desarrollo del sistema nervioso central, potenciado por la neuroplasticidad.

El artículo hace hincapié en la adherencia a las "conductas de movimiento de 24 h" recomendadas en la Guía Canadiense, y el coeficiente intelectual global, en niños de EE. UU. de 8 a 11 años, a través de un estudio observacional transversal.

La Sociedad Canadiense de Fisiología del Ejercicio publicó en el 2016 la “Guía canadiense sobre movimiento durante 24 h de niñas/os y adolescentes: una integración de la actividad física (AF), conducta sedentaria y sueño”¹ donde se establecen recomendaciones basadas en la evidencia, sobre un “día saludable” para las edades de 5 a 17 años, que consisten en: actividad física 60 minutos diarios, sueño de 9-11 h por día, y menos de 2 horas de pantallas diarias. Estas recomendaciones dan un marco teórico para que los pediatras puedan abordar dichos aspectos en la consulta.

Los beneficios de cada uno de estos hábitos están desarrollados en la bibliografía:

- La AF se asocia a mejores indicadores de salud (presión arterial, niveles de colesterol, síndrome metabólico, obesidad y densidad ósea),² mayor desarrollo motor, cognitivo y social, mayor memoria de trabajo y mejores funciones ejecutivas. También se relaciona con mayores niveles de autoestima, mayor tolerancia al estrés y menor ansiedad y depresión.^{3,4} A mayor intensidad y regularidad de la AF, se encuentran mejores resultados en evaluaciones cognitivas. El total de AF,⁵ tiene efectos positivos en el desarrollo motor, menores niveles de estrés y mejor calidad de vida. Esto cobra importancia, porque el “movimiento de juego”, es decir, las actividades al aire libre, que se llevan a cabo como recreación de niñas/os, son más atractivas, y, por ende, tienen mayor accesibilidad. Tanto la AF estructurada (la que se realiza en clases organizadas o en un tiempo y con una intensidad prevista), como la no estructurada (actividades no organizadas, como por ejemplo, desplazarse caminando para hacer actividades cotidianas) se relacionan con la neuroplasticidad, a través de diversos mecanismos que se han observado en la zona frontal y en el hipocampo, que se relacionan con la memoria, el aprendizaje y funciones ejecutivas (incluyen la memoria de trabajo, inhibición de respuesta y flexibilidad cognitiva): aumenta el flujo sanguíneo y la oxigenación cerebral activando distintas zonas cerebrales, lo que permite mayor neurogénesis y cambios en la estructura neuronal; interviene en el aumento de serotonina y epinefrina (que influyen en el procesamiento de información) y en el aumento del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) (que permiten retrasar la apoptosis neuronal y favorecen la mayor ramificación dendrítica).
- El sueño, es un proceso activo imprescindible en el

desarrollo, y es la actividad que ocupa al menos un tercio del día. Participa en procesos de atención, memoria y aprendizaje, por lo que su buena calidad y cantidad se relaciona con mejor desempeño académico y cognición. Durante el sueño se llevan a cabo funciones que actúan en el crecimiento y reparación de los tejidos, en la neuroplasticidad, en la regulación de las emociones y en la recuperación de energía. También es el momento en el que se lleva a cabo la poda sináptica a través de la eliminación de las sinapsis más débiles.⁶ Esto es fundamental para la consolidación de la memoria. Por otro lado, la falta de sueño puede llevar a hipersomnia diurna, y esto a menor rendimiento académico.

- Existen diversas asociaciones a las conductas sedentarias, y esto puede deberse a que abarca distintas opciones, como, por ejemplo, uso de pantallas o lectura de un libro. En cuanto al primero, algunos trabajos proponen que la exposición por más de 3 horas al día, se relaciona con menores resultados en evaluaciones cognitivas.⁷ En el estudio se encontró que el mayor nivel cognitivo se asociaba a (ordenando de mayor a menor relación significativa): 1) la adherencia a las 3 recomendaciones, 2) adherencia al 2 de las mismas (límite de tiempo recreacional de pantallas y cumplir las horas de sueño propuestas) y 3) la adherencia al tiempo de pantallas.

Es de suma importancia que se promuevan dichos hábitos desde la consulta pediátrica, teniendo en cuenta los distintos factores que influyen en los mismos, y así poder ajustar las recomendaciones de movimiento de 24 h en conjunto con la familia.

Para que la promoción de los hábitos saludables sea más efectiva, es importante que en la consulta pediátrica se aborde su importancia teniendo en cuenta las posibles barreras para su alcance. Los factores que pueden dificultar el acceso a dichos hábitos pueden ser:

- dificultad en organización de horarios de los cuidadores principales por diversos trabajos,
- seguridad en algunos barrios, plazas o lugares públicos sin refacciones necesarias,
- distancias largas,
- costos económicos para participar en clubes o clases para AF estructurada,
- costumbres.

A modo de conclusión, abordar las conductas de movimiento de 24 h es de suma importancia. Como se demostró en el estudio, dichas conductas tienen efectos positivos en el desarrollo cognitivo, pero también debemos recordar que permiten oportunidades de aprendizaje para habilidades sociales, adaptativas y comunicacionales. Por estas razones, se debe continuar

trabajando de manera proactiva, en conjunto con las familias y la comunidad con proyectos que promuevan dichos hábitos.

María Belén Micheletti 

Centro de salud N.º 94, Córdoba, Argentina y Unidad de Pediatría del Desarrollo y la Conducta de la Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina.

REFERENCIAS

1. Tremblay MS, Carson V, Chaput JP, Connor Gorber S, et al. Canadian 24-Hour Movement Guidelines for Children and Youth: An Integration of Physical Activity, Sedentary Behaviour, and Sleep. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(6 Suppl 3):S311-27.
2. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2010;7:40.
3. Veldman SLC, Chin A Paw MJM, Altenburg TM. Physical activity and prospective associations with indicators of health and development in children aged <5 years: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2021;18(1):6.
4. Hillman CH, Pontifex MB, Castelli DM, Khan NA, et al. Effects of the FITKids randomized controlled trial on executive control and brain function. *Pediatrics.* 2014;134(4):e1063-71.
5. Poitras VJ, Gray CE, Borghese MM, Carson V, et al. Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(6 Suppl 3):S197-239.
6. Rana M, Riffo Allende C, Mesa Latorre T, Rosso Astorga K, Torres AR. Sueño en los niños: fisiología y actualización de los últimos conocimientos. *Medicina (B Aires).* 2019;79 Suppl 3:25-8.
7. Council on Communications and Media. Media and young minds. *Pediatrics.* 2016;138(5):e20162591.

AÑO XVIII

OCTUBRE DE 1947

TOMO XXVIII N° 4

ARCHIVOS ARGENTINOS DE PEDIATRIA

PUBLICACIÓN MENSUAL

*Organo Oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría**Sociedad de Beneficencia de la Capital. Casa Cuna*SEGUNDO COMPLEJO TUBERCULOSO CUTANEO
GANGLIONAR *

SOBREINFECCION O REACTIVACION DE UN COMPLEJO ANTERIOR?

POR LOS

DRES. PEDRO DE ELIZALDE, AURELIA E. ALONSO y
RAMIRO C. RODRIGUEZ

En el esquema clásico de la infección tuberculosa se hace un distinguido fundamental entre la modalidad reactiva del organismo hasta entonces virgen de infección que se pone por primera vez en contacto con el bacilo de Koch y la del organismo ya infectado que es agredido por nuevos aportes de gérmenes estando todavía en pie el estado de infección anterior.

Los organismos vírgenes reaccionarían con la formación de nódulos con caracteres peculiares en el sitio de depósito o anidamiento de gérmenes y la repercusión a través de las vías linfáticas eferentes sobre los ganglios tributarios de la zona afectada.

Es en los ganglios donde las alteraciones generalmente adquieren mayor desarrollo llegando en plazos breves a la caseosis.

Al conjunto de estas lesiones ocasionadas por el anidamiento inicial y la repercusión linfática y ganglionar se la designa habitualmente como "complejo primario".

Los ulteriores aportes de gérmenes venidos del exterior no producen en el sitio de entrada o de anidamiento ni en los ganglios y territorios linfáticos alteraciones análogas. El plan de reacción ha cambiado y las lesiones responden entonces a otros tipos (reacción local acelerada y necrotizante, ausencia de reacción ganglionar) que se agrupan bajo la denominación genérica de lesiones de "sobreinfección".

* Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría en la sesión del 14 de agosto de 1947.

Los nódulos y la caseosis masiva de los ganglios tributarios son por consiguiente características de la infección inicial.

Esta noción anatómica esquemática del primer paso de la infección inicial, quizás demasiado simplista para encuadrar las infecciones con otra puerta de entrada, conserva todavía su valor para las con puerta de entrada cutánea donde la afección se lleva a cabo casi siempre en un solo momento y en un solo sitio.

Por ello siguen siendo actuales las siguientes palabras de León Bernard, Lelong, Lamy y Gauthier-Villars* que precisan la significación de las adenopatías satélites para caracterizar la primoinfección cutánea: "Las lesiones ulcerosas o verrugosas de las tuberculosis de reinfección no provocan adenopatía: la adenopatía caseosa voluminosa del territorio correspondiente es la signatura de la lesión cutánea de primoinfección. Por olvidar este signo diferencial capital se han hecho confusiones: nunca se insistirá demasiado sobre su constancia y su valor decisivo".

Lo común es que en la evolución local de los complejos cutáneo-ganglionares de infección inicial no haya la tendencia a la extensión y a las reacciones yuxtafocales que caracteriza a buena parte de los complejos implantados en otros sitios, especialmente en el pulmón donde la estructura de los tejidos, las conexiones canaliculares y la particular condición de las circulaciones linfática y sanguínea favorecen la dispersión de los gérmenes y la producción de lesiones por contigüidad.

Los nódulos cutáneos no alcanzan las dimensiones que suelen alcanzar por lo común las del complejo neumoganglionar; el crecimiento incontenido y la caseosis en grandes bloques propias de muchas evoluciones malignas de estos últimos no se observa en los nódulos cutáneos que persisten durante largos períodos habitualmente como ulceraciones rebeldes y acaban por cerrarse y dar lugar a cicatrices que, si no se las estudia histopatológicamente, carecen de caracteres propios.

En cuanto a las ulceraciones originadas por caseificación y abertura al exterior del componente ganglionar del complejo cutáneo es bien sabido que, como es habitual en las abscedaciones de origen tuberculoso, del estado inicial, abiertas por la piel, evolucionan lentamente sin exacerbaciones en la actividad hasta la formación de cicatrices definitivas cuya naturaleza sólo al examen histológico o la bacteriología permiten precisar.

No debe negarse "a priori", sin embargo, que tanto en las cicatrices de los nódulos como en la de las adenopatías puedan presentarse ulteriormente procesos de reactivación de las lesiones, al parecer sanadas, unas veces con expulsión de folículos caseificados incluidos en el tejido cicatrizal y, otras veces, porque la cicatrización sea sólo aparente y no responda a la sanación de las lesiones, sino a un aquietamiento del proceso reactivo, que permanecería en estado latente y que en un momento determinado readquiriría su actividad.

* Bernard, L.; Lelong, M.; Lamy, M. et Cauthier-Villars, P.—La primoinfección par inoculation cutané. "Annales de Med.", diciembre de 1931, t. XXX, pág. 417.

DE ELIZALDE y Colab.—SEGUNDO COMPLEJO TUBERC. 211

Según Rich*, para los complejos neumoganglionares existen “numerosos estudios en los que las lesiones primarias detenidas exhiben signos de reactivación”. No conocemos hechos análogos sobre complejos cutáneos. Quizás el caso que traemos ahora a la consideración de la Sociedad de Pediatría pudiera ser uno de ellos.

Se trata de una niña de 13 años que concurre al consultorio de dermatología de la Casa Cuna que dirige el Prof. Luis E. Pierini, en junio de 1945.

Presenta en la piel de la parte anterior de la rodilla derecha por debajo y adentro de la rótula una cicatriz horizontal de 3 cm de largo en cuya parte inferior hay una costra negruzca alargada de 1 cm, en su diámetro mayor adherida fuertemente y como enclavada en un cráter constituido por pequeños elementos papulosos que hacen relieve y que reunidos constituyen un nódulo infiltrado duro de límites poco marcados. Al desprender la costra, ésta deja una superficie sangrante, mamelonada.



Figura 1

Figura 2

En la cara anterior interna del muslo, paralela y por debajo del pliegue de la ingle, se ve otra cicatriz irregular y alargada de unos 5 cm, queloidica en relación con la cual hay una tumefacción circunscripta y fluctuante de un tamaño mayor que el de una avellana adherida y formando parte de los planos profundos del triángulo de Scarpa y cubierta por piel roja.

En atención a los antecedentes que luego referiremos se practicó una punción para investigar bacilos de Koch, punción que da salida a 3 ó 4 cm³ de pus grumoso rico en bacilos.

Por inconvenientes ajenos a nuestra voluntad no se practicó biopsia del nódulo de la rodilla y ni de la pared del foco caseoso de la ingle.

El resto del examen no revela nada de particular. La niña presenta buen aspecto, está apirética, no manifiesta ningún malestar y hace la vida que corresponde a su edad. No tiene ni ha tenido últimamente tos.

* Rich, A. R.—Patogenia de la tuberculosis. Edit. “Alfa”, Bs. Aires, 1946, pág. 681, 1ª edic. castellana.

Se ha desarrollado y está en un nivel mental normal. El parche tuberculínico es positivo.

En las figuras 1 y 2 se puede ver el estado de las lesiones en el momento del examen al concurrir al consultorio de dermatología, en mayo de 1945.

La radiografía de tórax (18-VII-45), muestra en la parte inferior del hemitórax derecho vecina al borde del corazón, una sombra tenue, difusa y homogénea.

La radiografía de tórax (agosto de 1947) no muestra lesiones.

Según informa la niña, un mes antes de presentarse a la consulta cayó jugando en su casa haciéndose una pequeña excoriación en la cicatriz que llevaba en la rodilla. Esta excoriación fué infiltrándose y haciéndose dolorosa hasta tomar el aspecto que tenía al presentarse al consultorio. En cuanto a la lesión de la ingle según dice, empezó un tiempo más tarde por una dureza profunda, dolorosa en cuyo centro se desarrolló el absceso que entonces presentaba.

Es de advertir que en la casa que vivió la niña no hubo en el momento en que sus lesiones se produjeron ninguna persona, pariente, vecinos, o visitas enfermas del pulmón. Tiene cuatro hermanos sanos, la madre falleció de cáncer en pulmón.

La evolución de las lesiones fué relativamente rápida. Un mes después el foco abierto de la ingle había cicatrizado. En cuanto a la lesión de la rodilla, persistió un tiempo más como un nódulo cicatrizal violáceo infiltrado.

Esta niña ya se había atendido anteriormente (septiembre de 1942) por el Prof. Pierini y uno de nosotros, pero dejó de concurrir durante un año al creerse completamente sana, por cuyo motivo no se tienen informaciones con respecto a su salud durante ese lapso y sobre todo radiografías y resultados de reacciones a la tuberculina.

Cuando consultó en 1942, el estado era el siguiente:

En la piel de la parte anterointerna de la rodilla por debajo de la rótula existía un nódulo duro de poco más de 1 cm de diámetro de forma ovoide sin adherencias profundas (Fig. 3), centrado por una costra negra de 5 mm de diámetro. Rodeando a la costra incluídos en el nódulo se reconoce una serie de pequeños nódulos del tamaño de una lenteja y por fuera de éstos otros más pequeños que a la vitropresión tienen una coloración de jalea de manzanas. Desprendida la costra, deja una superficie cruenta de fondo irregular con bordes libres y ligeramente excavada.

En la región anteroexterna del muslo, inmediatamente por debajo del pliegue de la ingle, se encuentra una ulceración (Fig. 4), alargada, de unos 3 cm de diámetro con bordes desprendidos y fondo irregular y purulento, rodeada de tejido empastado y adherida a los planos profundos y en relación con ganglios agrandados y dolorosos.

En el resto del examen no se encuentra nada de particular. La radiografía de tórax sólo revela sombras hiliares sin significación.

Reacción de Mantoux, positiva.

En la punción de uno de los ganglios se extrajo un líquido puriforme en el que se encuentran bacilos de Koch.

Se hizo exéresis total del nódulo de la rodilla, cuyo estudio histológico practicado por el Dr. Sánchez Basso, dió el siguiente resultado: Proceso

DE ELIZALDE y Colab.—SEGUNDO COMPLEJO TUBERC. 213

inflamatorio. Se destaca por un infiltrado difuso linfocitario que toma toda la dermis. Alteraciones con formas nodulares que engloban células gigantes multinucleadas de tipo Langhans. En la epidermis se aprecia discreta acantosis.

Esta niña convive en la casa con un vecino enfermo del pulmón. Un mes y medio antes de presentarse al consultorio, jugando en su casa cayó al suelo y se hizo una pequeña herida en la rodilla. Poco tiempo después se infiltran los tejidos que rodean la costra de esta herida y al mismo tiempo nota que le duele la región inguinal del mismo lado. Nota durezas (ganglios) en la misma región y la piel se pone cada vez más roja a ese nivel. Los ganglios se abren y supuran. Todo esto va acompañado de aumento de temperatura general. En esa situación es llevada al consultorio.



Figura 3



Figura 4

En síntesis: Niña que tres años después de haber presentado un complejo cutáneo ganglionar tuberculoso de primoinfección, reproduce un complejo análogo iniciado en una herida sobre la cicatriz del nódulo cutáneo anterior extirpado con repercusión en el mismo grupo de ganglios.

¿Cómo interpretar este caso?

En primer lugar la precisión del diagnóstico.

¿Se trata realmente de un segundo complejo cutáneo ganglionar?

El nódulo cutáneo no deja lugar a dudas; tiene el aspecto dermatológico que típicamente afectan en un buen número de casos la infección cutánea inicial en los sujetos vírgenes: pápulo exulcerada en un centro y rodeando a la ulceración nodulitos duros que le forman una corona. Basta comparar su fotografía con la del nódulo anterior, cuyo diagnóstico es inobjetable, para comprobar su absoluta identidad.

La reacción ganglionar que en el segundo episodio es más superficial y limitada que la que acompaña a la infección cutánea de los sujetos vírgenes podría hasta incluso ser negada como tal y atribuida

a la revivencia de un foco encerrado en el tejido cicatrizal de la antigua adenopatía.

Sin embargo, aunque cuando se practicó el primer examen en el segundo episodio, ya el proceso que debía corresponder al ganglio estaba completamente reblandecido, no pudiéndose por consiguiente determinar con exactitud su origen, tenía por sus caracteres la apariencia de un ganglio caseoso e incindiéndolo se tuvo la sensación de que la parte reblandecida estaba encapsulada.

Lógicamente se debe aceptar que se ha tratado de un proceso ganglionar cuya naturaleza tuberculosa se probó por la presencia de los bacilos de Koch en el pus obtenido en la punción.

Característica que queremos señalar en la adenopatía de este segundo complejo, es que la cicatrización se efectuó en un plazo relativamente corto, a la inversa de lo que ocurre en las adenopatías de los complejos de piel en sujetos vírgenes, en los cuales las lesiones se fistulizan y evolucionan tópidamente durante largos períodos antes de cicatrizar.

Cabe entonces una casi seguridad para interpretar este enfermo en el sentido que nosotros lo hacemos ahora, es decir, como un segundo complejo cutáneo ganglionar desarrollado en condiciones por completo inhabituales sobre las mismas localizaciones de un complejo anterior.

Se ha originado este proceso por sobreinfección o por reactivación de lesiones latentes incluídas en los tejidos cicatrizales?

En circunstancias que todavía nos son desconocidas, se han observado complejos cutáneos de sobreinfección. Casos de esta naturaleza se han estudiado con el nombre de pseudocomplejo primarios* de piel. Pero para encuadrar nuestro caso en esta rúbrica habría que forzar la argumentación, ya que no sólo se trataría de un complejo de sobreinfección, hecho que por sí solo sería de una extraordinaria rareza, sino que se habría desarrollado en las mismas localizaciones en que se desarrolló el complejo de primoinfección.

Más lógico nos parece atribuir nuestro caso a una reactivación. Ya vimos que según Rich existen observaciones que evidentemente muestran la reactivación de complejos neumoganglionares detenidos en su evolución aunque a la inversa de lo que sucedió en nuestro caso, en el cual el nódulo cutáneo tuvo una mayor reactividad que la adenopatía hay "acuerdo general entre quienes han estudiado el asunto de que los signos de reactivación del complejo primario (neumoganglionar) se observan más frecuentemente en la porción ganglionar que en la pulmonar".

En nuestro caso, sin embargo, habría que oponer un serio reparo a la hipótesis de la reactivación: la extirpación amplia del primer complejo que debió haber librado de bacilos a los tejidos de la región afectada.

* Ver *Ramel*, in "Traité de Dermatologie". Clinique et Therapeutique de Y. Belot y colaboradores. G. Doin et Cie., París, 1938.

DE ELIZALDE y Colab.—SEGUNDO COMPLEJO TUBERC. 215

tada. Pero es bien sabido que por amplia que sea la exéresis no se consigue la total liberación; cabe siempre la posibilidad de que escapen a ella partes afectadas en las que en el momento de la intervención no se han determinado todavía lesiones reconocibles macroscópicamente, pero que pueden evolucionar más tarde dando lugar a la formación de tubérculos y a la constitución de un segundo nódulo con la consiguiente reacción de los ganglios satélites.

RESUMEN

Se refiere la observación a una niña de 13 años que presentó un complejo tuberculoso cutáneo ganglionar en las mismas localizaciones (piel de la rodilla, ganglios del triángulo de Scarpa), que tres años antes había tenido otro complejo que entonces se consideró como "complejo primario". La lesión cutánea fué idéntica en uno y otro episodio. Por contra, la lesión ganglionar fué en el segundo de menor extensión y de evolución más breve.

Los autores consideran que aunque no es imposible que haya complejos de sobreinfección, ya que se han descripto casos indudables de este tipo de proceso con la designación de "pseudocomplejo primario", resulta más lógico para interpretar la observación que estudian, atribuir el desarrollo de las lesiones a revivencias de focos incluídos en la cicatriz del primer nódulo cutáneo a pesar de que éste fué incindido quirúrgicamente. La exéresis por amplia que sea, no puede alcanzar a todos los focos que constituyen el nódulo cutáneo; uno cualquiera que haya escapado a la operación puede por reactivación ulterior determinar el desarrollo de un segundo nódulo.

La reactivación de lesiones iniciales detenidas es un hecho generalmente aceptado en la actualidad.

Del síntoma a la imagen en pediatría

Dr. Luis Fernando Gentile

Médico especialista en diagnóstico por imágenes en pediatría.

¿QUÉ MÉTODO DE DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES PUEDE DEMOSTRAR MEJOR LA PATOLOGÍA PEDIÁTRICA SOSPECHADA?

*Dirigido a médicos en formación en radiología o pediatría.
Para ayudar a pensar y decidir qué imágenes solicitar para determinada situación clínica.*



“Del síntoma a la imagen”

Dr. Luis Fernando Gentile

El autor de este libro es uno de los primeros médicos radiólogos de nuestro país, que se destacó no solo en el desarrollo de la especialidad “Diagnóstico por Imágenes Pediátrico”, sino en compartir sus experiencias con sus colegas.

Esto es lo que convierte a este libro en una obra diferente. La metodología usada, conduce a una indicación racional de estudios por imágenes, basada en un enfoque clínico-radiológico, para lograr un uso adecuado de los métodos de imágenes.

Es una manera eficaz de cumplir con los Criterios de Radioprotección del Paciente, concientizando al médico prescriptor, sobre el uso de las radiaciones ionizantes con fines médicos.

El libro ofrece una guía de recomendaciones, que le servirá al profesional para optimizar la práctica médica, siendo una referencia para consultar y tomar decisiones.

Leopoldo Lonergo

Especialista en Diagnóstico por Imágenes
Jefe de la División Radiodiagnóstico
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Uso inconveniente en la práctica pediátrica de algunas palabras y frases

“¿Son importantes las palabras, señor? Sí, majestad, porque, si no puedes decir lo que piensas, corres el riesgo de no pensar lo que dices”.
B. Bertolucci, *El último emperador*, 1987.

Desde Wittgenstein y Foucault,¹ sabemos que el lenguaje no es simplemente la representación de las cosas de este mundo, sino que es una construcción social capaz de darles atributos a las cosas, inducir nuestro pensamiento² y colonizar nuestra subjetividad.³ Pensamiento y lenguaje van de la mano, y la distorsión del lenguaje puede perjudicar la relación médico-paciente.

Hay algunas palabras utilizadas entre nosotros, seleccionadas de los títulos de los trabajos y presentaciones usadas recientemente (Semana de Congresos SAP, mayo 2022), que podrían ser reemplazadas por otras más adecuadas.

Abordaje

“El abordaje de pre-escolares ...”. Esta palabra se refiere a ‘una embarcación que se acerca a otra’ y, en el imaginario popular, a piratas que invaden un barco al grito de “¡Al abordaje!”. Suena a un movimiento activo hacia otra persona o cosa, que no siempre es amistosa, implica un acercamiento de alguien hacia el paciente. Pero en la atención pediátrica lo más común es que sean los niños quienes vayan hacia el pediatra en tren de consulta. Los que *van hacia* son los pacientes y no viceversa. Seguramente, al lector no le gustaría que su hijo sea abordado por su pediatra, ni tampoco vería con agrado que su mujer sea abordada por un ginecólogo. La frase “abordaje de los pacientes” podría ser reemplazada por “la atención de los pacientes”.

Acompañamiento

Este término se ha usado en frases tales como “... acompañamiento de pacientes con...”. En realidad, esta palabra hace pensar que alguien está al lado de otra persona que viaja o que va a algún lado y uno le dice: “¿Te acompaño?”. Cuando una persona acompaña a alguien, se limita a prestar su presencia, su compañía. No implica ninguna conducta activa por parte del acompañante.

Lo que los niños necesitan (sanos o con afecciones crónicas) es un *seguimiento* pediátrico, una *vigilancia* (ver más abajo) que implica un

monitoreo, una *interpretación* de los parámetros de seguimiento y una *intervención* en caso necesario. Dejemos que tíos u otros familiares *acompañen* a los niños a la escuela o a la calesita.

Control

Esta palabra en inglés quiere decir ‘dirigir una máquina o restringir su recorrido’. Cuando un auto está fuera de control significa que no lo podemos dirigir más. En Argentina, *control* significa algo así como ‘chequeo’. “Vengo solo para un control”, manifiestan los pacientes; “Tráigamelo el mes que viene para control”, solicitan los pediatras.

¿Qué es lo que queremos decir con esta palabra? Lo que queremos decir es que cumplimos el conjunto de acciones que se deben cumplir en una consulta en salud (o en el seguimiento de una enfermedad crónica), que son tres:

- a) **Monitoreo:** el registro periódico, regular y continuo de una variable biológica. En la consulta, se monitorea el crecimiento, el desarrollo, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la visión, etc. Es el simple registro de las variables, exactamente lo que hace un monitor en terapia intensiva: el aparato va mostrando las variables (frecuencia cardíaca, etc.), pero no “hace” nada; si hay un paro, simplemente lo registra.
- b) **Interpretación:** los pediatras no solamente registramos las variables fisiológicas, no solo decimos: “Este niño mide hoy 123,0 cm”, además interpretamos esa cifra, la relacionamos con mediciones anteriores, con su salud y con sus episodios de enfermedad, vemos si hubo un crecimiento, etc.
- c) **Intervención:** más aún, los pediatras no solo interpretamos los datos, también cumplimos *acciones* relacionadas con esa interpretación. Por ejemplo, si la cifra de 123,0 cm nos dice que el niño no está creciendo bien, entonces investigamos las posibles causas, pedimos estudios o consultas; si tiene fiebre, hacemos las indicaciones correspondientes, etc.
- d) **Vigilancia:** las tres acciones arriba mencionadas *monitoreo*, *interpretación* e *intervención*, en conjunto toman el nombre técnico de *vigilancia*. Esta es la palabra que refleja con mayor fidelidad lo que hacemos cuando decimos que realizamos un “control”, palabra que se podría reemplazar por *consulta en salud* o por *vigilancia*.

Desafío

Se ha usado para referirse a la atención médica de un problema de salud. Por ejemplo, “La enuresis: un *desafío* para el pediatra”, o algo así. Esta palabra tiene una connotación personal y competitiva: se refiere a la acción de alguien que desafía a otro. Desafío es lo que hace el desafiante, no el desafiado. Las enfermedades no desafían al pediatra. Si para un pediatra cada problema de salud que atiende representa un desafío, entonces el nivel de estrés que puede llegar a sufrir comprometerá seriamente su estabilidad psicológica.

Si la enfermedad constituye un problema difícil de resolver, en todo caso puede representar una *exigencia* para el pediatra, pero la enfermedad no nos está desafiando a nada, y el niño que la padece tampoco. No tomemos la atención de nuestros pacientes como un desafío, sino como un servicio que brindamos.

Exacerbación respiratoria en pacientes con...

Esta expresión no es muy clara; hace pensar que algo vinculado a la respiración se “*exacerba*”. ¿Qué significa esto?, ¿qué atributo de la respiración se exagera?, ¿es acaso que la respiración “se pone nerviosa”?

Debemos usar términos técnicos apropiados. Si lo que aumenta es la frecuencia respiratoria, eso se llama *taquipnea*. Si en cambio los autores quieren decir que se agravan los síntomas respiratorios, entonces se dice simplemente eso: “agravamiento de los síntomas respiratorios”.

Lactante sibilante, ¿futuro asmático?

Se trata de un título muy coloquial y sobresimplificado. Al finalizar la mesa redonda o la clase con ese título, el pediatra se va a ir con las mismas dudas con las que entró, ya que, si el autor tuviera una respuesta a esa pregunta, la pondría en el título, por ejemplo: “Prevalencia de asma en escolares que tuvieron sibilancias cuando lactantes”, o algo así.

Hay dos observaciones más. La expresión “lactante sibilante” se refiere a que el lactante silba, que se trata de un lactante que anda silbando por allí todo el tiempo, y todos sabemos que los lactantes son incapaces de silbar. Lo que silba es el bronquio al pasar el aire espirado, entonces “lactante *con* sibilancias” sería una mejor alternativa.

La segunda observación se refiere a un error más profundo, y significativo. Es producto de una costumbre que deberíamos erradicar y que

es calificar a los pacientes por la enfermedad que tienen, por ejemplo, “el niño asmático”, “el niño tuberculoso”, “el niño celíaco”. Estas frases van acompañadas por la consecuente y lógica respuesta del paciente, que termina diciendo: “Soy celíaco, doctor” o “Soy diabético”, o “Soy asmático”. Y con esta forma de expresar una condición, al usar el verbo *ser*, está afirmándose que la *esencia* de esa persona es la diabetes, la enfermedad celíaca o el asma; la identidad del paciente queda construida, constituida en su enfermedad. Uno puede decir: “Soy un hombre”, “Soy Juan”, porque estas son expresiones identitarias, pero si dice: “Soy diabético”, la enfermedad invade toda la esencia de su ser, y ya no *es* Juan, un maestro, un empleado, un jugador de fútbol, sino que *es* un diabético, un celíaco, etc. Allí está su esencia, en la enfermedad misma.

De tanto usar estas palabras, los pediatras corremos el riesgo de comenzar a pensar en el paciente en términos de su condición, de no ver una persona, sino de ver un ser cuya *condición ontológica* es la diabetes, el asma o la intolerancia al gluten, cuando en realidad se trata de un niño *con* asma, *con* diabetes, o *con* enfermedad celíaca.

Manejo del paciente con...

El diccionario define el término *manejo*: ‘gobierno y acción de un negocio’, ‘maquinación e intriga’. *Manejar* a una persona suena a *gobernar su conducta*. Y en realidad, los pediatras no pretendemos manejar a nadie, sino promover la salud y atender los problemas de salud de los niños. Uno puede pensar en ciertos casos: “¿Cómo me manejo con este paciente complicado?”, pero entonces estamos hablando de manejarnos a nosotros mismos, de regular nuestra conducta, que es otra cosa.

Los pacientes no deben ser manejados, deben ser atendidos.

Sometidos

Esta palabra no la encontramos tanto en sesiones de pediatría clínica, sino en textos de investigación: “*Los pacientes fueron sometidos a un tratamiento con...*”, “*Se sometió a los pacientes a una aleatorización...*”. En el diccionario de la Real Academia, las primeras dos acepciones de este verbo son: 1. ‘sujetar, humillar a una persona, una tropa o una facción’; 2. ‘conquistar, subyugar, subordinar el juicio, decisión o afecto propios a los de otra persona’.

Ciertamente, a mí no me gustaría de ninguna manera que me sometieran a nada, y estoy seguro

de que a los pacientes ni a los lectores tampoco. A mi modo de ver, esta palabra debería ser erradicada del lenguaje médico cuando se refiere a los pacientes.

Trayectoria

Esta palabra ha sido usada en el congreso para titular un trabajo. Según el diccionario, significa 'línea descrita en el plano o en el espacio por un cuerpo en movimiento', o 'curso que, a lo largo del tiempo, sigue el comportamiento o el ser de una persona, de un grupo social o de una institución'.

La palabra implica un concepto dinámico, sobre un cuerpo o algo que se desplaza o se desarrolla a lo largo del tiempo, por lo que solo debería usarse en pediatría para titular estudios de tipo longitudinal. No se puede hacer un estudio transversal midiendo alguna variable una sola vez en cada niño y llamar a eso *trayectoria*, porque es un engaño para el lector.

Coda

Como es natural, estas líneas expresan solo una opinión, pero para llegar a comprender mejor lo que quiero decir, sugiero que el lector se ponga en la posición de paciente y verá fácilmente que no le gustaría ser identificado solo con una enfermedad, *desafiado, abordado, sometido, manejado ni controlado* por nadie. El lenguaje inadecuado puede desvalorizar al paciente, puede *desempoderarlo*.⁵ La comunicación médica, tanto escrita como oral, modula la relación terapéutica alterando sutilmente la forma en que médico y pacientes la conceptualizan e interpretan.⁵

Hay otro riesgo: si el pensamiento y el lenguaje van de la mano, el empobrecimiento del lenguaje médico puede asociarse al empobrecimiento del pensamiento médico y viceversa; el problema es bidireccional.

Horacio Lejarraga 

Universidad de Buenos Aires

Correspondencia:

Horacio Lejarraga: cursotesis07@gmail.com

REFERENCIAS

1. Foucault M. Las palabras y las cosas. Una arqueología de las ciencias humanas. Buenos Aires: Siglo Veintiuno; 1968.
2. Lejarraga H. El lenguaje, eso que nos hace humanos. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(4):382-4.
3. Merlin N. La colonización de la subjetividad: Los medios masivos en la época de biomercado. Buenos Aires: Letra viva; 2017.
4. Sociedad Argentina de Pediatría. Semana de Congresos y Jornadas Nacionales. Mayo 2022. [Consulta: 22 de

junio de 2022]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/congresos/1001/semana-de-congresos-y-jornadas-nacionales-2022.html>

5. Cox C, Fritz Z. Presenting complaint: use of language that disempowers patients. *BMJ*. 2022;377:e066720.

Medicina tradicional: una realidad omnipresente e ignorada

Traditional medicine: an omnipresent and ignored reality

Estimado Sr. Editor de Archivos Argentinos de Pediatría, Dr. Fernando Ferrero:

El artículo recientemente publicado en el número de junio de 2022 por Palmieri *et al.* sobre medicinas tradicionales refleja algunos aspectos de la realidad cotidiana de gran parte de la población de nuestro país.¹ Aunque no es un abordaje novedoso, y a pesar de contar con una muestra pequeña, significa un interesante aporte al conocimiento del tema.

Allí, sus autores afirman que "En nuestro país, no hemos hallado estudios publicados desde el ámbito de las ciencias médicas que esclarezcan la situación de la medicina tradicional en su población..."¹ Quizá la expresión "ámbito de las ciencias médicas" pudo haber restringido las fuentes consultadas por los autores. Lo cierto es que, sin ser extremadamente abundante, existe una importante cantidad de artículos que estudian diversos aspectos de las medicinas tradicionales (MT). Intentando esclarecer sus diversas aristas, fueron publicados principalmente desde fines de la década de 1990, muchos en medios de reconocido prestigio nacional e internacional.^{2,3}

Estos trabajos han mostrado que las MT, muchas veces estudiadas junto a otras llamadas complementarias y alternativas, son utilizadas por gran parte de la población de nuestro país. En un esfuerzo por incluirlas en los sistemas formales de salud junto a la medicina biomédica convencional, todas juntas tienden a describirse como Medicina Integrativa. Ello sucede en la Argentina y también, con variantes y particularidades, en muchos países del mundo.³

A esta bibliografía podrían agregarse cientos de textos que analizan esta temática desde otras perspectivas científicas, tales como la etnomédica, botánica, farmacobotánica, farmacognóstica y fitoquímica, las que aportan a una visión, directa o indirectamente, relacionada a aspectos varios de la salud de las personas.

Así, es posible concluir que la complejidad de la problemática hace necesaria no solo mejorar

la investigación, sino principalmente trasladar a la práctica lo que surge de sus resultados.³ Esto especialmente en términos de formación de profesionales que suelen ignorar hasta lo más básico de esta temática. Las consecuencias sanitarias de desconocer algo tan importante y omnipresente, incluso con notables aristas farmacológicas de alto interés clínico, conlleva consecuencias sanitarias directas para la población. La formación exclusivamente optativa, en el posgrado, no parece suficiente para una práctica tan extendida.

Aunque los análisis presentados por Palmieri *et al.* resultan valiosos, y muy aprovechables desde su análisis cualitativo, con el nivel de conocimiento ya alcanzado en este tema, pareciera fundamental avanzar en enfrentar un nuevo desafío: el de generar los espacios educativos que correspondan al ámbito académico adecuado.¹ Cuando el abordaje de estas temáticas solo se centra en la toxicidad de ciertas plantas, tal como sucede en muchas carreras profesionales de grado, quizás solo se evidencian niveles inaceptables de ignorancia y prejuicio que fomentan una educación sesgada. Consecuentemente, desde la propia anamnesis y hasta la evaluación farmacológica durante la rutina clínica, se limita la posibilidad de una atención clínica completa.

Las carreras de grado, particularmente de Medicina y Enfermería, no deberían seguir ignorando los aspectos más fundamentales del uso de las MT, especialmente de las plantas que son usadas con fines medicinales (la práctica de MT más extendida).

Basados en evidencias científicas de excelente calidad, conocimientos básicos sobre etnomedicina, farmacología de productos naturales, aspectos sobre farmacovigilancia, farmacobotánica y fitoquímica, entre otras, bien podrían ser incluidos en alguna asignatura que se dicte en los cursos de grado a los profesionales de estas carreras. De otra forma, al llegar a la práctica clínica de rutina, se continuará ejerciendo lejos de la realidad que vive la población en relación a las MT.

Paulo Cáceres Guido 

Farmacéutico. Área de Farmacia.

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

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

E-mail: caceresguido@gmail.com

REFERENCIAS

1. Palmieri FL, Somma AI, Gil MR, Falk N. Utilización de medicinas tradicionales en la población que asiste a un hospital pediátrico de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(3):158-66.
2. Idoyaga Molina A, Luxardo N. Medicinas no convencionales en cáncer. *Medicina (B Aires).* 2005;65(5):390-4.
3. Mao JJ, Pillai GG, Andrade CJ, Ligibel JA, et al. Integrative oncology: Addressing the global challenges of cancer prevention and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(2):144-64.