



# Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 90, Nº 1

ENERO - ABRIL 2024

## ÍNDICE / CONTENTS

### EDITORIAL / EDITORIAL

La medicina en el contexto de la iniciativa una salud ..... 6

*Medicine in the context of the one health initiative*

DR. OSCAR BOTTASSO

### TRABAJOS ORIGINALES / ORIGINAL WORKS

Valor del volumen plaquetario medio (vpm) y su variabilidad  
como predictores de shock séptico en pacientes con bacteriemia..... 9

*Value of mean plalett volume (mpv) and its variability as predictors  
of septic shock in patients with bacteriaemia*

MAURICIO PERLO, MARIANA LAGRUTTA, ROBERTO PARODI

Pesquisa neonatal para hipotiroidismo congénito  
en el sector publico de Santa Fe durante la pandemia ..... 21

*Neonatal screening for congenital hypothyroidism  
in the public sector of santa fe during the pandemic*

DRA. MARISEL L. BORDENABE, LAURA G. MAGGI, CLAUDIA F. DROGO

Utilidad de la procalcitonina como biomarcador  
en pacientes con enfermedades autoinmunes y sospecha de infección ..... 28

*Usefulness of procalcitonin as a biomarker  
in patients with autoimmune diseases and suspected infection*

FRANCISCO J. CONSIGLIO, ROBERTO L. PARODI, MARIANA LAGRUTTA, CECILIA DEMARÍA,  
BÁRBARA BALBI, PATRICIA N. SCIARRATTA, STELLA C. RADCLIFFE, ALCIDES A. GRECA

\* (el índice continúa en página 4 y 5)

Indizada en EMBASE, LILACS, LATINDEX, SIIC Data Bases,  
MedicLatina, Biomedical Reference Collection y  
Emerging Sources Citation Index (ESCI)

SANTA FE 1798, S2000AUB ROSARIO, SANTA FE, ARGENTINA.



# Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 90, N° 1

ENERO - ABRIL 2024

## COMITÉ EDITORIAL

### Director:

Dr. JAVIER CHIARPENELLO  
Jefe del Servicio de Endocrinología  
del Hospital Provincial del Centenario de Rosario  
Miembro de la Sociedad Latinoamericana  
de Endocrinología Pediátrica  
Integrante del Comité de Expertos en Osteoporosis  
y Osteopatías Médicas de la Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

### Subdirector:

Dra. ANA LAURA BAELLA  
Médica endocrinóloga del Servicio de Endocrinología  
del Hospital Provincial de Centenario.  
Instructora de la Concurrencia de Endocrinología  
del Hospital Provincial del Centenario

### Miembros:

Dr. OSCAR BOTTASSO  
Director del Instituto de Inmunología,  
Facultad de Ciencias Médicas,  
Universidad Nacional de Rosario

Dr. LUIS PABLO CARDONNET  
Profesor Adjunto de Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - UNR

Dr. GUILLERMO CARROLI  
Director Científico del Centro Rosarino  
de Estudios Perinatales  
(Centro Colaborador de la OMS)

Dr. ALEJANDRO GARCÍA  
Fellow del American College of Physicians (FACP)  
Miembro de Honor Extranjero de la Sociedad  
de Medicina Interna del Uruguay

Dr. EZEQUIEL M. PALMISANO  
Médico especialista en Cirugía General  
Co-Director Licenciatura en Instrumentación Quirúrgica, IUNIR

Dr. GUSTAVO PETRONI  
Director Médico  
Grupo Gamma, Rosario

Dra. MALÉN PIJOÁN  
Especialista Jerarquizada y Consultora Nacional en Urología  
(Sociedad Argentina de Urología)  
Especialista en Andrología

Dr. OSVALDO F. TEGLIA  
Prof. Adj. a Cargo. Enfermedades Infecciosas Facultad  
Ciencias Biomédicas. Universidad Austral Pilar. Bs. As.

### Secretario de Redacción:

Dr. ROBERTO PARODI  
Profesor Adjunto de Clínica Médica  
Facultad de Ciencias Médicas - UNR

### Sede:

CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO  
Santa Fe 1798, (2000) Rosario, SF, Argentina  
Tel.: (0341) 421-0120 / Fax: (0341) 425-9089  
Correo electrónico: rmr@circulomedicorosario.org  
Web: www.circulomedicorosario.org

## JUNTA EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Dr. JORGE CANNATA ANDÍA  
Profesor de Medicina, Universidad de Oviedo  
Instituto Reina Sofía de Investigación  
Hospital Universitario Central de Asturias, España

HUGO BESEDOVSKY  
*The Institute of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Philipps University,  
Marburg, Germany*

ADRIANA DUSSO  
*Associate Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism  
and Lipid Research; Washington University School of Medicine, St. Louis, EE. UU.*

INGRID M. LIBMAN, M.D., Ph.D.  
*Associate Professor, Pediatric Endocrinology and Diabetes  
Pittsburgh University;  
Investigadora, Children's Hospital,  
Pittsburgh (PA), USA*

Dr. JORGE LUIS A. MORALES-TORRES  
Jefe de la Clínica de Osteoporosis del Hospital Aranda de la Parra, México  
Miembro del Comité de Asesores Científicos de la *International Osteoporosis  
Foundation*

Dr. SANTIAGO PALACIOS  
Director del Instituto Palacios de Salud de la Mujer. Madrid, España

ADRIANA DEL REY  
*The Institute of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Philipps University,  
Marburg, Germany*

Dr. EDUARDO RUIZ CASTAÑÉ  
Director del Servicio de Andrología de la Fundación Puigvert  
Miembro del Comité Ejecutivo de la Academia Europea de Andrología

Dr. JOSÉ R. ZANCHETTA  
Profesor Titular en la Maestría de Osteología y Metabolismo Mineral;  
Director de la Maestría en Osteología y Metabolismo Mineral  
Universidad del Salvador; Buenos Aires, Argentina

Dr. RODOLFO REY  
Investigador Principal de CONICET y Director, Centro de Investigaciones  
Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE), CONICET - FEI - División de  
Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Profesor Adjunto de Biología  
Celular, Histología, Embriología y Genética, Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires

[www.revistamedicaderosario.org](http://www.revistamedicaderosario.org)

La versión virtual de la Revista Médica de Rosario también  
es accesible desde el sitio del Círculo Médico de Rosario en Internet:  
<<http://www.circulomedicorosario.org/>>

Están allí los contenidos desde el año 2008 hasta el presente.

Los artículos aparecen en formato pdf  
y pueden bajarse desde la página en forma gratuita.  
El ISSN de la versión electrónica es 1851-2135

La Revista Médica de Rosario es el órgano científico del Círculo Médico de Rosario (Argentina) y de sus sociedades filiales; fue fundada en 1911. Aparecen 3 números por año. Es distribuida gratuitamente a los socios del CMR, y se envía además a instituciones médicas y bibliotecas nacionales y extranjeras; es también instrumento de canje de la Biblioteca del CMR. Aceptará para su publicación trabajos redactados en castellano, que aborden aspectos clínicos o experimentales dentro de la Medicina que puedan considerarse de utilidad e interés para la comunidad científica. Dichos trabajos habrán de ser inéditos, cumplir los requisitos uniformes para las publicaciones biomédicas y estar comprendidos en algunas de las secciones de la revista (Artículos originales, Artículos de revisión, Comunicaciones breves, Informes de casos, Editoriales, Cartas al Director, Comentarios bibliográficos, Miscelánea). Las Instrucciones para Autores aparecen en el 3er. número de cada año, y pueden consultarse en el sitio de la revista en Internet.

Esta Revista es una publicación de acceso abierto (*Open Access*). Puede visitarse en su página en Internet, a través del sitio del Círculo Médico de Rosario ([www.circulomedicorosario.org](http://www.circulomedicorosario.org)) o directamente por medio de la dirección URL de la revista. No se requiere código de acceso. Los artículos están en formato PDF y pueden ser bajados gratuitamente. Pueden ser citados y reproducidos total o parcialmente, con el único requisito de que se cite la fuente (apellido e iniciales del autor principal, seguidos de et al. si hay más de un autor, luego el título del artículo, el nombre abreviado de la publicación (Rev Med Rosario), seguido del volumen, paginación inicial-final, y año.

### COMISIÓN DIRECTIVA CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO PERÍODO 2024-2025



**Presidente**

Dr. GERMÁN GIACOSA

**Vicepresidente**

Dr. HÉCTOR RUIZ

**Secretario General**

SEBASTIÁN ANSALDI

**Tesorero**

Dr. PABLO G. WEISS

**Secretaria de Actas**

Dra. CHRISTIÁN LUPO

**Pro Secretario**

Dr. JOSÉ LUIS FEDELE

**Pro Tesorero**

Dr. JUAN B. GIGLI

**Vocales Titulares**

Dr. JAVIER CRISCI

Dr. MARCELO FAY

Dr. SERGIO GORODISCHER

Dr. GUSTAVO STAFFIERI

Dra. DÉBORAH SYLVESTRE BEGNIS

**Vocales Suplentes**

Dr. GABRIEL ARANALDE

Dra. MARIANA LAGRUTTA

Dr. MARCELO MONTRASI

Dr. MARCELO TATÁNGELO



## SOCIEDADES FILIALES DEL CÍRCULO MÉDICO DE ROSARIO

### SOCIEDADES

### PRESIDENTES

---

Sociedad de Cardiología	Dr. Carlos A. Dumont
Asociación de Cirugía	Dr. Gustavo Marcucci
Asociación de Cirugía Plástica	Dr. Juan José Galli
Sociedad de Colonoproctología	Dr. Juan Pablo Trucco
Asociación de Diag. x Imágenes	Dra. Leonor Eguren
Sociedad de Endocrinología	Dra. Luciana Paladini
Sociedad de Flebología	Dr. Martín Mazzurco
Sociedad de Gastroenterología	Dr. Camilo Azum
Asociación de Hematología	Dr. Luis Cinara
Sociedad de Hipertensión Arterial	Dra. Melina Casado
Sociedad de Infectología	Dra. Daniela Gill
Asociación de Mastología	Dr. Javier Rodríguez Lucero
Asoc. Rosarina de Med. del Deporte y el Ejercicio	Dr. Marcelo Montrasi
Sociedad de Med. Física y Rehab.	Dr. Mauro Nicolás Guzzardo
Asociación de Medicina Interna	Dr. Domingo Cera
Sociedad de Medicina Legal de Rosario	Dr. Felipe Abud
Asociación de Med. Transfusional	Dra. Alejandra Matteaccio
Asociación de Nefrología	Dr. Juan Odino
Sociedad de Neumonología	Dr. Daniel Buljubasich
Sociedad de Neurología y Neurocirugía	Dra. Carolina Mainella
Asociación de Obst. y Ginecología	Dra. Graciela Ortiz
Sociedad de Oftalmología	Dr. Gabriel Bercovich
Sociedad de Oncología	Dr. Cristian Micheri
Asoc. Rosarina Ortop. y Traumatología	Dr. Hernán Slullitel
Sociedad de O.R.L.	Dr. Héctor Ruiz
Asociación de Patología y Citopatología	Dra. Silvina Placente
Asociación de Psiquiatría	Dra. Belén Gonella
Asociación de Reumatología	Dr. Norberto J. Quagliato
Asociación de Terapia Intensiva	Dra. Andrea Becherucci
Sociedad de Urología	Dr. Fernando Yaber
Asociación de Ultrasonografía	Dra. Soledad Palavecino
Asociación Rosarina de Endoscopia Digestiva	Dr. Matías Amateis



# Revista Médica de Rosario

PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL DEL CÍRCULO MÉDICO Y SUS SOCIEDADES FILIALES

VOLUMEN 90, Nº 1

ENERO - ABRIL 2024

## ÍNDICE / CONTENTS

### EDITORIAL / EDITORIAL

- La medicina en el contexto de la iniciativa una salud** ..... 6  
*Medicine in the context of the one health initiative*  
 DR. OSCAR BOTTASSO

### TRABAJOS ORIGINALES / ORIGINAL WORKS

- Valor del volumen plaquetario medio (vpm) y su variabilidad como predictores de shock séptico en pacientes con bacteriemia**..... 9  
*Value of mean plalett volume (mpv) and its variability as predictors of septic shock in patients with bacteriaemia*

MAURICIO PERLO, MARIANA LAGRUTTA, ROBERTO PARODI

- Pesquisa neonatal para hipotiroidismo congénito en el sector publico de Santa Fe durante la pandemia** ..... 21  
*Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the public sector of santa fe during the pandemic*

DRA. MARISEL L. BORDENABE, LAURA G. MAGGI, CLAUDIA F. DROGO

- Utilidad de la procalcitonina como biomarcador en pacientes con enfermedades autoinmunes y sospecha de infección** ..... 28  
*Usefulness of procalcitonin as a biomarker in patients with autoimmune diseases and suspected infection*

FRANCISCO J. CONSIGLIO, ROBERTO L. PARODI, MARIANA LAGRUTTA, CECILIA DEMARÍA, BÁRBARA BALBI, PATRICIA N. SCIARRATTA, STELLA C. RADCLIFFE, ALCIDES A. GRECA

### REVISIÓN / REVIEW

- Evaluación y tratamiento de la baja estatura en niños nacidos "pequeños para la edad gestacional"** ..... 37  
*Evaluation and treatment of low stature in children born "small for gestational age"*

DR. JAVIER CHIARPENELLO

---

**CASUÍSTICA / CASE REPORTS**

**Gammapatía monoclonal de significado incierto  
cuya forma de presentación fue por sialorrea** ..... 45

***Monoclonal gammopathy of uncertain significance  
whose presentation was due to sialorrhea***

MARCELA AGOSTINI, LILIANA TRAPÉ, HERNÁN CONDE

**Hyperreactio luteinalis: presentación clínico patológica de dos casos** ..... 49

***Hyperreactio luteinalis: clinicopathological presentation of two cases***

JULIA PELLEGRÍ, ISABEL S SARANCONE, LÍA A. NOCITO

**MISCELÁNEA / MISCELLANY**

**Fantasías con el cello. Una leyenda tan endiablada como imaginaria** ..... 53

***Fantasies with the cello. A legend as devilish as it is imaginary***

DR. OSCAR BOTTASSO



## LA MEDICINA EN EL CONTEXTO DE LA INICIATIVA UNA SALUD

OSCAR BOTTASSO

IDICER (UNR-CONICET)

Rosario, Argentina

*Scientists are people of very dissimilar temperaments doing different things in very different ways. Among scientists are collectors, classifiers, and compulsive tidiers-up; many are detectives by temperament, and many are explorers; some are artists and other artisans. There are poet-scientists and philosopher-scientists and even a few mystics.<sup>1</sup>*

Los logros tecnológicos, la expansión sustancial en el quantum de animales de cría, y las transformaciones medioambientales están ejerciendo profundos efectos sea sobre la epidemiología y el curso de enfermedades infecciosas como así también otras no transmisibles, en variadas clases de hospederos. La celeridad de este mundo hiperconectado puede tornarse incluso rápidamente amenazante para la salud de todas las especies planetarias. Se suma el hecho de que no obstante las herramientas disponibles para la detección de nuevas entidades nosológicas de alto impacto existen importantes brechas en la implementación de tales desarrollos a la par de una falta de acciones centralizadas en el eje hombre-animal-medioambiente (EHAM).

Lejos de desconocer que el abordaje de tamaño complejidad de factores interrelacionados constituye un tremendo desafío, los hechos acaecidos en los años recientes ponen sobre el tapete lo ineludible del caso. El curso de la pandemia de COVID-19 ha evidenciado

claramente cómo el surgimiento de un patógeno de probable origen animal llega a impactar de un modo, hasta hace poco tiempo, impensado.<sup>1-5</sup>

Porque la problemática así lo exigía, el nuevo milenio atestiguó el surgimiento de la iniciativa UNA SALUD, bajo la convicción de que las acciones con miras a ejercer efectos beneficiosos sobre el mentado eje no alcanzarán su acometido si los diferentes sectores del quehacer científico y la sociedad misma no trabajan en conjunto.<sup>1-5</sup>

Porque su tratamiento resulta ineludible aparece pertinente recuperar algunas cuestiones centrales que podrían facilitar el arduo trabajo que a todos nos compete. En líneas generales estamos acostumbrados a un abordaje multidisciplinar abocado a contrastar las perspectivas disciplinarias de manera aditiva, esto es dos o más campos del conocimiento proporcionando cada uno su punto de vista sobre un problema si demasiada interacción entre ellas. Para lo cual sienta mucho mejor

<sup>1</sup> Los científicos son personas de temperamentos muy diferentes que hacen cosas diferentes de maneras muy diferentes. Entre los científicos hay coleccionistas, clasificadores y ordenadores compulsivos; muchos son detectives por temperamento y muchos son exploradores; algunos son artistas y otros artesanos. Hay poetas y filósofos científicos e incluso algunos místicos. Peter Medawar, Pluto's Republic, Oxford University Press, New York, 1982.

la interdisciplinariedad al combinar dos o más dominios en un nuevo nivel de integración, donde los límites de sus componentes comienzan a resquebrajarse. Ya no será una simple suma de partes, sino el reconocimiento de que cada una puede afectar el resultado de la otra. Finalmente y como objetivo de máxima, la laboriosa transdisciplinariedad vale decir cuando las distintas perspectivas disciplinarias se penetran entre sí para generar algo completamente diferente de lo que cabría esperarse de la suma de las partes, derivando en un producto sumamente superador.<sup>6-8</sup> Sin dejar de reconocer que ponerlo en palabras es mucho más complejo que llevarlo a cabo, las circunstancias imponen la necesidad de trabajar en esa dirección.

Esta nueva mirada deberá promover incluso un cambio conceptual en cuanto a las pautas para el control de enfermedades, mucho más abarcador que el actualmente utilizado, y de ahí la cuestión de un sostén bien proactivo capaz de facilitar una real innovación en el desarrollo de estrategias preventivas o intervencionistas tendientes a preservar un justo equilibrio, en función de evidencia científica disponible para la dupla vigilancia–respuesta del EHAM.

Otro aspecto que amerita una consideración adicional está ligado a las características propias de la iniciativa. Durante las últimas dos décadas, UNA SALUD se ha posicionado mayormente en la intersección de la salud humana y animal (principalmente doméstica), con miras a poner de relieve los beneficios derivados de una cooperación más estrecha entre medicina humana y veterinaria. Pero en la actualidad también ha expandido su radio de alcance incorporando visiones relativas a lo medio ambiental y la sanidad vegetal, que consiguientemente constituyen un todo mucho más abarcador y de ahí su orientación ecosistémica en salud.

Esta perspectiva expandida da pie para un consideración acorde desde el terreno metodológico. La ciencia es una lenta labor comunitaria de científicos quienes trabajan dentro de marcos conceptuales aceptados, el cual establece qué, y cómo indagar restringiendo en cierta medida el campo de fenómenos a estudiar con exploraciones cada vez más exhaustivas, completas y satisfactorias que en definitiva terminan ofreciéndonos un avance real. Con el transcurrir del tiempo el paradigma enfrentará, sin embargo, retos ante los cuales propondrá

estrategias capaces de resolver muchos de ellos pero no todos. Este problema irresoluto, acaba constituyendo una anomalía en clara confrontación con estamentos que el marco paradigmático no había considerado. La herramienta tantas veces exitosa se revela ahora insuficiente y así comienza a emerger algo nuevo, rupturista y generador de su propio proceso acumulativo.<sup>9</sup>

La meta de arribar a una visión bien supra de Salud Planetaria orientada a comprender las relaciones dinámicas y sistémicas del EHAM como determinante clave en el desarrollo de patologías, seguramente requerirá trabajar, cuanto menos, bajo la tutela de enfoque novedoso y más eficiente.

Por fuera de la veta estrictamente científica resulta igualmente pertinente rescatar, el pensamiento post-Kantiano el cual ayuda a visualizar que las normas y decisiones sólo pueden considerarse apropiadas cuando pueden ser tomadas libre y razonablemente por todos los actores intervinientes. Esto sólo es posible si se cumplen dos condiciones, primero, “participación” de todos los sectores involucrados en las medidas, y segundo, la argumentación” racional o razonable. La intervención de los mismos en un ambiente deliberativo, vale decir el requisito de incluir los diferentes enfoques para enriquecer la discusión y la comprensión de los hechos es crítica. Para lo cual se requiere relativizar nuestra propia perspectiva sobre los fenómenos y considerar la de los demás, discutiendo racionalmente sus puntos de vista y modificando progresivamente la nuestra. Tal práctica deliberativa habrá funcionado bien cuando los puntos de partida de todos los participantes son diferentes a los alcanzados finalmente.<sup>10</sup>

UNA SALUD instala una agenda de discusión sobre los procedimientos colectivos humanos e institucionales que están imponiendo las vastas problemáticas de salud. Independientemente de las singularidades de cada escenario geográfico las acciones apuntan a un redireccionamiento de las políticas tendientes a evitar/paliar el impacto perjudicial de las disrupciones ecosistémicas sobre la cuestión sanitaria.

La mancomunidad de los cuerpos colegiados (universidades, centros de investigaciones y asociaciones científicas) será clave para la articulación del meduloso trabajo que la orbe tiene por delante. Cada sector deberá aportar lo suyo en función de las incumbencias.

**Referencias**

1. One Health High-Level Expert Panel. *One Health action for health security and equity*. Lancet 401: 530-533, 2023.
2. Zinsstag J, Kaiser-Grolimund A, Heitz-Tokpa K, y col. *Advancing One human-animal-environment Health for global health security: what does the evidence say?* Lancet 401: 591-604, 2023.
3. Mwatondo A, Rahman-Shepherd A, Hollmann L, y col. *A global analysis of One Health Networks and the proliferation of One Health collaborations*. Lancet 401: 605-16, 2023.
4. Traore T, Shanks S, Haider N, y col. *How prepared is the world? Identifying weaknesses in existing assessment frameworks for global health security through a One Health approach*. Lancet 401: 673-87, 2023.
5. Elnaiem A, Mohamed-Ahmed O, Zumla A, y col. *Global and regional governance of One Health and implications for global health security*. Lancet 401: 688-704, 2023.
6. Choi BC, Pak AW. Multidisciplinarity, interdisciplinarity and transdisciplinarity in health research, services, education and policy: 1. Definitions, objectives, and evidence of effectiveness. Clin Invest Med 29: 351-64, 2006.
7. Picard M, Sabiston CM, McNamara JK. The need for a trans-disciplinary, global health framework. J Altern Complement Med 17: 179-84, 2011.
8. Pham LT, Kumar P, Dahana WD, Nguyen DH. Promoting global health transdisciplinary research for planetary health: Towards achieving the 2030 Agenda for Sustainable Development. J Glob Health 13:03007, 2023.
9. Kuhn TS. *The structure of the Scientific Revolution*. 4th ed. The University of Chicago Press, 2012.
10. Parker M. *A deliberative approach to clinical bioethics*. En: *Clinical Bioethics. A search for the foundations*. Editor Viafora C. Springer, Dordrecht, The Netherlands, pp 61-71, 2005.

# VALOR DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO (VPM) Y SU VARIABILIDAD COMO PREDICTORES DE SHOCK SÉPTICO EN PACIENTES CON BACTERIEMIA

MAURICIO PERLO, MARIANA LAGRUTTA, ROBERTO PARODI

*Hospital Provincial del Centenario, Rosario*

## Resumen

**Objetivo:** Analizar los valores absolutos y las variaciones del VPM en pacientes con bacteriemia para evaluar el valor pronóstico de progresión a shock séptico (SS).

**Material y métodos:** Estudio analítico-descriptivo, longitudinal, observacional, retrospectivo y unicéntrico. Se evaluaron 90 pacientes con bacteriemia internados en el Hospital Provincial del Centenario durante 4 periodos definidos respecto a la toma de hemocultivos: 0 (30-3 días previos, si estaba disponible), 1 (dentro de las 24 hs), 2 (48-72 hs) y 3 (5-8 días). Se utilizaron Tests No Paramétricos, Chi Cuadrado o Prueba Exacta de Fisher según corresponda. Se realizó Regresión Logística Binaria Multivariante y curva ROC. Se informa OR e IC95%. Aprobado por Comité de Ética.

**Resultados:** El VPM aumentó significativamente en los pacientes que presentaron SS (24.4%, n=22) a partir del periodo 2 (p=0.017). Al analizar las modificaciones del VPM entre la toma del hemocultivo y el valor previo disponible (Delta VPM 1-0) obtuvimos mediante curva ROC un área bajo la curva (AUC) de 0,73. Establecimos 2 puntos de corte:  $\geq 0$  fL (p=0.012, sensibilidad (S) 83.30%, especificidad (E) 51.20%, OR 5.24 (1.32–20.74)) y  $\geq 1$  fL (p=0.011, S 38.90%, E 90.66%, OR 6.21 (1.53–25.13)). Tras la Regresión Logística, el Delta VPM 1-0 mantiene significancia estadística al ajustar por los otros predictores de SS (p=0.004, OR 4.10 (1.58–10.65)).

**Conclusión:** Al informarse en los hemogramas de rutina, se encuentra disponible en todas las instituciones y no aumenta el costo de atención. Podría ser útil para aumentar la frecuencia de monitoreo en pacientes con bacteriemia que presenten positividad de este parámetro.

**Palabras clave:** Volumen Plaquetario Medio, Bacteriemia, Shock Séptico

## VALUE OF MEAN PLATELET VOLUME (MPV) AND ITS VARIABILITY AS PREDICTOR OF SEPTIC SHOCK IN PATIENTS WITH BACTEREMIA

### Abstract

**Objective:** Analyze absolute values and variations of MPV in patients with bacteremia to assess the prognostic value for progression to septic shock.

**Materials and Methods:** Analytic-descriptive, longitudinal, observational, retrospective, and single-center study. Ninety patients with bacteremia admitted to the Hospital Provincial del Centenario were evaluated over four defined periods relative to blood culture collection: 0 (30-3 days prior, if available), 1 (within 24 hours), 2 (48-72 hours), and 3 (5-8 days). Non-parametric tests, Chi-square, or Fisher's Exact Test were used as appropriate. Multivariate Binary Logistic Regression and ROC curve analyses were conducted. OR and 95% CI are reported. Approved by the Ethics Committee.

**Results:** MPV significantly increased in patients who developed septic shock (24.4%,  $n=22$ ) from period 2 onwards ( $p=0.017$ ). Analyzing MPV changes between blood culture collection and the available previous value (Delta MPV 1-0) yielded an AUC of 0.73 via ROC curve. Two cutoff points were established:  $\geq 0$  fL ( $p=0.012$ , sensitivity 83.30%, specificity 51.20%, OR 5.24 (1.32–20.74)) and  $\geq 1$  fL ( $p=0.011$ , sensitivity 38.90%, specificity 90.66%, OR 6.21 (1.53–25.13)). After Logistic Regression, Delta MPV 1-0 remained statistically significant when adjusting for other septic shock predictors ( $p=0.004$ , OR 4.10 (1.58–10.65)).

**Conclusion:** Routinely reported in complete blood counts, MPV is universally available and does not increase the cost of care. It could be useful to enhance monitoring frequency in bacteremia patients with positivity in this parameter.

**Keywords:** Mean Platelet Volume, Bacteremia, Septic Shock

## Introducción

En hospitales polivalentes las infecciones son un motivo de internación frecuente, con un comportamiento clínico muy heterogéneo. Las bacteriemias son infecciones sistémicas con alto riesgo de evolución a sepsis y shock séptico (SS). Esto implica peor pronóstico para el paciente y altos costos de atención.<sup>1-5</sup> En sepsis, las acciones que demostraron disminuir mortalidad son un diagnóstico temprano, el rápido inicio de antibióticos y el soporte vital correspondiente a cada caso. Se estudiaron diversas escalas y biomarcadores para predecir su severidad.<sup>6,7</sup>

El volumen plaquetario medio (VPM), informado en los hemogramas de rutina, es un biomarcador económico y operativamente accesible. Se trata de la medición geométrica del tamaño plaquetario. Las características morfológicas y funcionales de las plaquetas están determinadas genéticamente, pero reguladas por citocinas.<sup>8</sup> Se considera al VPM como un indicador de activación plaquetaria, porque su elevación se asocia con incremento en la agregación plaquetaria, síntesis de tromboxano, liberación de  $\beta$ -tromboglobulina y aumento en la expresión y adhesión molecular.<sup>9,10</sup>

Diversos estudios demuestran su utilidad pronóstica en estados inflamatorios, trombóticos y metabólicos. En sepsis y SS hay varios trabajos sobre su valor como predictor de peores desenlaces. Como limitante, no cuenta con un valor de corte internacional de referencia, dado que varía según la técnica utilizada y el tiempo de medición.<sup>11-21</sup>

En la revisión de la literatura no encontramos publicaciones locales al respecto.

Los trabajos realizados hasta el momento evalúan al VPM como predictor de mortalidad o peores desenlaces. Este trabajo se propone describir su comportamiento en

pacientes con bacteriemia y analizar su utilidad para predecir SS.

## Objetivos

### Primarios:

- Analizar los valores absolutos y la variabilidad del VPM para evaluar el valor pronóstico de progresión a SS de pacientes internados con bacteriemia.

### Secundarios:

- Describir las características de los pacientes analizados y su evolución.
- Evaluar la utilidad del recuento plaquetario (PLAQ) como predictor de SS en pacientes con bacteriemia.
- Evaluar la utilidad de parámetros clínicos como predictores de SS en pacientes con bacteriemia: sexo, edad, clasificación de la bacteriemia (intrahospitalaria vs adquirida en la comunidad), tinción de Gram del aislamiento microbiológico, score de Charlson y sus variables, hipertensión arterial (HTA), tabaquismo (TBQ) y qSOFA.

## Material y Métodos

En este estudio analítico-descriptivo, longitudinal, observacional, retrospectivo y unicéntrico, se realizó una búsqueda sistematizada por orden alfabético de apellidos, de los hemocultivos positivos dentro del periodo analizado en la base de datos informatizada del Servicio de Microbiología de nuestra institución. Los pacientes se incorporaron de manera consecutiva, basada en la revisión retrospectiva de las historias clínicas, corroborando la representatividad clínica del aislamiento microbiológico.

### Criterios de inclusión:

- Mayores de 16 años, de ambos sexos, internados

en nuestra institución, que presentaron bacteriemia confirmada por hemocultivos entre el 15/07/2020 y el 11/01/2021. Se incluyeron tanto los pacientes con bacteriemias intrahospitalarias como adquiridas en la comunidad, de cualquier foco infeccioso.

#### *Criterios de exclusión:*

- SS al momento del ingreso hospitalario o el día del aislamiento microbiológico.
- Enfermedades oncohematológicas en actividad en los últimos 5 años.
- Transfusión de plaquetas desde la admisión hospitalaria hasta el momento de la recolección de los datos.
- Imposibilidad de seguimiento.
- Cuando no se pudo determinar etiología séptica del shock.
- Datos incompletos en las historias clínicas.

#### *Puntos finales:*

- SS en la evolución durante la internación de pacientes con bacteriemia.

#### *Recolección de datos:*

Se recabaron datos filiatorios, antecedente de HTA, TBQ y score de Charlson,<sup>22</sup> fecha de toma de hemocultivos, tinción de Gram, clasificación de la bacteriemia, foco infeccioso, progresión a SS y días desde la toma de hemocultivos, y muerte intrahospitalaria. Además se registraron variables de qSOFA,<sup>7</sup> hemograma completo con PLAQ y VPM durante cuatro periodos definidos respecto a la toma de hemocultivos: 30 a 3 días previos (periodo 0, cuando estaba disponible), dentro de las 24 hs (periodo 1), a las 48-72 hs (periodo 2) y a los 5-8 días (periodo 3).

Se realizó seguimiento de los pacientes durante toda la internación en Sala General y Unidades de Cuidados Críticos hasta su alta, derivación o fallecimiento.

En nuestra institución, los hemocultivos son inoculados en frascos BACT/ALERT<sup>®</sup> FA Plus (bioMérieux), y se detecta positividad mediante el sistema automatizado BACT/ALERT<sup>®</sup> 3D, con la posterior tinción de Gram por parte del Servicio de Microbiología. El análisis bioquímico sanguíneo se realiza en muestras de 2 mL en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante, con técnica de impedancia, en analizador hematológico XN-550 y XN-1000 (Compañía Sysmex, Kobe, Japón).

#### *Definiciones:*

Se consideró bacteriemia adquirida en la comunidad a

la detectada dentro de las 48 hs de la admisión hospitalaria en un paciente no institucionalizado, no hospitalizado ni sometido a procedimientos invasivos en los últimos 30 días o a su ingreso.<sup>23, 24</sup> Se definió bacteriemia intrahospitalaria por oposición al enunciado previo, incluyendo en esta categoría pacientes vinculados a hemodiálisis, e institucionalizados sólo si se aplicaban procedimientos invasivos (hidratación, nutrición parenteral).

El foco infeccioso de origen fue establecido según datos de la historia clínica, y se consideró bacteriemia primaria cuando no se logró identificar el mismo.<sup>2, 24</sup>

El SS fue definido por requerir vasopresores para mantener una presión arterial media  $\geq 65$  mmHg, y tener un lactato sérico  $> 2$  mmol/L en ausencia de hipovolemia.<sup>7</sup>

#### *Análisis estadístico:*

El análisis de datos se realizó con IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> Statistics versión 25, y los gráficos y tablas con este programa y Microsoft<sup>®</sup> Office<sup>®</sup> LTSC Profesional Plus 2021.

La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las de distribución normal se expresaron como medias  $\pm$  desvío estándar, y se compararon a través de la prueba T de Student. Las de distribución no normal se expresaron como mediana y rangos intercuartilo (RIC) en sus percentilos 25 y 75, y se compararon a través de Tests No Paramétricos (prueba U de Mann-Whitney).

Las variables cualitativas o categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes o proporciones, y se compararon a través del Test de Chi Cuadrado, o prueba exacta de Fisher cuando la primera no resultó aplicable.

El riesgo se estimó utilizando la medida de Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se determinó sensibilidad (S) y especificidad (E) mediante análisis de Curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Para controlar variables de confusión o interacción se realizó Regresión Logística Binaria Multivariante.

El valor de significación estadística fue establecido para un valor de  $p < 0,05$ .

#### *Consideraciones éticas:*

Este trabajo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Provincial del Centenario (Rosario, Santa Fe, Argentina). Dictamen N°1023.

Por tratarse de un trabajo observacional y retrospectivo, no se obtuvo consentimiento informado de los participantes.

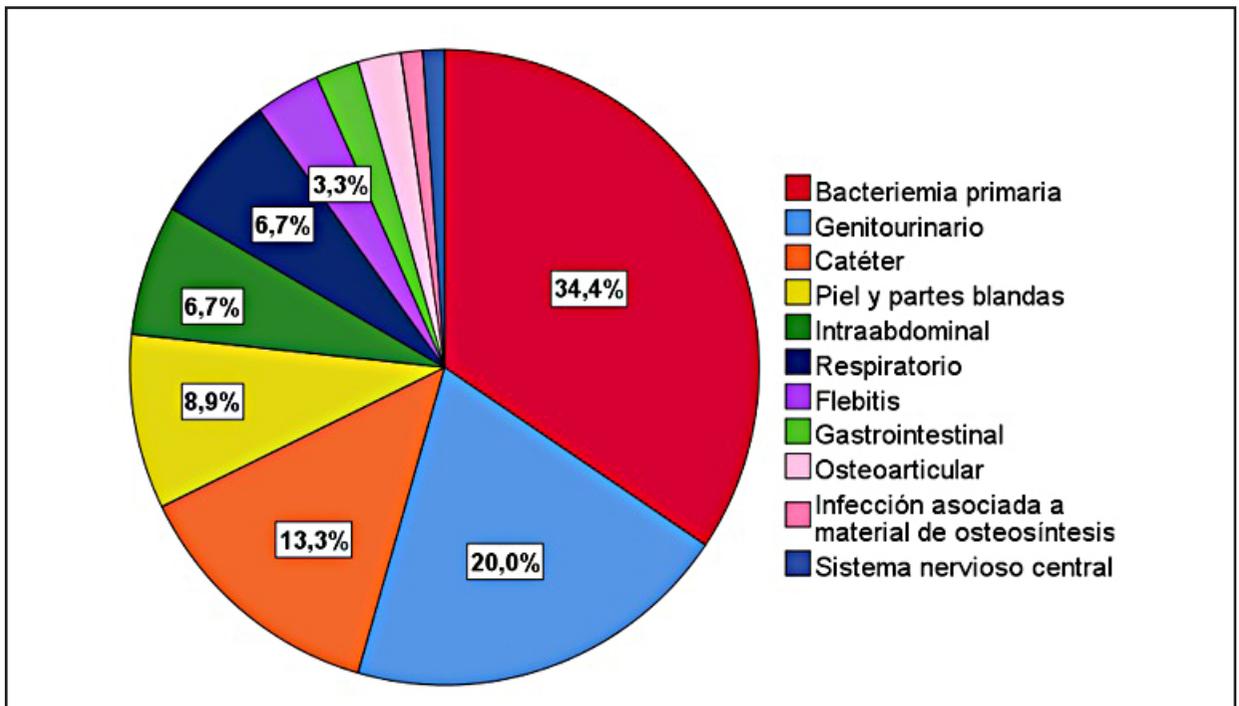
**Resultados**

Entre el 15/07/2020 y el 11/01/2021 se identificaron 181 hemocultivos positivos. Mediante revisión retrospectiva de historias clínicas, 144 fueron interpretados como bacteriemias, y se incluyeron 90 casos. Se excluyeron 28 por presentar SS el día del aislamiento microbiológico, 15 por enfermedad oncohematológica, 8 por imposibilidad de seguimiento, 1 por no poder determinar etiología séptica del shock, 1 por transfusión de plaquetas y 1 por historia clínica incompleta.

De los 90 casos incluidos, 45.6% (n=41) fueron pacientes femeninos y 54.4% (n=49) masculinos. La mediana de edad fue de 51.5 (38.8–60.3) años. El 35.6% (n=32) se clasificó como bacteriemias adquiridas en la

comunidad y 64.4% (n=58) como intrahospitalarias. El 53.3% (n=48) fueron causadas por bacterias Grampositivas y 46.7% (n=42) por Gramnegativas. En bacteriemias adquiridas en la comunidad, 46.9% (15/32) correspondieron a Grampositivos y 53.1% (17/32) a Gramnegativos. En las intrahospitalarias, 56.9% (33/58) se debieron a Grampositivos y 43.1% (25/58) a Gramnegativos. En la Figura 1 se representa la frecuencia de focos infecciosos.

En la Figura 2 se detalla la frecuencia de antecedentes personales distribuidos por categorías. La carga de enfermedad de los pacientes según Score de Charlson mostró la siguiente distribución: 0 para el 24.4% (n=22), 1-2 para el 34.5% (n=31), 3-4 para el 21.2% (n=19) y  $\geq 5$  para el 19.9% (n=18).



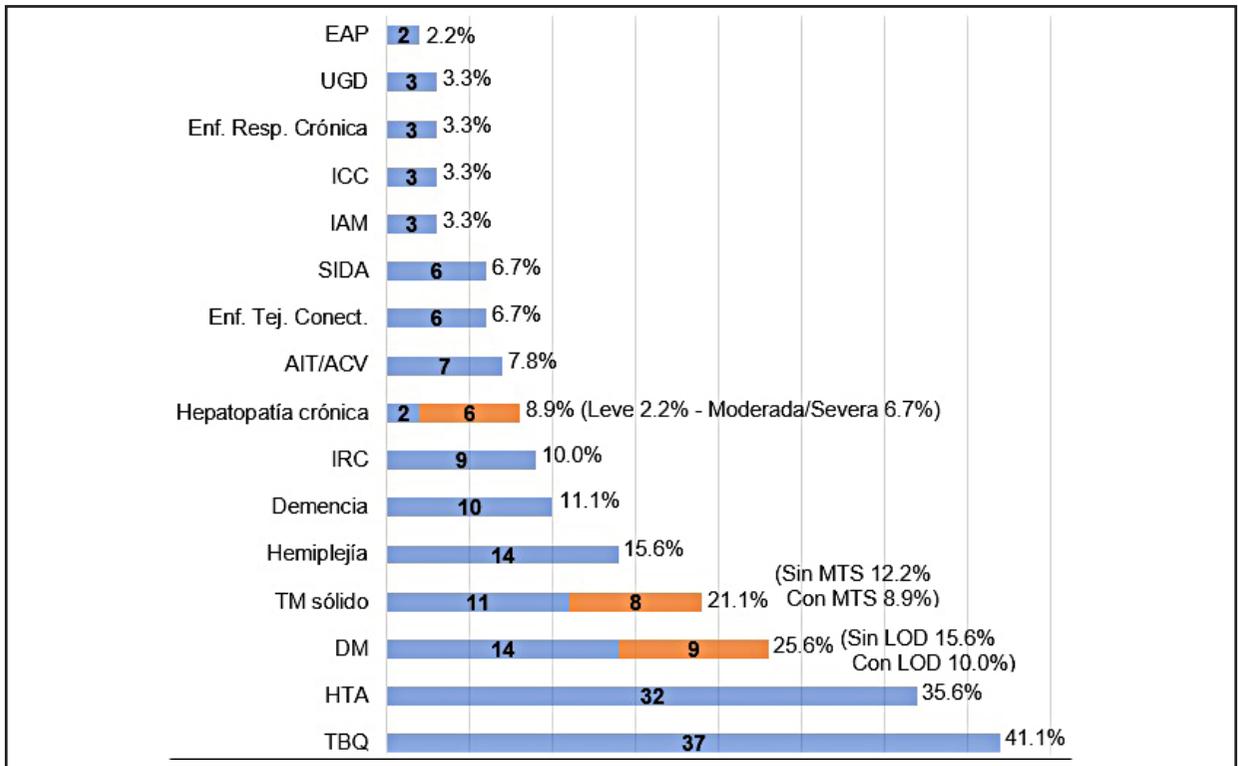
**Figura 1.** Foco infeccioso de origen (porcentajes).

En el momento del diagnóstico de bacteriemia (período 1), el qSOFA fue de 0 para el 42.2% (n=38), 1 para el 34.4% (n=31), 2 para el 20.0% (n=18) y 3 para el 3.3% (n=3). En la Tabla I se muestra la mediana y RIC de los valores de laboratorio para este periodo.

La frecuencia de SS fue del 24.4% (n=22), con una distribución por sexo de 59.1% (13/22) para masculino

y 40.9% (9/22) para femenino. 54.5% (12/22) fue por Grampositivos y 45.5% (10/22) por Gramnegativos. La mediana de tiempo desde el momento del diagnóstico de bacteriemia hasta el SS fue de 2.0 (1.0–6.3) días.

La mortalidad intrahospitalaria fue de 23.3% (n=21). De este grupo, 57.1% (12/21) presentó SS en su evolución.



**Figura 2.** Antecedentes personales por categorías (frecuencias absolutas y porcentajes). EAP: enfermedad arterial periférica; UGD: úlcera gastroduodenal; Enf. Resp. Crónica: enfermedad respiratoria crónica; ICC: insuficiencia cardiaca; IAM: infarto agudo de miocardio; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; Enf. Tej. Conect.: enfermedad del tejido conectivo; AIT/ACV: ataque isquémico transitorio y ataque cerebrovascular con mínimas secuelas; IRC: insuficiencia renal crónica moderada/severa; TM sólido: tumor sólido; MTS: metástasis; DM: diabetes mellitus; LOD: lesión de órganos diana; HTA: hipertensión arterial; TBQ: tabaquismo.

**Tabla I.** Valores de laboratorio dentro de las primeras 24 hs del diagnóstico de bacteriemia (mediana y rangos intercuartilo), y valores normales de referencia (VN) informados por nuestro laboratorio.

	Mediana	Rangos intercuartilo		VN
		25	75	
Hemoglobina (g/dL)	10.4	9.0	12.3	11.0–16.0
Hematocrito (%)	32.0	27.5	37.0	35–50
VCM (fL)	87.9	84.1	91.6	79.4–94.8
HCM (pg)	29.3	28.4	30.5	25.7–32.2
CHCM (g/dL)	33.5	32.6	34.4	32.3–36.5
RDW SD (fL)	46.2	42.3	50.4	39.9–46.3
RDW CV (%)	14.3	13.4	16.1	11.9–12.9
Recuento leucocitario (/mm <sup>3</sup> )	13890	8660	18660	4000–9000
Recuento plaquetario (/mm <sup>3</sup> )	221000	160500	326500	150000–400000
Volumen plaquetario medio (fL)	10.4	9.6	11.6	9.4–12.3

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de HCM; RDW SD: desviación estándar de la amplitud de distribución eritrocitaria; RDW CV: coeficiente de variación de la amplitud de distribución eritrocitaria.

*Parámetros clínicos:*

En la Tabla II puede observarse el valor de significación estadística de todos los parámetros clínicos analizados respecto a la presencia de SS.

*Clasificación de la bacteriemia.* Al observar las bac-

teriemias intrahospitalarias, vemos que presentó SS un 32.8% (19/58) versus 9.4% (3/32) de los pacientes con bacteriemia adquiridas en la comunidad ( $p=0.013$ ). El OR de SS para la clasificación de la bacteriemia como intrahospitalaria es de 4.71 (IC95% 1.27–17.44).

**Tabla II.** Significación estadística de parámetros clínicos respecto a la presencia de shock séptico.

Edad	p = 0.985
Sexo	p = 0.615
Clasificación de la bacteriemia como intrahospitalaria	<b>p = 0.013</b>
Aislamiento en hemocultivos (tinción de Gram)	p = 0.896
qSOFA en el momento del diagnóstico de bacteriemia	<b>p = 0.034</b>
ANTECEDENTES PERSONALES	
Score de Charlson	p = 0.380
Infarto agudo de miocardio	p = 1.000
Insuficiencia cardíaca	p = 1.000
Enfermedad arterial periférica	p = 0.431
Ataque cerebrovascular sin secuelas	p = 0.355
Demencia	p = 1.000
Hemiplejía	p = 0.739
Enfermedad respiratoria crónica	p = 0.147
Enfermedad del tejido conectivo	p = 1.000
Úlcera gastroduodenal	p = 1.000
Hepatopatía crónica leve	p = 0.431
Hepatopatía crónica moderada/severa	p = 0.632
Diabetes mellitus sin complicaciones	p = 0.503
Diabetes mellitus con lesión de órganos diana	<b>p = 0.036</b>
Insuficiencia renal crónica moderada/severa	p = 1.000
Tumor sólido sin metástasis	p = 0.282
Tumor sólido con metástasis	p = 0.399
SIDA	p = 1.000
Hipertensión arterial	p = 0.264
Tabaquismo	p = 0.603
FOCO INFECCIOSO	
Bacteriemia primaria	p = 0.827
Genitourinario	p = 0.220
Catéter	p = 0.478
Piel y partes blandas	p = 0.096
Intraabdominal	p = 0.330
Respiratorio	p = 0.154
Flebitis	p = 1.000
Gastrointestinal	p = 1.000
Osteoarticular	p = 1.000
Infección asociada a material de osteosíntesis	p = 0.244
Sistema nervioso central	p = 1.000

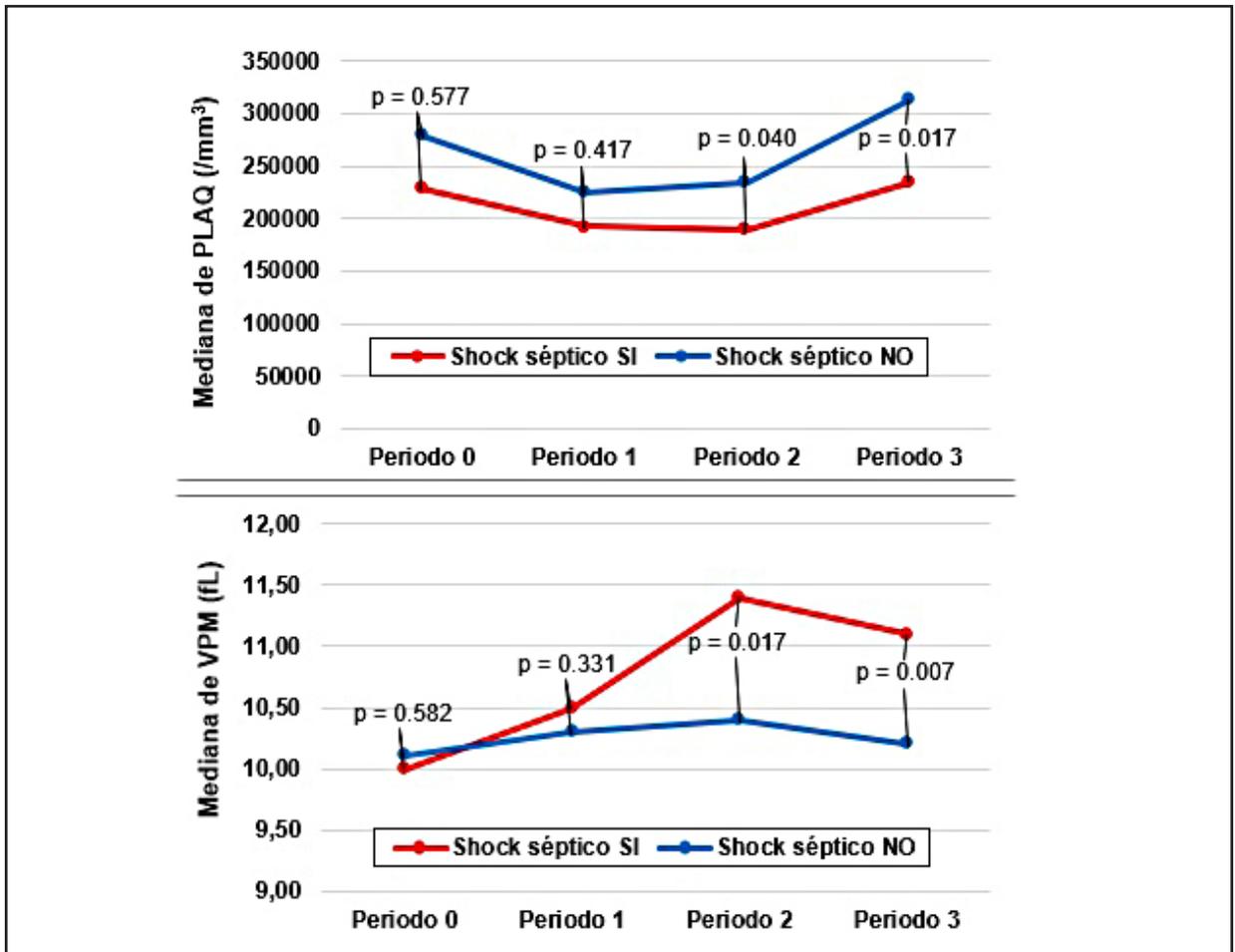
*qSOFA en el momento del diagnóstico de bacteriemia.* Se encontró diferencia estadísticamente significativa en sus valores ( $p=0.034$ ) al comparar los pacientes que evolucionaron a SS con los que no lo hicieron.

*DM con LOD.* En el grupo de pacientes que presentaban este antecedente, la frecuencia de SS fue del 55.6% (5/9) versus 21.0% (17/81) en el grupo que no lo presentaba ( $p=0.036$ ). El OR de SS para los pacientes

con antecedente de DM con LOD es de 4.71 (IC95% 1.14–19.46).

*Parámetros analíticos:*

En la Figura 3 puede observarse la mediana de los valores de PLAQ y VPM en todos los periodos analizados y el valor de significación estadística de estas diferencias al comparar el grupo de pacientes que presentó SS respecto del que no lo presentó.



**Figura 3.** Mediana de los valores de recuento plaquetario (PLAQ) y volumen plaquetario medio (VPM) en todos los periodos de análisis, y valor de  $p$  para las diferentes categorías de shock séptico en cada periodo.

*Recuento plaquetario (PLAQ).* En el periodo 2 la mediana de los valores de PLAQ en el grupo de pacientes que presentó SS fue de 189000/mm<sup>3</sup> (126000–248000) versus 234000/mm<sup>3</sup> (161750–335500) en el grupo de pacientes que no lo presentó, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.040$ ).

Al analizar las mismas variables en el periodo 3, en los pacientes que presentaron SS la mediana fue de 234000/mm<sup>3</sup> (154250–297750) versus 312000/mm<sup>3</sup> (216000–445000) en quienes no presentaron el evento, también con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.017$ ).

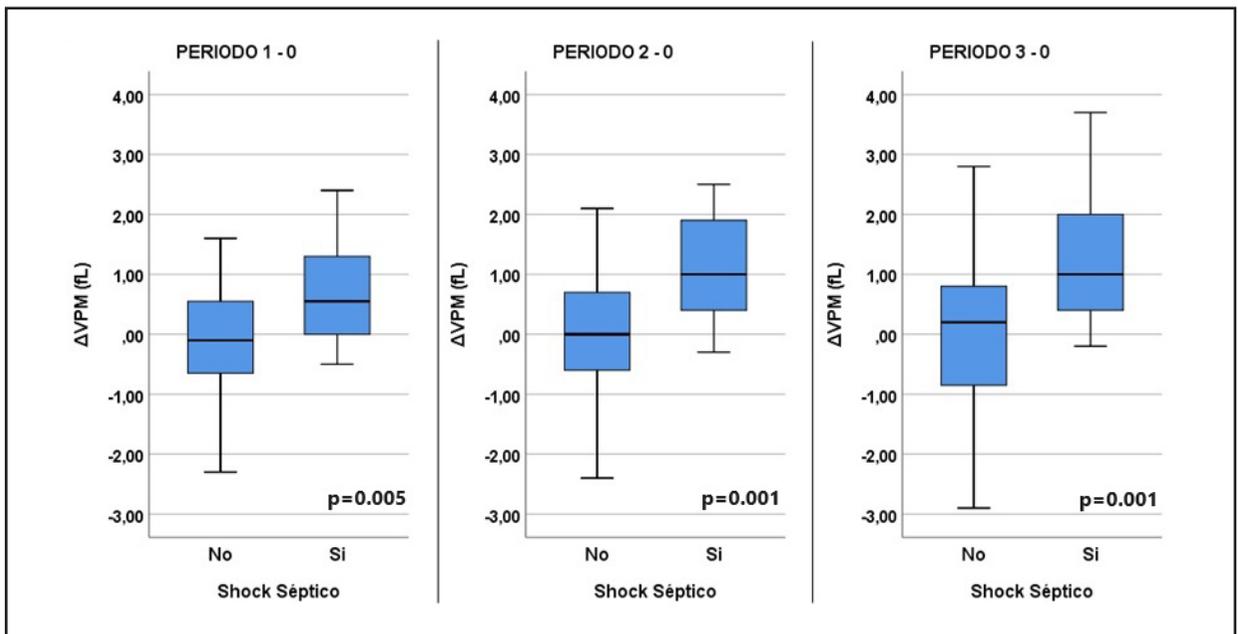
**Volumen plaquetario medio (VPM).** Se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.017$ ) en los valores de VPM del periodo 2 entre los pacientes que presentaron SS (mediana 11.40 fL, RIC 10.10–12.15) y los que no lo presentaron (mediana 10.40 fL, RIC 9.70–11.23).

Comparando estas diferencias en el periodo 3, la mediana fue de 11.10 fL (10.13–12.48) para el grupo de SS, y de 10.20 fL (9.68–10.83) para el grupo que no presentó el evento, con una  $p=0.007$ .

**Variabilidad del VPM ( $\Delta$ VPM).** Se comparó el VPM

en los diferentes momentos evolutivos con los valores previos a la toma de hemocultivos (período 0). Este dato estuvo disponible en 61 pacientes. Al comparar a los pacientes que presentaron SS con los que no lo presentaron, se encontró diferencia estadísticamente significativa en el  $\Delta$ VPM en todos los periodos (Figura 4).

Para establecer puntos de corte se realizó un análisis de curva ROC para el  $\Delta$ VPM del periodo 1-0 en relación a la presencia de SS (AUC 0.73, IC95% 0.60–0.86,  $p=0.005$ ) (Figura 5).



**Figura 4.** Valores de variabilidad del volumen plaquetario medio ( $\Delta$ VPM) en los periodos 1-0, 2-0 y 3-0, y significación estadística para los distintos grupos de shock séptico.

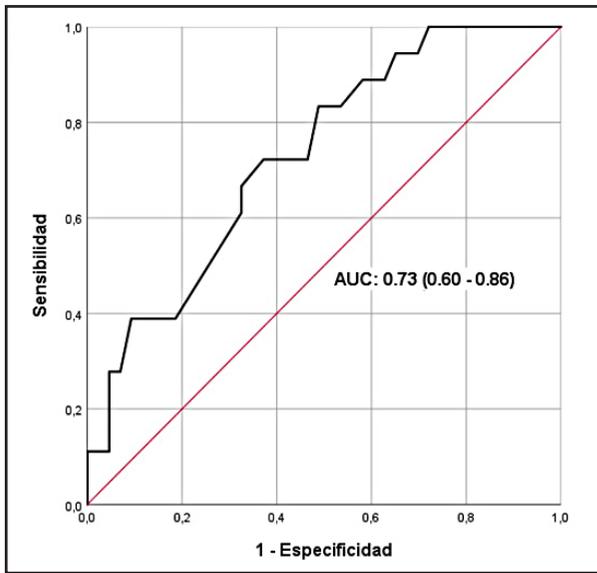
Tomando como punto de corte un valor de  $\Delta$ VPM 1-0  $\geq 0$  fL, observamos que presentó SS un 41.7% (15/36) versus 12.0% (3/25) de los pacientes con  $\Delta$ VPM 1-0  $< 0$  ( $p=0.012$ ). Esto arroja una S de 83.30%, E de 51.20%, valor predictivo positivo (VPP) de 63.06% y valor predictivo negativo (VPN) de 75.41% para predecir SS en pacientes con bacteriemia. El OR de SS para este punto de corte es de 5.24 (IC95% 1.32–20.74).

Si tomamos un valor de  $\Delta$ VPM 1-0  $\geq 1$  fL, observamos que presenta SS un 63.6% (7/11) versus 22.0% (11/50) de los pacientes con  $\Delta$ VPM 1-0  $< 1$  ( $p=0.011$ ). Esto arroja una S de 38.90%, E de 90.66%, VPP de

80.71% y VPN de 59.75% para predecir SS en pacientes con bacteriemia. El OR de SS para este punto de corte es de 6.21 (IC95% 1.53–25.13).

*Control de variables de confusión o interacción:*

Para evaluar la independencia del valor del  $\Delta$ VPM 1-0 como predictor de SS en pacientes con bacteriemia, se realizó Regresión Logística Binaria Multivariante con aquellas variables que demostraron significancia estadística como predictores de SS: clasificación de la bacteriemia como intrahospitalaria, qSOFA en el momento del diagnóstico de bacteriemia y antecedente de DM con



**Figura 5.** Curva ROC para variabilidad del volumen plaquetario medio ( $\Delta$ VPM) del periodo 1-0 en relación a la presencia de shock séptico. AUC: área bajo la curva.

LOD. No se introdujeron otros parámetros analíticos evaluados ya que ninguno resultó demostrar significancia estadística como predictor.

El  $\Delta$ VPM 1-0 mantiene significancia estadística como predictor de SS ajustado por las variables antes mencionadas ( $p=0.004$ , OR 4.10, IC95% 1.58–10.65), no así las demás variables.

## Discusión

Destacamos una predominancia de bacteriemias intrahospitalarias (64.4%), con un leve predominio de Grampositivos (56.9%) en este grupo. Un 34.4% fueron bacteriemias primarias, seguido de foco genitourinario (20.0%) e infecciones relacionadas con catéteres (13.3%). Consideramos pertinente remarcar que este trabajo se realizó en un hospital de tercer nivel de complejidad, centro de derivación de pacientes con requerimiento de hemodiálisis.

El 24.4% presentó SS, y los parámetros clínicos asociados a mayor riesgo fueron el antecedente de DM con LOD ( $p=0.036$ ), el qSOFA en el momento del diagnóstico de bacteriemia ( $p=0.034$ ) y la clasificación como intrahospitalaria ( $p=0.013$ ). Debemos recordar que uno de los principales objetivos de este trabajo fue evaluar parámetros plaquetarios como predictores del desarrollo de SS, por lo que fueron excluidos los que presentaron

el evento a su ingreso. Esto podría hacer que las bacteriemias adquiridas en la comunidad con SS estén subrepresentadas, sobreestimando el riesgo en bacteriemias intrahospitalarias.

La mortalidad intrahospitalaria fue del 23.3%. En 2013, un estudio prospectivo y multicéntrico (Nagao)<sup>25</sup> informó una mortalidad intrahospitalaria del 24.5% de un total de 2941 pacientes con bacteriemias nosocomiales, pero incluyó población pediátrica (mediana de edad: 61.3 años, rango 0–92). En ese mismo año Kitazawa et al.<sup>15</sup> informó una mortalidad a 30 días del 7.2% en un estudio retrospectivo de 350 pacientes con bacteriemia (mediana de edad: 67.2 años, rango 21–94). Un estudio retrospectivo más reciente (Amanati et al., 2021)<sup>26</sup> informó una mortalidad intrahospitalaria de 21.5%, pero incluyó a 414 pacientes (mediana de edad:  $47.6 \pm 17.5$  años) con neoplasias sólidas o hematológicas, siendo estos últimos excluidos en nuestro trabajo. Al intentar realizar comparaciones encontramos dificultades por el tipo de bacteriemias analizadas y la heterogeneidad de los pacientes incluidos. De todas maneras, consideramos que parte del porcentaje de mortalidad en nuestro trabajo podría explicarse por el hecho de que se incluyeron pacientes que no recibieron soporte hemodinámico por definirse clínicamente en estadio terminal según médico tratante. Además, debe recordarse la alta carga de enfermedad de los pacientes incluidos, con una predicción de mortalidad a 3 años por score de Charlson  $>50\%$  en casi la mitad de la muestra.

Los valores de PLAQ en líneas generales fueron en descenso desde los valores previos (periodo 0) hasta el periodo 1 y posteriormente en aumento, con valores más bajos para los pacientes que presentaron SS (FIGURA 3). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas a partir del periodo 2 (48-72 hs de la toma de hemocultivos). Los valores de VPM mostraron un aumento gradual y muy leve en el grupo de pacientes que no presentó SS y un aumento marcado y más sostenido en el grupo que sí presentó el evento, con diferencias estadísticamente significativas también a partir del periodo 2. En el trabajo ya citado de Kitazawa et al.<sup>15</sup> se informó un comportamiento similar de PLAQ y VPM, con diferencias estadísticamente significativas entre sobrevivientes y no sobrevivientes. Entre 2013 y 2015, 3 estudios retrospectivos<sup>11, 27, 28</sup> correlacionaron valores bajos de PLAQ y altos de VPM con mortalidad a 28 días, con valores significativamente diferentes comparando pacientes sépticos con controles no sépticos.

Al analizar el  $\Delta$ VPM entre los pacientes que presentaron SS y los que no presentaron el evento, se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en todos los periodos evolutivos al compararlos con los valores previos al diagnóstico de bacteriemia. Teniendo en cuenta que para el periodo 2 de análisis el 72.7% (16/22) ya había presentado el evento, sólo se consideró como posible predictor el  $\Delta$ VPM 1-0 ( $p=0.005$ ). Mediante el análisis de curva ROC para el  $\Delta$ VPM 1-0 en relación a la presencia de SS ( $p=0.005$ , AUC 0.73, IC95% 0.60–0.86) establecimos dos puntos de corte. En los pacientes que para el momento del diagnóstico de bacteriemia el VPM no se modificó o aumentó (es decir,  $\Delta$ VPM 1-0  $\geq 0$  fL) se obtuvo buena sensibilidad para predecir SS ( $p=0.012$ , S 83.30%, E 51.20%, VPP 63.06%, VPN 75.41%, OR 5.24, IC95% 1.32–20.74). Cuando el VPM aumentó 1 fL o más ( $\Delta$ VPM 1-0  $\geq 1$  fL), se obtuvo buena especificidad para predecir SS en el momento del diagnóstico de bacteriemia ( $p=0.011$ , S 38.90%, E 90.66%, VPP 80.71%, VPN 59.75%, OR 6.21, IC95% 1.53–25.13). En el trabajo de Kitazawa et al.<sup>15</sup> ya se sugería que si bien los cambios en los valores de PLAQ y VPM eran sincrónicos, el VPM podía ser un parámetro más temprano para discriminar el pronóstico de las bacteriemias. En 2018, Montero-Charcón et al.,<sup>(5)</sup> en un estudio retrospectivo ( $n=37$ ) que evaluó al VPM como biomarcador de complicaciones y desenlaces en pacientes sépticos en una Unidad Crítica, informó grandes cambios en el  $\Delta$ VPM en pacientes con bacteriemia, de los cuales 100% presentaron SS en su evolución. Estos datos son directamente comparables y consistentes con los observados en nuestro trabajo. Destacamos que, según nuestro mejor conocimiento, no hay otros estudios que analicen el valor de este parámetro como predictor de SS en pacientes con bacteriemia.

Esta alteración en los parámetros plaquetarios podría explicarse por el hecho de que ante un estímulo infeccioso invasivo se genera una respuesta sistémica con aumento de citoquinas proinflamatorias, trombopoyetina y otras sustancias que estimulan la producción masiva de plaquetas jóvenes por la médula ósea, alteradas en su forma (esféricas, más grandes, con pseudópodos) y en su función (más trombogénicas). Por varios mecanismos juegan un rol decisivo en una fase temprana de

la fisiopatogenia de la sepsis, entendida según su última definición<sup>7</sup> como una disfunción orgánica amenazante para la vida causada por una respuesta disregulada del huésped a un estímulo infeccioso.<sup>5, 29-36</sup>

Esto podría hacer comprender por qué durante la evolución de los cuadros bacteriémicos los pacientes que muestran peores desenlaces son los que presentan de manera temprana una alteración más importante y no controlada de los parámetros plaquetarios.

#### *Limitaciones:*

Se trató de un trabajo unicéntrico y con una  $n$  limitada teniendo en cuenta la frecuencia de esta patología. Por otro lado, en nuestra institución las muestras de sangre son conservadas utilizando EDTA. Varios trabajos<sup>5, 9, 15, 19, 36-38</sup> informan que el VPM puede aumentar en estas condiciones si transcurre más de una hora entre la obtención de la muestra y su procesamiento. Al ser un estudio retrospectivo no podemos asegurar que este tiempo haya sido menor en todos los casos. De todas maneras, la utilización del mismo anticoagulante y técnica (impedancia) disminuiría este sesgo.<sup>36, 38</sup>

#### **Conclusiones**

Teniendo en cuenta que las bacteriemias son un motivo de internación muy frecuente y considerando su alto riesgo de evolución a SS, se vuelve muy interesante la búsqueda de un biomarcador pronóstico económico y operativamente disponible en todas las instituciones, como es el caso del VPM, informado habitualmente en los hemogramas de rutina.

En nuestro trabajo observamos que en los pacientes que para el momento del diagnóstico de bacteriemia no modifican o aumentan el VPM respecto a los valores previos a su diagnóstico ( $\Delta$ VPM 1-0  $\geq 0$  fL), este parámetro muestra buena sensibilidad como predictor de SS. Y si aumenta 1 fL o más ( $\Delta$ VPM 1-0  $\geq 1$  fL), el mismo otorga buena especificidad.

Esto podría ser útil para aumentar la frecuencia de monitoreo en los pacientes internados con bacteriemias que presenten positividad de este parámetro. Deberían realizarse estudios con mayor cantidad de pacientes a fin de confirmar estos resultados.

**Bibliografía**

1. Riu M, Chiarello P, Terradas R, y col. Incremental cost of nosocomial bacteremia according to the focus of infection and antibiotic sensitivity of the causative microorganism in a university hospital. *Medicine (Baltimore)* 96(17):e6645, 2017.
2. Sabatier C, Peredo R, Valles J. Bacterial bloodstream infections in critical patients. *Med Intensiva* 33(7):336-45, 2009.
3. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, y col. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteremia. *Guidelines of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Enferm Infecc Microbiol Clín* 25(2):111-30, 2007.
4. Jaimes F, Arango C, Ruiz G, y col. Predicting bacteremia at the bedside. *Clin Infect Dis* 38(3):357-62, 2004.
5. Montero-Chacon LB, Padilla-Cuadra JI, Chiou SH, Torrealba-Acosta G. High-Density Lipoprotein, Mean Platelet Volume, and Uric Acid as Biomarkers for Outcomes in Patients With Sepsis: An Observational Study. *J Intensive Care Med* 35(7):636-42, 2018.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, y col. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43(3):304-377, 2017.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, y col. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):801-10, 2016.
8. Soranzo N, Rendon A, Gieger C, y col. A novel variant on chromosome 7q22.3 associated with mean platelet volume, counts, and function. *Blood* 113(16):3831-7, 2009.
9. Chu SG, Becker RC, Berger PB, y col. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 8(1):148-56, 2010.
10. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, y col. Platelet size and age determine platelet function independently. *Blood* 63(6):1372-5, 1984.
11. Ates S, Oksuz H, Dogu B, y col. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome?. *Saudi Med J* 36(10):1186-90, 2015.
12. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, y col. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet- to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia?. *Mediators Inflamm* 2018:3758068, 2018.
13. Gao Y, Li Y, Yu X, y col. The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. *PLoS One* 9(8):e103761, 2014.
14. Gutiérrez-Romero A, Gutiérrez-Grobe Y, Carrillo-Esper R. Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. *Med Int Mex* 29(3):307-310, 2013.
15. Kitazawa T, Yoshino Y, Tatsuno K, y col. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value. *Intern Med* 52(13):1487-93, 2013.
16. Oh GH, Chung SP, Park YS, y col. Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio as a Promising Predictor of Early Mortality in Severe Sepsis. *Shock* 47(3):323-30, 2017.
17. Orak M, Karakoc Y, Ustundag M, y col. An investigation of the effects of the mean platelet volume, platelet distribution width, platelet/lymphocyte ratio, and platelet counts on mortality in patients with sepsis who applied to the emergency department. *Niger J Clin Pract* 21(5):667-71, 2018.
18. Sanchez-Calzada A, Navarro J, Delgado L, y col. Mean platelet volume as a marker of sepsis in patients admitted to intensive therapy. *Intensive Care Med Exp* 3(Suppl 1):A871, 2015.
19. Tajarerntmuang P, Phrommintikul A, Limsukon A, y col. The Role of Mean Platelet Volume as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Res Pract* 2016:4370834, 2016.
20. Vardon-Bounes F, Gratacap MP, Groyer S, y col. Kinetics of mean platelet volume predicts mortality in patients with septic shock. *PLoS One* 14(10):e0223553, 2019.
21. Vélez JL. ¿El volumen medio plaquetario es un predictor de mortalidad en pacientes sépticos?: Revisión de la literatura. *Rev Med Hered* 29(2):116-20, 2018.
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40(5):373-83, 1987.

23. Chen CT, Wang YC, Kuo SC, y col. Community-acquired bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii*: A matched case-control study. *J Microbiol Immunol Infect* 51(5):629-35, 2018.
24. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, y col. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 34(11):1431-9, 2002.
25. Nagao M. A multicentre analysis of epidemiology of the nosocomial bloodstream infections in Japanese university hospitals. *Clin Microbiol Infect* 19(9):852-8, 2013.
26. Amanati A, Sajedianfard S, Khajeh S, y col. Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance. *BMC Infect Dis* 21(1):636, 2021.
27. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci* 13(2):333-8, 2013.
28. Zhang S, Cui YL, Diao MY, y col. Use of Platelet Indices for Determining Illness Severity and Predicting Prognosis in Critically Ill Patients. *Chin Med J (Engl)* 128(15):2012-8, 2015.
29. Boudreau LH, Duchez AC, Cloutier N, y col. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA-secreted phospholipase A2 to promote inflammation. *Blood* 124(14):2173-83, 2014.
30. Kroll MH, Afshar-Kharghan V. Platelets in pulmonary vascular physiology and pathology. *Pulm Circ* 2(3):291-308, 2012.
31. Machlus KR, Thon JN, Italiano JE. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation. *Br J Haematol* 165(2):227-36, 2014.
32. Miliotis S, Nicolalde B, Ortega M, y col. Forms of extracellular mitochondria and their impact in health. *Mitochondrion* 48:16-30, 2019.
33. Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima S, y col. IL-1 $\alpha$  induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. *J Cell Biol* 209(3):453-66, 2015.
34. Rolfes V, Ribeiro LS, Hawwari I, y col. Platelets Fuel the Inflammasome Activation of Innate Immune Cells. *Cell Rep* 31(6):107615, 2020.
35. Thon JN, Peters CG, Machlus KR, y col. T granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. *J Cell Biol* 198(4):561-74, 2012.
36. Velez-Paez JL, Legua P, Velez-Paez P, y col. Mean platelet volume and mean platelet volume to platelet count ratio as predictors of severity and mortality in sepsis. *PLoS One* 17(1):e0262356, 2022.
37. Yun SH, Sim EH, Goh RY, y col. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *Biomed Res Int* 2016:9060143, 2016.
38. Kaya U, Koza Y, Colak A. Mean Platelet Volume: is it an Emerging Marker or an Exaggeration?. *Braz J Cardiovasc Surg* 34(2):237, 2019.
39. Martinez Velilla NI, Gaminde Inda I. Comorbidity and multimorbidity indexes in the elderly patients. *Med Clin (Barc)* 136(10):441-6, 2011.

# HOY MÁS QUE NUNCA **SABÉS DÓNDE IR.**



**Queremos  
cuidarte y que  
te cuides**

Con los más altos estándares de seguridad para que puedas continuar atendiendo tu salud: Guardia las 24hs, todas las especialidades, estudios diagnósticos y cirugías de alta complejidad.

[grupogamma.com](http://grupogamma.com)



**GRUPO GAMMA**  
RED INTEGRADA DE SALUD



**HOSPITAL PRIVADO DE ROSARIO**

# Desarrollo e Implementación de Software



Clínicas y  
Consultorios



Mesa de  
Ayuda



Medicina  
laboral



Diagnóstico  
por imágenes



Clínicas  
Oftalmológicas



Aplicaciones



Servicio de notificaciones  
e-mail y WhatsApp



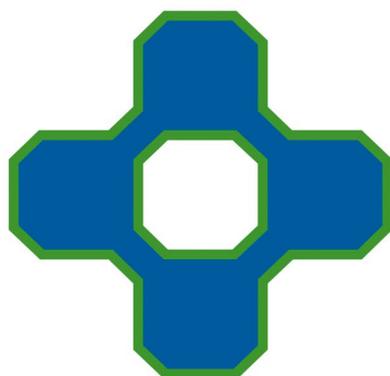
**RENOVA**  
SOFTWARE &  
CONSULTORÍA

**20 años diseñando  
software a medida.**

**+54 9 341 6769758**

**[www.renovasrl.com.ar](http://www.renovasrl.com.ar)**





# CRUZ AZUL

## COMPLEJO DE SALUD



ANESTESIOLOGÍA - ADOLESCENCIA - ALERGIA - CARDIOLOGÍA - CIRUGÍA GENERAL - CIRUGÍA VASCULAR - CLÍNICA MÉDICA  
COLOPROCTOLOGÍA - DERMATOLOGÍA - DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES - ENDOCRINOLOGÍA - FISIATRÍA y KINESIOLOGÍA  
FLEBOLOGÍA - GASTROENTEROLOGÍA - GERIATRÍA - GINECOLOGÍA - HEPATOLOGÍA - INMUNOLOGÍA - MEDICINA DEL DEPORTE  
MEDICINA DEL DOLOR - MEDICINA ESTÉTICA - NEONATOLOGÍA - NEUROCIRUGÍA - NEUROLOGÍA - NUTRICIÓN - OBSTETRICIA  
ODONTOLOGÍA - OFTALMOLOGÍA - ORTOPEDIA - OTORRINOLARINGOLOGÍA - PEDIATRÍA - PSICOLOGÍA - TRAUMATOLOGÍA - UROLOGÍA



40 AÑOS AL SERVICIO DE TU SALUD

Hace cuatro décadas desarrollamos estándares de alta calidad y profesionalismo que garantizan resultados exactos. Cuidando nuestros vínculos con responsabilidad y valorando nuestros compromisos con el mayor de los respetos.

Desde entonces impulsamos estos valores, tal y como los proyectamos hacia el futuro.



## SOMOS ESPECIALISTAS EN IMÁGENES MÉDICAS



## CGR ESTUDIOS

- |   |   |   |
|---|---|---|
|  <p><b>RESONANCIA MAGNÉTICA</b><br/>Es un método de diagnóstico por radiofrecuencia que no utiliza rayos X. Puede realizarse con equipos cerrados superconductivos o en equipos abiertos.</p> |  <p><b>TOMOGRAFÍA COMPUTADA</b><br/>La Tomografía Axial Computada es un método de diagnóstico por imágenes multiplanares del cuerpo que utiliza rayos X y que aportan mayor información.</p>       |  <p><b>MEDICINA NUCLEAR</b><br/>Especialidad de diagnóstico por imágenes que emplea pequeñas dosis de fármacos marcados con isótopos radiactivos para estudiar órganos bajo Cámara Gamma.</p> |
|  <p><b>ECOGRAFÍA</b><br/>La Ecografía utiliza el ultrasonido para generar imágenes bidimensionales o tridimensionales de los órganos del cuerpo.</p>  |  <p><b>MAMOGRAFÍA</b><br/>La mamografía digital es una técnica de diagnóstico que toma imágenes de las estructuras mamarias por medio de rayos X.</p>  |  <p><b>PUNCIÓN ESTEREOTÁXICA</b><br/>Es un procedimiento complejo que se indica preferentemente para el diagnóstico histológico de microcalcificaciones.</p>                                |
|  <p><b>RADIOLOGÍA</b><br/>Metodología de diagnóstico que utiliza rayos X como medio para obtener imágenes de las estructuras internas del cuerpo, especialmente en imágenes óseas.</p>      |  <p><b>DENSITOMETRÍA ÓSEA</b><br/>La Densitometría Ósea (DEXA) se ha convertido en un examen fundamental para evaluar la cantidad de calcio y minerales de una región ósea mediante rayos X.</p> |  <p><b>CARDIOVASCULAR</b><br/>El objetivo principal del diagnóstico por imágenes del corazón consiste en hacer un diagnóstico de las funciones cardíacas.</p>                               |



**TURNOS**  341 530 0270

HORARIO DE ATENCIÓN Lunes a viernes 8 a 20 hs | Sábados 8 a 12 hs



@CGR.imagenesmedicas

Tucumán 1840  
CP 2000 Rosario  
Santa Fe Argentina  
clinica@camaragamma.com.ar  
camaragamma.com.ar



**CGR** Imágenes Médicas  
Cámara Gamma Rosario



PHILIPS  
ACHIEVA 3T





**ROEMMERS**

**CONCIENCIA POR LA VIDA**

# PESQUISA NEONATAL PARA HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN EL SECTOR PÚBLICO DE SANTA FE DURANTE LA PANDEMIA

MARISEL L. BORDENABE<sup>1</sup>, LAURA G. MAGGI<sup>2</sup>, CLAUDIA F. DROGO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud-Universidad Abierta Interamericana, <sup>2</sup>Laboratorio de errores congénito-metabólicos, Ministerio de Salud de Santa Fe

## Resumen

**Introducción:** El Hipotiroidismo Congénito (HC) es una patología caracterizada por la deficiencia de hormonas tiroideas que, si no es tratado inmediatamente, provoca retraso mental severo irreversible. Su detección es obligatoria por Ley Nacional N° 26.279. Se supone que, durante la pandemia, el tiempo de diagnóstico resultó afectado. Este trabajo describe el desarrollo de la pesquisa neonatal (PN) para esta patología en los niños del sector público de la provincia de Santa Fe durante la pandemia por coronavirus (COVID-19).

**Métodos:** análisis cuantitativo, descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo de 76 pacientes con PN positiva diagnosticados con HC y/o Hipertirotropinemias durante el período 01-01-2020 al 31-12-2021.

**Resultados:** Todas las variables sufrieron alteraciones. La calidad de toma de muestra (TM) disminuyó un 27%, el transporte tuvo un 25% de tarjetas demoradas, el análisis fue eficaz en un 69%, la localización de niños con PN positiva en tiempo óptimo fue un 21%, y el diagnóstico definitivo a tiempo fue del 42%, con un promedio de 24 días  $\pm$  11.

**Conclusión:** Se verificó que la PN para HC de los recién nacidos (RN) del sector público de la provincia de Santa Fe durante la pandemia, sufrió alteración de los tiempos históricos de las distintas etapas de su algoritmo diagnóstico. Los indicadores de proceso y de calidad más afectados fueron en orden decreciente: etapa post-analítica, etapa analítica y, por último, la etapa pre-analítica. Estas modificaciones fueron más evidentes en el año 2020, con mejoras en el año 2021 en todos los casos.

**Palabras clave:** hipotiroidismo congénito, screening neonatal, pandemia, retraso mental.

## Abstract

*Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism in the public sector of Santa Fe during the pandemic*

**Introduction:** Congenital Hypothyroidism (CH) is a pathology characterized by thyroid hormone deficiency which, if not treated immediately, causes severe irreversible mental retardation. Its detection is mandatory by National Law No. 26.279. It is assumed that, during the pandemic, the diagnosis time was affected. This work describes the development of neonatal screening for this pathology in children of the public sector in the province of Santa Fe during the coronavirus (COVID-19) pandemic.

**Methods:** quantitative, descriptive, observational, cross-sectional, retrospective analysis of 76 patients with positive neonatal screening (NS) diagnosed with congenital hypothyroidism and/or hyperthyrotropinemia during the period 01-01-2020 to 31-12-2021.

**Results:** All variables suffered alterations. The quality of sample collection (SC) decreased by 27%, transport had 25% of delayed cards, the analysis was effective in 69%, the location of children with positive PN in optimal time was 21%, and the definitive diagnosis on time was 42%, with an average of 24 days  $\pm$  11.

**Key Words:** Congenital Hypothyroidism, Neonatal Screening, pandemic, mental retardation.

E-mail: mariselbordenabe@gmail.com

Dirección postal: Marisel Bordenabe, Obispo Gelabert 1923, Santo Tome, Santa Fe, Argentina

## Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) es una patología producida por la deficiencia de hormonas triyodotironina (t3) y tiroxina (t4) desde el nacimiento. Se trata de una enfermedad que diagnosticada de manera tardía produce retraso mental irreversibles en el niño.<sup>1</sup>

Es de vital importancia la detección precoz y el inicio de tratamiento temprano para asegurar al niño un crecimiento sano, desarrollo neurológico normal y mejor calidad de vida. En este contexto, resulta fundamental la función de los efectores públicos frente a la toma de muestra y la determinación bioquímica para el diagnóstico a través de la pesquisa neonatal (PN), ya que se trata de una enfermedad asintomática en la fase inicial de su evolución.<sup>2-3</sup>

La PN es una medida preventiva de salud pública obligatoria por ley Nacional N° 26.279.<sup>4</sup> En la provincia de Santa fe, es realizado por el laboratorio de errores endocrino-metabólicos, localizado en la capital de la misma. Se realiza en diferentes etapas muy bien concatenadas que asegura el éxito del tamizaje. La etapa pre-analítica comprende la toma de muestra (TM) y su recolección para luego trasladarlas al laboratorio; la etapa analítica consta del tiempo y métodos de procesamiento de las muestras dentro del laboratorio; y la etapa post-analítica es donde se informa los resultados, y en caso de ser positivo, entonces se localiza al paciente. Cada uno de estos pasos están perfectamente cronometrados para llegar a tiempo a cada niño con PN positiva y poder prevenir consecuencias futuras.<sup>4-5</sup>

La elección del HC para el presente trabajo se debe a que es la endocrinopatía más frecuente en el período neonatal y una de las causas más comunes de la deficiencia mental prevenible en la infancia. En la República Argentina, según la estadística publicada por el Ministerio de Salud de la Nación, la incidencia de HC es de 1:1703 nacidos vivos.<sup>6</sup>

Según información proporcionada por el Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas, se estimó que la cobertura de la PN en el sector público fue de aproximadamente el 100% en los últimos años, en casi todos los programas provinciales.<sup>7</sup>

A partir de que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara la pandemia por SARS CoV-2 en el año 2020, se vieron afectadas todas las actividades en el sistema de salud, comprometiéndose también la dinámica de la detección y los algoritmos diagnósticos de errores congénitos neonatales, particularmente del HC.<sup>8</sup>

Durante el 2020, tanto el porcentaje de nacimientos como la cobertura de la PN disminuyeron notablemente, estimándose que esta última fue del 93,8%.

La experiencia durante la pandemia por SARS Cov-2 para los laboratorios de PN fue devastadora. Se enfrentaron a diferentes vicisitudes tales como el bloqueo de accesos a las ciudades, con la finalidad de prevenir contagios. Ello causó tardanza e impedimento del arribo de las tarjetas de muestras, entorpeciendo la logística de transporte; vuelos cancelados que dificultaron la provisión de insumos; personal de salud reducido por contagios o avocados al trabajo de coronavirus (COVID-19), entre otros.

Aquellos acontecimientos provocaron que haya variaciones en diferentes indicadores como la toma de muestra, tiempo de tránsito, cantidad de muestras mensuales, número de remesas, cumplimiento de recitaciones y observancia en el tiempo promedio de diagnósticos.

A partir de una encuesta nacional llevada a cabo en 21 jurisdicciones referida al impacto de la pandemia, el 52% reportó un impacto moderado a severo, y un 14% reportó disminución de la cobertura del sector público. El 32% destacó problemas de transporte y el 4% disminuyó la cobertura por lo mismo. Por otra parte, 13 de las 21 provincias informaron un aumento entre 8 y 10 días en el tiempo promedio de diagnóstico de enfermedades congénitas.<sup>7</sup>

Teniendo en cuenta dicha encuesta como precedente, se desprende el presupuesto que debido a la pandemia por COVID-19 en los años 2020 y 2021, en la PN para HC de los recién nacidos (RN) del sector público de la provincia de Santa Fe se registró un importante incremento de los tiempos de las distintas etapas analíticas. Esto redundó en una falta de cumplimiento de los tiempos mínimos requeridos para lograr el diagnóstico y tratamiento precoz.

En el sector público de la provincia de Santa Fe aún no se han realizado informes sobre los cambios sufridos en la PN durante el periodo de pandemia.

## Material y Métodos

El estudio fue de tipo cuantitativo, descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo. Incluye datos del período desde enero del 2020 hasta diciembre del 2021.

Se realizó con los datos estadísticos proporcionados por el Laboratorio Provincial de Pesquisa Neonatal de

Errores Congénitos Endócrino-Metabólicos de Santa Fe, correspondiente al sector público provincial. Éste cuenta con una base de datos informática que contiene los datos de cada una de las tarjetas de los RN.

El sistema público provincial de salud es administrado por el Ministerio de Salud de la provincia. Está integrado por una red de servicios y establecimientos de gestión provincial y municipal constituido por hospitales, Servicios de Atención Médica para la Comunidad (SAMCO), centros de atención primaria (CAPs) y organizaciones de apoyo como las Redes ej: la Red de Laboratorios, la Red de Pesquisa Neonatal, entre otros.

Los efectores están organizados territorialmente en cinco Regiones o Nodos; Región 1: Reconquista, Región 2: Rafaela, Región 3: Santa Fe, Región 4: Rosario y Región 5: Venado Tuerto y a su vez divididos en niveles de complejidad.

Para garantizar el funcionamiento de las redes articulando los tres niveles, existe el Sistema integrado de Emergencias Sanitarias (SIES) que cuenta con vehículos de traslados y centrales de operaciones y traslados.

La PN está organizada en dos Redes que trabajan interdisciplinariamente que son La Red de Laboratorios de Pesquisa Neonatal que depende de la Dirección Provincial de "Bioquímica y Redes de Laboratorios" y la Red Médica de diagnóstico y Tratamiento que depende de la "Dirección Provincial de Niñez y Adolescencia".

Éste es uno de los 20 laboratorios que integran la red de laboratorios del Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas.

La población fue el total de RN de los efectores públicos provinciales y municipales de Santa Fe. Según los registros del Laboratorio Provincial de Pesquisa Neonatal de Errores Congénitos Endócrino-Metabólicos, el total de niños pesquisados en el sector público entre el año 2020 y 2021 fue de 46.550. De ellos se seleccionaron los que cumplieron con los siguientes criterios:

- Criterio de inclusión: los datos de las tarjetas de RN de maternidades, hospitales y CAPS públicas de la provincia de Santa Fe, con PN positiva en papel de filtro analizado por método ELISA con tirotrópina (TSH)  $\geq 5$   $\mu$ UI/ml; y TSH elevada en suero  $\geq 10$   $\mu$ UI/ml analizado por método de quimioluminiscencia ultrasensible, entre el año 2020 y 2021.
- Criterio de exclusión: tarjetas de los RN de maternidades del sector público de la provincia de Santa

Fe con PN normal o falso positivo (PN positiva con TSH y tiroxina (T4) normal en suero).

El total de tarjetas que cumplieron con estos criterios fueron 76.

La muestra es no probabilística, de tipo discriminado ya que, de todos los datos de RN de la provincia, solo se seleccionaron los de RN de los años 2020 y 2021 de efectores públicos, cuya PN haya sido positiva para HC y la TSH haya sido elevada en suero.

Según el valor del análisis confirmatorio, se dividieron a los RN en HC si la TSH es  $\geq 20$   $\mu$ UI/ml (valor de referencia  $< 10$   $\mu$ UI/ml) y T4 libre  $\leq 0,94$  mg/dl en suero; o Hipertirotropinemia (HTT) si la TSH es  $\geq 10$   $\mu$ UI/ml y  $\leq 20$   $\mu$ UI/ml y la T4 libre es normal (0,94-1,44 mg/dl).

Se tomaron variables de cada una de las etapas de la PN para evaluar el impacto de la pandemia.

De la etapa pre-analítica:

- Edad del RN al momento de la TM: se evaluó la calidad de la TM en función de las horas de vida del RN. Se valoró como: TM temprana, menor a 36 hs de mala calidad; TM óptima entre 36 hs y 5 días; y TM tardía mayor a 5 días.
- Transporte de la muestra: se calculó cuanto demoró en llegar la muestra desde que fue extraída hasta la recepción de la tarjeta en el laboratorio. Éste se determinó por la diferencia entre el tiempo de recepción menos el tiempo de extracción. Se valoró como: transporte óptimo, menor igual a 5 días; y transporte tardío, mayor a 5 días.

De la etapa analítica:

- Plazo de realización del análisis: el análisis bioquímico, por protocolo, no debe exceder los 5 días, pero en la provincia de Santa Fe se permiten hasta 7. Por lo tanto, valoró como: plazo óptimo menor igual a 7 días y plazo tardío mayor a 7 días.

De la etapa post-analítica:

- Localización del niño con pesquisa positiva: se evaluó el tiempo que llevó la localización del niño con PN positiva. Se valoró como: localización óptima, menor igual a 2 días y localización tardía, mayor a 2 días.
- Diagnóstico confirmatorio o definitivo e inicio de tratamiento: se tuvo en cuenta cuánto se demoró en informar el resultado confirmatorio de HC e inicio de tratamiento, desde el momento de la TM. Se apreció como: informe óptimo, menor igual a 20 días e informe tardío, mayor a 20 días.

Se analizó cada variable y se confeccionaron tablas que visualizan los tiempos de ejecución de las distintas etapas de desarrollo de la PN y que permitieron calcular los indicadores de proceso y calidad definidos en el Manual de Procedimiento de la Pesquisa Endócrino-Metabólica, utilizando fórmulas matemáticas específicas y la media aritmética de los procesos. Estos datos fueron volcados en una planilla de Microsoft Excel, para la elaboración de una matriz de datos y resolución de conclusiones.

Consideraciones éticas: El estudio se llevó a cabo bajo la regulación de la Declaración de Helsinki y la Ley Nacional N° 25.326 de Protección de Datos personales, asegurando el anonimato y la confidencialidad de los datos personales de los pacientes, con las autorizaciones pertinentes para la utilización de estos, proporcionados por el Laboratorio Provincial de Pesquisa Neonatal de Errores Congénitos Endócrino-Metabólicos de Santa Fe.

**Resultados**

En el año 2020 se registraron 19.264 (49%) nacidos vivos, se pesquisaron 23.141, se procesaron 23.564 tarjetas y se diagnosticaron 19 HC y 17 HTT. En el año 2021 se registraron 22.284 (51,3%) nacidos vivos, se pesquisaron 23.409, se procesaron 23.621 tarjetas, y se diagnosticaron 21 HC y 17 HTT.

Cantidad de casos por nodo de salud de la provincia:

Con respecto a la cantidad de casos de HC y HTT en los diferentes nodos de la provincia, la mayor concentración se encontró en el nodo Rosario con 13 casos de HC y 12 HTT en 2020 y 8 HC y 14 HTT en 2021 y en segundo lugar el nodo Santa Fe, con 2 HC y 6 HTT en 2020, y 8 HC y 14 HTT en 2021.

Los tiempos en que ocurrió cada etapa del algoritmo de la PN fueron:

Etapas pre-analíticas: horas de vida al momento de la extracción.

En calidad de tiempo de TM, se observan mínimos cambios con respecto a los tiempos estipulados, con una mejora en el promedio del año 2020 al año 2021 (Tabla 1).

Etapas pre-analíticas: transporte de la muestra.

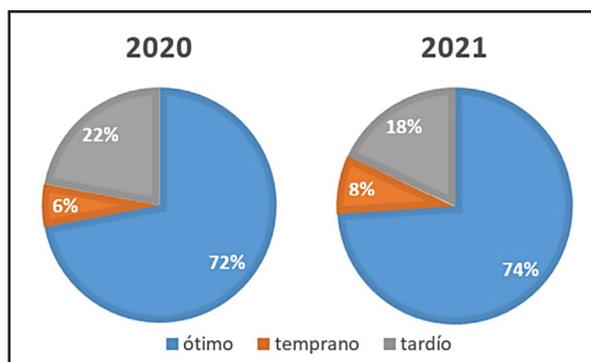
En relación a esta última, el año 2021 tuvo mejores estándares que el año previo (Tabla 2), con un 39% de casos tardíos en el año 2020 y solo un 11% de casos tardíos en el año 2021 (Figura 2).

Etapas analíticas: plazo de realización del análisis.

**Tabla I.** Tiempo de toma de muestra.

	2020	2021
PROMEDIO	4,9 d	5,3 d
MÁXIMO	31 d	38 d
MÍNIMO	30 hs	24 hs
MEDIANA	49 hs	48 hs
D.E	±6,4 d	±7,5 d
RN ÓPTIMO	26	28
RN TARDÍO	2,0	3,0
RN TEMPRANO	8,0	7,0

Abreviaturas: D.E, desvío estándar; d, días; hs, horas.



**Figura 1.** Porcentaje de casos con tiempo de toma de muestra en el año 2020 y 2021.

**Tabla II.** Tiempo de transporte de la muestra.

	2020	2021
PROMEDIO	4,4 d	3,3 d
MÁXIMO	15 d	9,0 d
MÍNIMO	1,0 d	1,0 d
MEDIANA	3,0 d	3,0 d
D.E	±3,3 d	±1,9 d
RN ÓPTIMO	22	34
RN TARDÍO	14	3,0



**Figura 2.** Porcentaje de tiempo de transporte de la muestra del año 2020 y 2021.

Los resultados sobre esta variable expusieron que, tanto en el 2020 como en el 2021, no sufrieron grandes modificaciones en los tiempos estándares (Tabla 3).

El tiempo de realización del análisis mejoro en el año 2021 un 5% con respecto al año 2020 (Figura 3).

**Tabla III.** tiempo de realización del análisis.

	2020	2021
PROMEDIO	7,4 d	6,5 d
MÁXIMO	20 d	13 d
MÍNIMO	0,0 d	2,0 d
MEDIANA	7,0 d	6,0 d
D.E	±4,0	±3,0
RN ÓPTIMO	24	27
RN TARDÍO	12	11



**Figura 3.** Porcentaje de tiempo de realización del análisis en el año 2020 y 2021.

Etapa post-analítica: localización del niño con pesquisa positiva:

En la localización del niño con pesquisa positiva los resultados señalaron que fue el indicador más afectado durante la pandemia, mayormente en el año 2020 (Tabla 4).

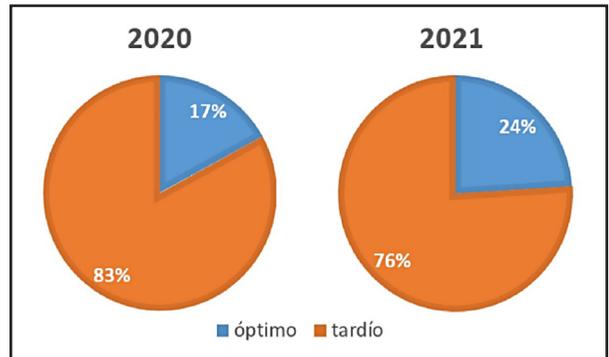
Esta variable mejoró un 5% en el 2021 con respecto al año anterior.

Etapa post-analítica: diagnóstico confirmatorio o definitivo e inicio de tratamiento

Sobre los datos recolectados a cerca del tiempo de esta variable, que refleja la totalidad del proceso de detección de HC, evidencian que se vio especialmente afectada en el año 2020, con mejoras en el año 2021 (Tabla 5).

**Tabla IV.** Localización del niño con pesquisa positiva.

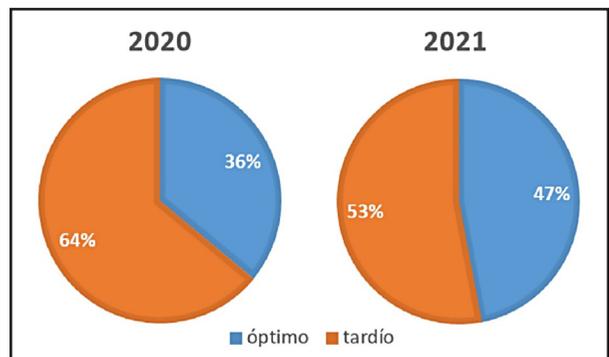
	2020	2021
PROMEDIO	9,4 d	7,7 d
MÁXIMO	41 d	41 d
MÍNIMO	1,0 d	1,0 d
MEDIANA	5,0 d	5,5 d
D.E DÍAS	±9,7 d	±7,7 d
RN ÓPTIMO	6,0	9
RN TARDÍO	30	29



**Figura 4.** Porcentaje de casos de niños con PN positiva localizados de manera óptima y tardía.

**Tabla V.** Diagnóstico confirmatorio o definitivo e inicio de tratamiento.

	2020			2021		
	Total	HC	HTT	Total	HC	HTT
PROMEDIO	26 d	25 d	27 d	22 d	20 d	25 d
MÁXIMO	65 d	47 d	65 d	63 d	48 d	63 d
MÍNIMO	10 d	10 d	15 d	7,0 d	7,0 d	14 d
MEDIANA	24 d	26 d	23 d	21 d	20 d	22 d
D.E	±11 d	±10 d	±12 d	±11 d	±9,7d	±12 d
RN ÓPTIMO	13	6,0	7,0	18	11	7,0
RN TARDÍO	23	13	10	20	10	10



**Figura 5.** Porcentaje de casos de niños con diagnóstico definitivo óptimo y tardío.

## Discusión

Si bien la PN en la provincia comienza en la década del 90 con leyes que lo respaldaban, su cobertura era baja ya que se realizaba desorganizadamente en pocos efectores. Recién con la instauración del Programa Nacional del Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas en el año 2006 y la sanción de una nueva ley nacional en 2007, fue que comienza la PN a realizarse de manera organizada.

En el caso del HC, su sintomatología larvada y progresiva, pone de manifiesto que antes a la instauración al cribado neonatal, se llegaba al diagnóstico más tardíamente, sabiendo las consecuencias nefastas de este. Por eso es que el funcionamiento correcto de este programa de salud preventiva es tan importante.

A causa de la pandemia se vieron modificados los tiempos de las etapas cualitativas y cuantitativas del algoritmo diagnóstico.

Disminuyó la calidad de la toma de muestra que se pone de manifiesto indirectamente por el aumento del número de recitaciones y el índice elevado de falsos positivos, siendo más enfático en el año 2020, momento más crítico de la pandemia. Ello se debió a la falta de personal capacitado que reemplazó al personal de planta que sufría contagios, o debido a trabajo home-office por comorbilidades.

Aumentó el tiempo de transporte y disminuyó el número de remesas semanales de envío de muestras de cada efector, mayormente durante el año 2020, indicador que fue mejorando paulatinamente para el año 2021. Si bien su variación fue notoria, esta variable fue en menor medida afectada que en otras provincias como Tierra del Fuego, donde su localización geográfica generó mayores dificultades de llegada<sup>7</sup>.

En cuanto a la etapa analítica o tiempo de procesamiento de la PN, también se vio afectado por la pandemia a causa de la disminución de personal de salud. Las estadísticas en la provincia de Santa Fe que, si bien en promedio mantuvo los tiempos esperados, tuvo algunos casos particulares con desfase de días que, en contraste con los datos, este marcador no detectó demasiadas variaciones en lo que respecta al programa nacional.<sup>7</sup>

La localización del niño con PN positiva fue el indicador más afectado, debido a la dificultad de concurrencia de las madres a la maternidad por el bloqueo de los caminos, falta de transporte, falta de habilitación de permisos de circulación, y fundamentalmente por el miedo de las familias al contagio. En comparación con

otros marcadores, este no registró importante mejora en el año 2021 con respecto al año 2020, y resulta muy similar al impacto nacional, que refiere 36% de ineficacia en este último.<sup>7</sup>

El tiempo de diagnóstico definitivo e inicio de tratamiento de los niños con HC también se vio afectado, habiendo un promedio de diagnóstico de 24 días entre ambos años, siendo más evidente en el año 2020.

La incidencia de esta enfermedad en la provincia es de 1:1265 nacidos vivos, pero es una realidad que es un número que se ha incrementado a lo largo del tiempo.

La media aritmética del número de nacimientos provinciales tomado a partir del 2008 hasta el año 2014 inclusive (creación del laboratorio provincial de PN y las redes de laboratorio de TM, diciembre 2007) era de 54.000 nacimientos/año, el 49% correspondía al sector público y el 51% al sector privado. A partir de allí se registra una disminución progresiva del número de nacimientos, media de 4,14%, registrándose la mayor disminución de 15,75% en el periodo 2019 a 2020, con una leve recuperación del 8,35% en el periodo 2020 a 2021, lo cual acierta con las estadísticas relevadas por el ministerio de salud de la nación.<sup>9</sup>

Sin embargo, el número de HC y de HTT diagnosticado por año sigue una constante promedio de HC = 21,55/año e HTT = 16,82/año, lo que indica un importante incremento del HC; demostrando que las estadísticas de la provincia de Santa Fe coinciden con el aumento de las incidencias publicadas por el Programa Nacional de Fortalecimientos de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas y los distintos programas internacionales.

Según la bibliografía actualizada de congresos internacionales de la especialidad, esto puede obedecer a: mejora en la metodología de detección de mayor sensibilidad y especificidad; aumento de la población estudiada; tipo de la población estudiada; embarazos múltiples se triplicaron; mayor incidencia de niños producto de fertilización asistida; aumento de embarazos adolescentes y aumento madres añosas; TM seriados en prematuros; inclusión en la estadística de niños enfermos o con cromosopatías sin el recaudo de la interpretación de la función tiroidea de acuerdo a valores de referencia adecuados; influencia de factores ambientales como yodo deficiencia, disrupción endocrina, disminución del nivel de corte de la TSH en la PN, contaminación ambiental, entre otro.<sup>10</sup>

Resulta importante destacar que los resultados arrojados por esta investigación coinciden con los relevados por el Bioquímico Gustavo Dratler, coordinador del Programa de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas, a partir de la encuesta nacional realizada en 21 jurisdicciones sobre el impacto de la pandemia en el sector público de la República Argentina. Esto indica que las variaciones en las distintas etapas de la PN provocadas por el COVID-19 fueron no solo a nivel provincial, sino nacional y global, comprometiendo críticamente el desarrollo de todos los programas de salud pública.

Aunque es indiscutible que hubo cambios en la PN en la provincia de Santa Fe, la pandemia visualizó que, a pesar de la modificación en los diferentes tiempos del algoritmo diagnóstico, hubo funcionamiento interrumpido del circuito de la PN, y ello se debe al trabajo multidisciplinario y transdisciplinario de todo el personal de salud comprometidos en la aplicación de una herramienta reconocida que previene el retraso mental y el desarrollo psicomotor del niño.

Si bien la mayoría de estos niños, según la bibliografía, quedarán sin secuelas neurológicas, será cuestión de tiempo corroborar que su IQ y desarrollo psicomotor no ha sido modificado por las demoras diagnósticas.

### Conclusión

La PN para HC de los RN del sector público de la provincia de Santa Fe durante la pandemia, sufrió alteración de los tiempos históricos de las distintas etapas de su algoritmo diagnóstico. Los indicadores de proceso y de calidad más afectados fueron en orden decreciente: el tiempo de localización del niño con PN positiva y el tiempo de diagnóstico confirmatorio e inicio de tratamiento, correspondientes a la etapa post-analítica; el tiempo de procesamiento de la muestra correspondiente a la etapa analítica; y, por último, el tiempo de transporte y la calidad de la toma de muestra correspondientes a la etapa pre-analítica.

Estas modificaciones fueron más evidentes en el año 2020, con mejoras en el año 2021 en todos los casos.

### Bibliografía

- Meneguello J. *Hipotiroidismo congénito*. En Vivanco X, Pérez MV, eds. *Pediatría*, 6ta ed. Vol 2. Editorial Medica Panamericana, 1749-1752, 2013.
- Queiruga G, Lemes A, Ferolla C, y col. *Pesquisa Neonatal: lo que puede prevenir una gota de sangre*. Instituto de seguridad social 2011.
- Herzovich, V. Curso de actualización en endocrinología para Pediatras. 6. Hipotiroidismo congénito. NedMD Connect Healthcare. 2020.
- Borrajó, GJC. *Pesquisa Neonatal* [Internet]. Editorial de la Universidad de La Plata. 2021 [citado noviembre 2022]. Disponible en: [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/113317/Documento\\_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/113317/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades congénitas. Manual de Procedimiento Pesquisa Endocrino Metabólica. 2011. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/000000068cnt-p01-manual-de-procedimiento.pdf>.
- Dratler GA. *Pesquisa Neonatal: Antecedentes, Presente y Perspectivas*. *Medicina Infantil*; 29: 48-60, 2022.
- Dratler, G.A. Congreso de Pesquisa Neonatal de Fibrosis Quística. Situación Actual – Impacto de la pandemia [Internet]. Youtube; 2021 [citado noviembre 2022]. Disponible en: [https://www.youtube.com/watch?v=pWMGh\\_v5zbU](https://www.youtube.com/watch?v=pWMGh_v5zbU)
- Organización Panamericana de la Salud. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia. 2020 [Citado noviembre 2022]. Disponible En: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>;
- Tasa de natalidad [Internet]. Ministerio de Salud de la Nación. 2019 [citado noviembre 2022]. Disponible en: <http://datos.salud.gob.ar/dataset/314e08d7-70a1-4704-aa2f-e86ce03b359d/archivo/0f68d5c6-e667-40ca-90fd-4784336e092e>
- Chiesa AE, Papendieck P, Vieites A, Braslavsky D. *Hipotiroidismo Congénito*. *Separata* 27(2):1-65, 2019.

## UTILIDAD DE LA PROCALCITONINA COMO BIOMARCADOR EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y SOSPECHA DE INFECCIÓN

FRANCISCO JAVIER CONSIGLIO<sup>1</sup>, ROBERTO LEANDRO PARODI<sup>1</sup>, MARIANA LAGRUTTA<sup>1</sup>, CECILIA DEMARÍA<sup>1</sup>, BÁRBARA BALBI<sup>2</sup>, PATRICIA NOEMÍ SCIARRATTA<sup>2</sup>, STELLA CRISTINA RADCLIFFE<sup>2</sup>, ALCIDES ALEJANDRO GRECA<sup>1</sup>

1- Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario.

1 a Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, y Carrera de Especialización en Clínica Médica.

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

2- Departamento de Bioquímica Clínica. Laboratorio Central.

Hospital Provincial del Centenario.

### Resumen

#### Objetivos

El objetivo del presente estudio fue evaluar la utilidad de la procalcitonina como herramienta para distinguir entre infección y reactivación en pacientes con enfermedades autoinmunes, pues conllevan diferente pronóstico, terapéutica y seguimiento.

#### Pacientes y métodos

Se incluyeron adultos con enfermedad autoinmune y sospecha de infección o reactivación, prospectivamente desde julio 2012 a abril 2014. Se realizaron cuidados estándares, incluso determinación de procalcitonina, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y glóbulos blancos.

#### Resultados

Se incluyeron 34 casos clínicos. Edad promedio: 39,2±14 años, 79% mujeres. Enfermedad autoinmune prevalente: Lupus eritematoso sistémico (52%).

Grupos: infectados (n=15), reactivados (n=15), y diagnóstico indefinido (n=4). Los pacientes reactivados se subdividieron en dos subgrupos: pacientes con sospecha inicial de infección (n=7), y sin sospecha inicial de infección (n=8). En contraste con los otros biomarcadores analizados, que no muestran diferencias significativas entre infectados y reactivados, la procalcitonina arroja diferencias importantes y estadísticamente significativas entre estos grupos, e incluso analizando subgrupos. Los glóbulos blancos y la proteína C reactiva se encuentran aumentados en infectados, y si bien en algunos subgrupos muestran diferencias significativas, no permiten diferenciar pacientes con claridad. En infecciones bacterianas no localizadas la procalcitonina, con un punto de corte de 0,25 ng/mL muestra: sensibilidad 88%, especificidad 94%, valor predictivo negativo 93% y valor predictivo positivo 90%.

#### Conclusión

La PCT ha resultado significativamente elevada en infectados, y presenta adecuada sensibilidad, especificidad y valores predictivos, lo que permitiría aumentar la probabilidad del diagnóstico de procesos infecciosos, en particular de infecciones bacterianas no localizadas.

**Palabras clave:** Procalcitonina. Enfermedades autoinmunes. Lupus eritematoso sistémico. Infección. Reactivación de enfermedad autoinmunes.

**Abstract****Objetives**

The objective in this study was to evaluate the usefulness of procalcitonin to distinguish between flare and infection in patients with autoimmune disease. This implies different prognosis, therapy and follow-up.

**Patients and methods**

All adult patients with autoimmune disease and suspected infection or flare were included prospectively from July 2012 to April 2014. Standard of care, including the determination of procalcitonin, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cells, was performed.

**Results**

Thirty four clinical cases were analyzed. Mean age  $39,2 \pm 14$  years, 79% women. Prevalent autoimmune disease: Systemic lupus erythematosus (52%).

Groups: infected ( $n = 15$ ), flare of the autoimmune disease ( $n = 15$ ), and indefinite diagnosis ( $n = 4$ ). In the flared group, we considered two subgroups: patients with initial suspicion of infection ( $n = 7$ ), and without initial suspicion of infection ( $n = 8$ ). In contrast with the other analyzed biomarkers, which did not differ between groups, procalcitonin showed important and significant differences between infected patients and patients with autoimmune disease flare. Procalcitonin also show significant differences between infected patients and the subgroups of patients with disease flare. In non-localized bacterial infections, procalcitonin with a cut off 0.25 ng/mL showed: sensitivity 88%, specificity 94%, positive predictive value 93% and negative predictive value 90%.

**Conclusion:** PCT was significantly elevated in infected patients, and has good sensitivity, specificity, and predictive values to predict infections in patients with autoimmune diseases, particularly non-localized bacterial infections. It would increase the likelihood diagnosis of infections.

**Key words:** Procalcitonin. Autoimmune disease. Systemic lupus erythematosus. Infection. Autoimmune disease flare.

**Introducción**

En pacientes con enfermedades autoinmunes (EA) que presentan síndrome febril o sospecha de infección, resulta importante distinguir entre intercurrentia infecciosa y reactivación de la enfermedad de base. Dado que éstas pueden presentar manifestaciones similares, pero conllevan diferente pronóstico, terapéutica y seguimiento, representan un real desafío para el médico internista. Los biomarcadores resultan útiles herramientas para el razonamiento clínico. Se conoce que los escalofríos, leucocitosis, y la proteína C reactiva (PCR) elevada constituyen marcadores de infección,<sup>1</sup> sin embargo la PCR y la velocidad de sedimentación globular (VSG) también pueden estar elevados en procesos inflamatorios no infecciosos, como durante las reactivaciones de una enfermedad autoinmune. Por otro lado con la terapia inmunosupresora se ve modificado el recuento de glóbulos blancos (GB), lo cual limita el uso de dichos parámetros como marcadores de infección.<sup>2</sup> La procalcitonina (PCT) se ha propuesto como biomarcador de

infecciones y su utilización se ha estudiado en EA, particularmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).<sup>3-5</sup>

**Objetivos**

Evaluar la utilidad de la PCT como herramienta para distinguir entre infección y reactivación de la enfermedad de base en pacientes con enfermedades autoinmunes.

**Materiales y métodos**

Estudio prospectivo, observacional, analítico, de casos y controles.

**Pacientes:**

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EA que se atendieron en sala de internación o de emergencias del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina, por sospecha de infección o reactivación de enfermedad autoinmune, desde el mes de julio 2012 hasta el mes de abril 2014.

Criterios de exclusión: fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que ingresaron con sospecha de EA, la cual no fue confirmada durante la internación.

Grupo control: Pacientes atendidos en el hospital con EA, sin fiebre ni sospecha inicial de infección, que presentan una reactivación de la EA.

#### Protocolo:

Se obtuvieron datos de la historia clínica y se aplicó un protocolo de estudio habitual para estos pacientes, consistente en radiografía de tórax, laboratorio básico, hemocultivos, determinaciones iniciales de PCT, PCR, VSG y conteo de GB, análisis inmunológicos acorde a la patología (anticuerpos antinucleares (ANA), ANCA, complemento, anti-DNA nativo, factor reumatoideo). Otros estudios y cultivos fueron solicitados según requerimiento de cada paciente. Todos los procedimientos fueron los estándares de atención habitual para estos pacientes.

Fue aprobado por el *comité de bioética* del Hospital Provincial del Centenario, y previo a la inclusión se obtuvo el consentimiento informado.

La determinación de PCT se realizó con electroinmunoluminometría (VIDAS B.R.A.H.M.S PCT), una prueba automatizada con técnica ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) en suero de paciente estudiado, siendo necesaria la congelación de muestras en algunas oportunidades. El límite de detección es 0,05 ng/ml, y la sensibilidad funcional de esta prueba es 0,09 ng/ml.

#### Grupos de pacientes:

- **Infección definitiva (“infectados”) (n=15):** diagnóstico definitivo de infección por el médico tratante en base a cultivos positivos, y/o evidencia clínica clara y/o estudios por imágenes compatibles con infección. Estos pacientes pueden tener reactivación de la enfermedad autoinmune o no. Tres pacientes presentaban infecciones definitivas y a su vez reactivación de su enfermedad de base.
- **Reactivación definitiva (“reactivados”) (n=15):** diagnóstico de reactivación de la enfermedad autoinmune según criterio de evaluación integral del médico tratante (incluyendo SLEDAI en pacientes con LES) y sin diagnóstico final de infección. Esta categoría a su vez, se subdivide en dos subgrupos:
  - A. Reactivación con sospecha inicial de infección (n=7):** pacientes que ingresan con fiebre, y/o sospecha de infección por otro motivo en la evalua-

ción inicial, en los que el diagnóstico final fue reactivación de la enfermedad autoinmune sin infección.

**B. Reactivación sin sospecha inicial de infección o grupo control (n=8):** pacientes con reactivación de la enfermedad autoinmune sin signos que hagan sospechar infección en ningún momento de la evolución.

- **Diagnóstico indefinido (n=4):** pacientes en los cuales no se pudo definir luego de la valoración integral si se trató de una infección o una reactivación de la EA.

Los valores de procalcitonina no fueron utilizados para clasificar a los pacientes en estos grupos de pacientes.

Se analizó también el subgrupo de pacientes con infecciones bacterianas no localizadas, pacientes en los que está descrito que la procalcitonina no se modifica.<sup>3-5</sup>

Análisis estadístico: Se calcularon las medidas estadísticas de resumen para los grupos estudiados. Los datos se expresaron como media  $\pm$  desvío estándar (DS) o porcentaje según corresponda. Las variables cualitativas se compararon con  $\chi^2$  cuadrado o test exacto de Fisher según corresponda. Las variables cuantitativas se compararon aplicando análisis no paramétricos. Se realizaron curvas ROC (del inglés Receiver Operating Characteristic curves) para determinar los puntos de corte. Consideramos como estadísticamente significativa una probabilidad asociada menor que 0,05.

#### Resultados

Se analizaron 37 episodios. 3 pacientes se excluyeron debido a que presentaron un diagnóstico final no compatible con EA.

#### Características demográficas.

De los 34 episodios analizados 27 eran mujeres (79%), la edad promedio fue  $39,2 \pm 14$  años.

Con respecto a las enfermedades autoinmunes, la más frecuente fue lupus eritematoso sistémico (n: 18).

Veinticuatro pacientes presentaban EA establecida. Cinco pacientes no estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor al ingreso: 4 por haberse realizado el diagnóstico de la enfermedad autoinmunes durante la internación, y un paciente por abandono de la terapéutica. Todos los pacientes en tratamiento por EA recibían corticoides, sólo o combinados con otros inmunosupresores/inmunomoduladores (ver tabla 1).

**Tabla 1.** Características de los pacientes incluidos.

Enfermedad autoinmune de base	
Lupus eritematoso sistémico	18
Hepatitis autoinmune	3
Artritis reumatoidea	2
Artritis reumatoidea juvenil	2
Eritrodermia psoriática	2
Poliangeítis microscópica	1
Enfermedad de Still del adulto	1
Síndrome antisintetasa	1
Enfermedad de Behcet	1
Neuritis óptica bilateral autoinmune	1
Dermatomiositis	1
Tratamiento inmunosupresor al ingreso	
Sin tratamiento inmunosupresor	5
Corticoides exclusivamente	11
Combinación con azatioprina	6
Combinación con micofenolato	5
Combinación con hidroxicloroquina	4
Combinación con ciclofosfamida	2
Combinación con tocilizumab	1
Infecciones definitivas diagnosticadas	
Infecciones bacterianas no localizadas	
Neumonía adquirida de la comunidad	2
Peritonitis bacteriana espontánea	1
Shock séptico	1
Enfermedad pélvica inflamatoria aguda	1
Artritis séptica	1
Sepsis por catéter	1
Pielonefritis aguda	1
Colangitis	1
Infecciones bacterianas localizadas	
Infección de piel y partes blandas con colección	3
Infecciones virales	
Citomegalovirus	1
Herpes zoster	2

### Características clínicas de los pacientes:

De los 34 casos 15 (44%) presentaban **infección definitiva**, incluyendo 3 casos con infección y reactivación de la enfermedad de base (fueron incluidos en el grupo infección por definición).

En 15 pacientes (44%) se diagnosticó **reactivación definitiva**. Dentro de este grupo se diferenciaron dos subgrupos de pacientes: pacientes reactivados con sos-

pecha inicial de infección (n=7), y pacientes reactivados sin sospecha inicial de infección (control) (n=8).

### Análisis de los biomarcadores en los diferentes grupos:

Para el análisis se excluyeron los pacientes clasificados como indefinidos.

Se compararon el grupo de pacientes infectados versus reactivados. Por otro lado se comparó el grupo de infectados con el subgrupo de reactivados con sospecha inicial de infección, y el grupo de infectados con el subgrupo reactivados sin sospecha inicial de infección (control). Los resultados se exponen en la tabla 2.

### Pacientes infectados versus reactivados (tabla 2):

Los valores de GB, VES y PCR no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes infectados y el grupo de reactivados.

En cambio, la media de la **PCT** fue significativamente mayor en infectados ( $22,42 \pm 48,22$  ng/mL) que en reactivados ( $0,12 \pm 0,19$  ng/mL), ( $p = 0,014$ ).

### Grupo infectados versus subgrupo reactivados con sospecha inicial de infección (tabla 2):

En la comparación de este subgrupo se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los valores de GB en pacientes infectados versus el subgrupo reactivados con sospecha inicial de infección:  $13610 \pm 9196$  /mm<sup>3</sup>, versus  $6960 \pm 2974$  /mm<sup>3</sup> ( $p = 0,03$ ).

Los valores de VES y PCR no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Por último, en este subgrupo la **PCT** muestra una tendencia no significativa a valores más elevados en el grupo infectados  $22,42 \pm 48,22$  ng/mL versus  $0,18 \pm 0,27$  ng/mL en el subgrupo reactivados con sospecha inicial de infección ( $p = 0,086$ ). Al realizar el análisis de los valores de PCT con un punto de corte de 0,2 ng/m, se observan diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos ( $p = 0,02$ ).

### Pacientes infectados versus subgrupo reactivados sin sospecha inicial de infección (controles) (tabla 2):

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los valores de GB, VES y PCR al comparar el grupo de pacientes infectados versus el subgrupo reactivados sin sospecha inicial de infección.

En cuanto a los valores de PCT, se mantiene en la comparación de este subgrupo diferencia estadísticamente significativa:  $22,42 \pm 48,22$  ng/mL en infectados versus

**Tabla 2.** Comparación de biomarcadores en la población total de pacientes.

Biomarcador	Clasificación	n	Media	Desvío Estandar	p
<b>Grupo infectados versus grupo reactivados</b>					
Leucocitos al ingreso (/mm <sup>3</sup> )	Reactivados	15	9143,33	3651,13	0,17
	Infectados	15	13610,00	9196,53	
VSG ingreso (mm/1 <sup>o</sup> hora)	Reactivados	14	59,21	47,60	0,77
	Infectados	15	48,33	36,56	
PCR ingreso (ng/dl)	Reactivados	15	75,57	173,90	0,22
	Infectados	15	90,37	108,15	
<b>PCT ingreso (ng/ml)</b>	<b>Reactivados</b>	<b>15</b>	<b>0,12</b>	<b>0,19</b>	<b>0,014</b>
	<b>Infectados</b>	<b>15</b>	<b>22,42</b>	<b>48,22</b>	
<b>Grupo infectados versus grupo subgrupo reactivados con sospecha inicial de infección</b>					
Leucocitos al ingreso (/mm <sup>3</sup> )	<b>Reactivados con sospecha inicial de infección</b>	<b>7</b>	<b>6960</b>	<b>2974</b>	<b>0,03</b>
	<b>Infectados</b>	<b>15</b>	<b>13610</b>	<b>9196</b>	
VSG ingreso (mm/1 <sup>o</sup> hora)	Reactivados con sospecha inicial de infección	6	48	36	0,61
	Infectados	15	58	62	
PCR ingreso (ng/dl)	Reactivados con sospecha inicial de infección	7	126,2	249,1	0,75
	Infectados	15	90,37	108,1	
PCT ingreso (ng/ml)*	Reactivados con sospecha inicial de infección	7	0,18	0,27	0,086
	Infectados	15	22,42	48,22	
<b>Grupo infectados versus grupo subgrupo reactivados sin sospecha inicial de infección</b>					
Leucocitos al ingreso (/mm <sup>3</sup> )	Reactivados sin sospecha inicial de infección	8	11053	3184	0,90
	Infectados	15	13610	9196	
VSG ingreso (mm/1 <sup>o</sup> hora)	Reactivados sin sospecha inicial de infección	8	59	38	0,40
	Infectados	15	48	36	
PCR ingreso (ng/dl)	Reactivados sin sospecha inicial de infección	8	31,2	49,5	0,11
	Infectados	15	90,3	108,1	
<b>PCT ingreso (ng/ml)</b>	<b>Reactivados sin sospecha inicial de infección</b>	<b>8</b>	<b>0,07</b>	<b>0,04</b>	<b>0,029</b>
	<b>Infectados</b>	<b>15</b>	<b>22,42</b>	<b>48,22</b>	

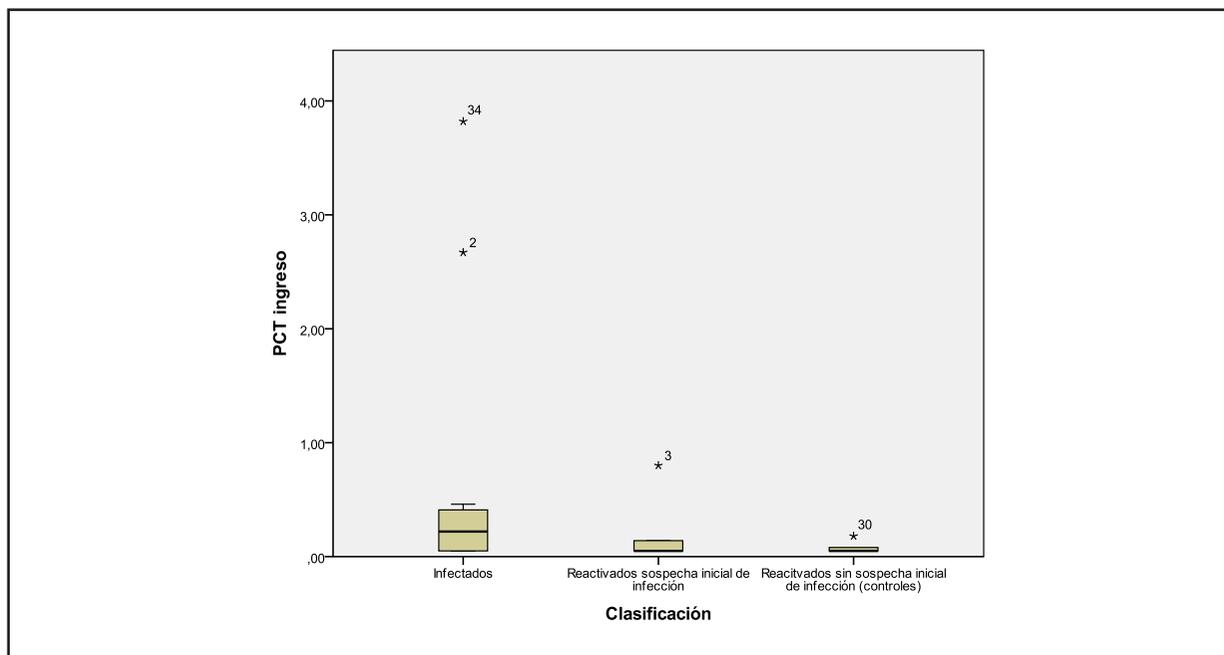
\* Al realizar el análisis de los valores de PCT con un punto de corte de 0,2 ng/ml, se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos infectados versus subgrupo reactivados con sospecha inicial de infección (p=0,02).

0,07±0,04 ng/mL en el subgrupo reactivados sin sospecha inicial de infección (p=0,02).

En el gráfico 1 se muestran los valores de PCT en los grupos infectados versus los subgrupos de pacientes reactivados.

Se construyeron las **curvas ROC** para el grupo infección, analizando las diferentes variables: GB, VSG, PCR y PCT.

Con un punto de corte para la PCT: 0,2 ng/mL o valores mayores se predice infección con una sensibili-



**Gráfico 1.** Diagrama de cajas: PCT al ingreso en los diferentes grupos de pacientes.

dad del 67%, un valor predictivo negativo (VPN) de 73,8% y una especificidad del 93%, y un valor predictivo positivo (VPP) de 90,5%.

**Análisis de los pacientes con infección bacteriana no localizada versus reactivación y sus subgrupos:**

Para realizar el análisis de este subgrupo excluimos 6 pacientes: 3 con infecciones virales, las 3 infeccio-

nes de piel y partes blandas (todas con colección) (ver tabla 3).

Al realizar las comparaciones entre los grupos no se evidencian diferencias significativas en conteo de GB y VSG.

La *PCR* muestra diferencias estadísticamente significativas, con valores elevados en ambos grupos de pacientes: 128,26±123,12 ng/dL en infectados versus 75,56±173,89 ng/dL en reactivados (p=0,035).

**Tabla 3.** Comparación de biomarcadores en el subgrupo de pacientes con infecciones bacterianas no localizadas.

Biomarcador	Clasificación	n	Media	Desvío Estandar	P
VSG ingreso (mm/1°hora)	Reactivados	14	59,21	57,59	Ns
	Infectados	9	58,67	43,04	
PCR ingreso (ng/dl)	Reactivados	15	75,56	173,89	<b>0,035</b>
	Infectados	9	128,26	123,12	
Leucocitos al ingreso (/mm <sup>3</sup> )	Reactivados	15	9143	3651	Ns
	Infectados	9	15727	11350	
<b>PCT ingreso (ng/ml)</b>	<b>Reactivados</b>	15	0,12	0,19	<b>&lt;0,0001</b>
	<b>Infectados</b>	9	37,29	58,72	

Se realizó curva ROC y se determinó que el punto de corte 41,5 ng/dL era el que mejor diferenciaba los grupos de pacientes, con los siguientes valores: sensibilidad 67%, especificidad 77%, VPN 79%, VPP 63%.

Respecto a la **PCT** se obtienen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) comparando los grupos infección:  $37,29 \pm 58,72$  ng/mL, versus reactivación:  $0,12 \pm 0,19$  ng/mL. Asimismo se mantienen las diferencias estadísticamente significativas comparando con los subgrupos reactivación con sospecha inicial de infección:  $0,18 \pm 0,27$  ng/mL ( $p = 0,008$ ), y con los reactivados sin sospecha inicial de infección:  $0,07 \pm 0,04$  ng/mL ( $p = 0,002$ ).

Se construyen las **curvas ROC** para la variable continua PCT en el grupo infección bacteriana no localizada (ver gráfico 2).

Con el punto de corte: 0,25 ng/mL, se obtienen los siguientes valores: sensibilidad 88%; VPN 93%; especificidad: 94%; VPP 90%.

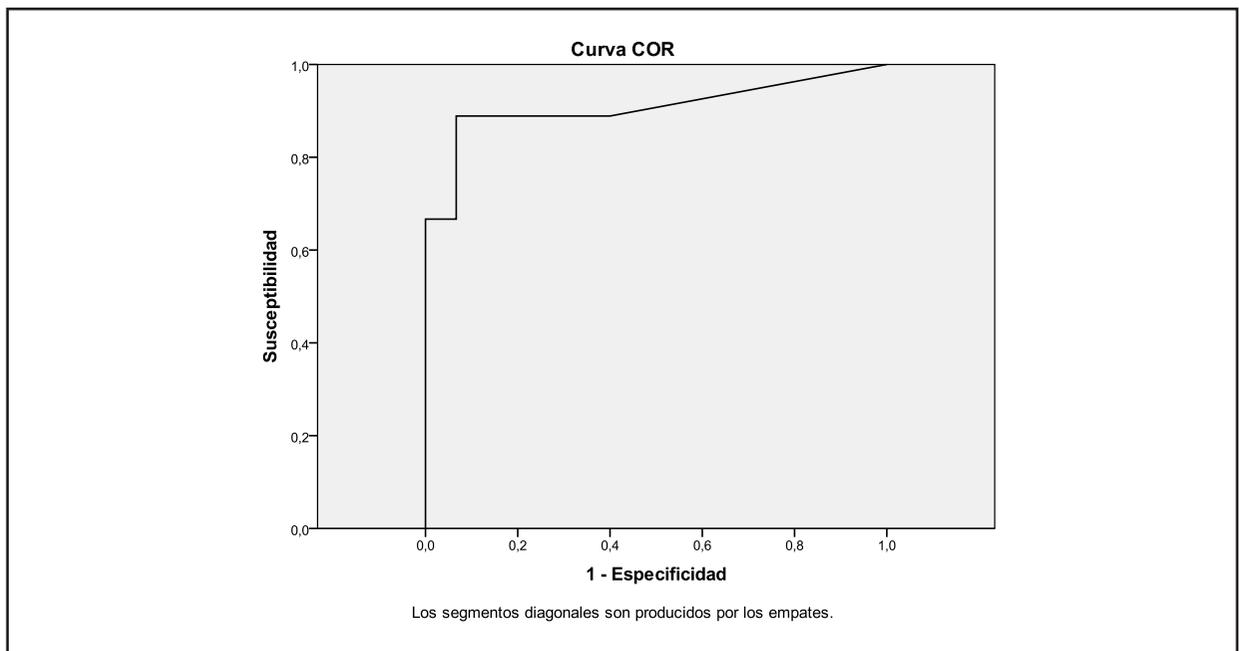
**Discusión**

En los últimos diez años, se ha comenzado a utilizar la PCT para diferenciar causas de fiebre infecciosas de las no infecciosas.<sup>6-11</sup> La VSG desde hace más de 90 años y la PCR desde más de 30 años. Son rutinariamente solicitadas como biomarcadores. Sin embargo, ambos

marcadores se elevan de manera inespecífica en la respuesta inflamatoria, con lo cual no permiten diferenciar las causas subyacentes.<sup>12</sup>

La PCT es una proteína de 116 aminoácidos, precursora de la calcitonina.<sup>6</sup> La síntesis de estos péptidos en sujetos normales está restringida principalmente a las células C de la tiroides, sin embargo se ha visto que luego de las tiroidectomías existe un incremento de la PCT en varios estados inflamatorios, sugiriendo que la producción del péptido en la respuesta inflamatoria debería estar en otros órganos como pulmón, hígado, páncreas y colon.<sup>13-15</sup> La PCT se comporta como un reactante de fase aguda positivo, como la PCR, así, su producción estaría estimulada por los estados inflamatorios, incluyendo las infecciones<sup>13</sup> En la actualidad aún no se conoce que rol desempeña en la sepsis, aunque estudios experimentales sugieren que podría aumentar la respuesta inflamatoria disparada por lipopolisacáridos, TNF  $\alpha$ , e interferón  $\gamma$ .<sup>16</sup>

Los niveles séricos normalmente son indetectables ( $< 0,05$  ng/ml). La vida media es de aproximadamente un día, y no se modifica por la insuficiencia renal.<sup>17</sup> En un estudio experimental en voluntarios sanos, luego de un estímulo bacteriano, sus niveles aumentaron en 4 horas, llegando a su pico en 6 horas, y se mantuvieron en meseta entre 8 a 24 horas.<sup>8</sup>



**Gráfico 2.** Curva ROC: PCT en el grupo infecciones bacterianas no localizadas.

Recientes estudios demuestran la utilidad de la PCT en pacientes con infecciones bacterianas y síndrome febril. Si bien en la mayoría de los trabajos presenta una baja sensibilidad, 65%, se ha comunicado un importante valor predictivo positivo, 89% con punto de corte en 0,5 ng/ml, y de 100% con 1,2 ng/ml. En pacientes con EA sistémicas, fiebre e infecciones bacterianas existen reportes que informan una tendencia similar, sensibilidad baja con alta especificidad, así lo describe un reciente metaanálisis.<sup>19</sup> Se propone que la baja sensibilidad de la PCT probablemente tenga relación con el sistema de medición de la PCT, tanto en los estudios en sepsis en general como en este metaanálisis la mayoría de las mediciones fueron realizadas con Immunoassay LumiTest que presenta una sensibilidad de 0,5 ng/ml. Sólo 2 estudios utilizaron VIDAS assay (bioMérieux), que resulta más preciso, sensibilidad 0,09 ng/ml, y ninguno utilizó Kriptor procalcitonin assay (Brahms diagnostica) el método considerado más sensible (0,06 ng/ml).<sup>19</sup>

En nuestro estudio se utilizó electroinmunoluminometría, que presenta un límite de detección de 0,05 ng/ml, y una sensibilidad funcional de 0,09 ng/ml, si bien se han obtenido resultados similares a los reportados por otros autores, baja sensibilidad y elevada especificidad para la detección de infecciones en general, al seleccionar únicamente los pacientes con infecciones bacterianas no localizadas y compararlos con los demás grupos la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la prueba mejoraron notablemente, estableciéndose una diferencia en relación a lo publicado hasta la actualidad.

Los resultados obtenidos demuestran que realizando la comparación tanto entre el grupo infectados con los reactivados, como con los subgrupos de reactivados, la PCT resulta claramente más elevada en el grupo infección con diferencias clínica y estadísticamente significativas en comparación con todos los grupos. La curva de PCT muestra el mejor comportamiento respecto a los otros biomarcadores para diferenciar infección de reactivación en pacientes con EA. Una PCT de 0,2 ng/mL o valores mayores indican infección con sensibilidad y VPN cercano al 70% (67% y 73,4 respectivamente), y alta especificidad y VPP, mayores al 90% (93% y 90,5% respectivamente). Estos resultados son similares a los que se describen en los estudios más recientes (19). En un estudio de 79 pacientes con EA indica infección con PCT 0,09 ng/mL o mayor (S:81% y E:78%), utilizando el mismo método de medición.<sup>20</sup>

Respecto de los falsos negativos observados en nues-

tro estudio, otros autores también describen que la PCT no se elevaría en las infecciones bacterianas localizadas, como así tampoco en infecciones virales.<sup>3-5</sup> Teniendo en cuenta esto analizamos el subgrupo de pacientes con infecciones bacterianas no localizadas, y realizamos nuevamente las comparaciones entre los grupos. Los valores de VSG y GB no han demostrado utilidad. La PCR muestra aumento significativo en el grupo infección, sin embargo con un punto de corte elevado: 41,5 ng/dL (S: 67%; E: 77%). Por su parte la PCT ha mostrado un comportamiento notablemente mejor, se encuentra significativamente más alta en los infectados versus los reactivados y sus subgrupos. Con un punto de corte: 0,25 ng/mL, se obtuvo una S: 88%, VPN: 93%; E: 94%; VPP: 90% para predecir infección. Estos resultados sugieren a la PCT como el biomarcador más útil de los analizados, en detectar infecciones bacterianas no localizadas en pacientes con EA.

### Conclusiones

Este estudio muestra la utilidad de la PCT en un escenario real de pacientes evaluados en un hospital con EA, para diferenciar infección de reactivación de la enfermedad de base, mostrando mayor utilidad que otros biomarcadores como los GB, VES y PCR. Los valores de PCT resultaron claramente más elevados en pacientes infectados que en los reactivados, y las diferencias clínica y estadísticamente significativas se mantienen incluso estudiando diferentes subgrupos. Presenta buenos valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para detectar procesos infecciosos, siendo particularmente útil en infecciones bacterianas no localizadas. El punto de corte en este grupo de pacientes que mejor ayudó a diferenciar infección de reactivación fue 0,25 ng/ml.

Serían necesarios estudios a mayor escala para confirmar estos datos y determinar el mejor punto de corte a utilizar en diferentes escenarios.

Por último debemos recordar que si bien los biomarcadores son herramientas útiles para el diagnóstico diferencial se deben analizar en el contexto de la evaluación inicial integral del paciente, y deseamos jerarquizar que de ninguna manera podrían reemplazar al juicio clínico, debiendo ser considerados exámenes complementarios propiamente dichos.

**Conflicto de intereses.** Los autores declaran no presentar conflictos de intereses para el desarrollo de este estudio.

**Bibliografía**

1. Kraus, A. Fever in systemic lupus erythematosus. *In Rheumatology. eds Klippel JH, Dieppe (Mosby, Barcelona), 2nd ed. p 7.8.3, 1998.*
- 2) Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 40:1250-6, 1997.
3. Delèveaux I, André M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Bègue R J, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 62: 337-340, 2003.
4. Shin KC, Lee YJ, Kang SW, Baek HJ, Lee EB, Kim HA, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patient with SLE. *Ann Rheum* 60: 988-9, 2001.
5. Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatashi G, Kageyama G, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 35: 114-119, 2008.
6. Russwurm S, Oberhoffer M, Zipfel PF, reinhart K. A novel biochemical marker for the mediator-directed therapy of sepsis. *Mol Med Today* 5:286-7, 1999.
7. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhardt K. Procalcitonin a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 25: 329-34, 1997.
8. Gendrel D, Bohuon, C. Procalcitonin a marker of bacterial infection. *Infection* 25:133-4, 1997.
9. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 27: 2172: 2176, 1999.
10. Riche FC, Cholley BP, Laisné MJ, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 133: 257-262, 2003.
11. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective multicenter, randomized controlled trial. *BCM Health Serv Res* 7:102, 2007.
12. Limper, M, Kruif, MD, Duits, AJ, Brandjes, DMP, Van Gorp ECM. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *Jour Infec* 60: 409-416, 2010.
13. Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med* 25:1031, 1999.
14. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guillaubaus J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341:541-8, 1993.
15. Muller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 86:396-404, 2001.
16. Whang KT, Vath DS, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, Muller B, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock* 14:73-78, 2000.
17. Steinbach, G, Bolke, E, Grunert A, Orth K, Storck M. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr* 116: 849-853, 2004.
18. Dandona P, Nix d, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normals subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1605-8, 1994.
19. Wu J, Lee S, Shen C, Hsieh Y, Yo P, Cheng H, et al. Use of Serum Procalcitonin to Detect Bacterial Infection in patients With Autoimmune Diseases. *Arthritis Rheum* 64(9):3034-42, 2012.
20. Joo K, Park W, Lim MJ, Kwon SR, Yoon J. Procalcitonin in Autoimmune Diseases. *Immunology, Allergic Disorders & Rheumatology. J Korean Med Sci* 26: 1147-1151, 2011.

# EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA BAJA ESTATURA EN NIÑOS NACIDOS “PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL”

DR. JAVIER CHIARPENELLO<sup>1,2</sup>

1- Jefe del Servicio de Endocrinología Hospital Provincial del Centenario.

2- Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP)

## Resumen

La baja estatura es un motivo de consulta al médico pediatra o de atención primaria. Realizar una correcta evaluación de la misma es importante para la detección temprana de los trastornos de crecimiento que se benefician con un tratamiento adecuado. El presente trabajo pone el foco en la evaluación de los niños pequeños para la edad gestacional (PEG), detectar aquellos que no realizan oportunamente su catch up dentro de los primeros 2 a 3 años de vida y considerar el tratamiento con hormona de crecimiento.

Como parte de la evaluación es necesario determinar la talla objetivo genética (TOG) y marcar la misma en la curva de crecimiento de nuestro paciente (como si fuese el horizonte de talla al que debería llegar en su adultez), surge de esto también el concepto de talla proyectada. Esta es en mi opinión tan importante de determinar (junto con la TOG) al momento de evaluar el crecimiento de cualquier niño/a.

Está muy bien estudiado que aquellos niños nacidos PEG que no recuperan su catch up se benefician al realizar el tratamiento con hormona de crecimiento (HC). Esta constituye una de las indicaciones de hormona de crecimiento a nivel mundial.

**Palabras claves:** baja estatura/talla, pequeño para la edad gestacional, talla objetivo genética, hormona de crecimiento, talla proyectada.

## Abstrac

*Short stature is a reason for consulting a pediatrician or primary care doctor.*

*Carrying out a correct evaluation is important for the early detection of growth disorders that benefit from adequate treatment.*

*The present work focuses on the evaluation of small children for gestational age (SGA), detecting those who do not timely catch up within the first 2 to 3 years of life and considering treatment with growth hormone.*

*As part of the evaluation, it is necessary to determine the genetic target height (TOG) and mark it on the growth curve of our patient (as if it were the height horizon that they should reach in adulthood), the concept also arises from this of projected size. This is in my opinion so important to determine (along with the TOG) when evaluating the growth of any child.*

*It is very well studied that those children born SGA who do not recover their catch up benefit from treatment with growth hormone (GH). This constitutes one of the indications for growth hormone worldwide.*

**Keywords:** *short stature/height, small for gestational age, genetic target height, growth hormone, projected height.*

La baja estatura constituye un motivo de consulta frecuente para el pediatra o médico de atención primaria. La angustia por parte de los padres al ver que su hijo/a viene creciendo más lentamente que el resto de los compañeros del grado genera en parte dicho motivo de consulta, al igual que en otras oportunidades es detectado por parte del médico al momento de la consulta.

El foco de este trabajo esta puesto en una de las diferentes entidades que cursan con baja estatura como lo son los “niños nacidos pequeños para la edad gestacional” (PEG). Entidad que viene siendo estudiada cada vez más priorizando las consecuencias metabólicas y de talla que pueden presentar estos niños si no se realiza una intervención temprana y adecuada.<sup>1</sup>

En el crecimiento de los niños intervienen factores genéticos, nutricionales, medioambientales y hormonales. Algunos de ellos son modificables, es decir, sobre los cuales podemos intervenir; y otros no modificables. Todos ellos en garantizan los cambios necesarios para llegar adecuadamente a la etapa adulta.<sup>1-3</sup>

Antes de ocuparme del desarrollo del tema que se expone en el título el trabajo, es importante definir el concepto “baja estatura” para poder englobar y clasificar luego a todas aquellas causas que se engloban en esta definición.

Baja estatura se define:

- Todo niño cuya talla se encuentre por debajo del percentil 3 en la curva de talla (según edad, sexo y etnia) o por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) de la curva de crecimiento considerada normal para esa población.
- Todo niño con crecimiento normal ( $\pm 2$  DE para la población general), pero por debajo de  $> 2$  DE para la talla objetivo genética.
- Todo niño con predicción de talla adulta  $> 2$  DE por debajo de la talla objetivo genética (TOG).
- Todo niño en el que se detecte persistencia de una velocidad de crecimiento menor a la correspondiente para la edad.<sup>1,4</sup>

Vistas las definiciones de baja estatura, pondré el enfoque en los niños PEG. Los incluimos dentro del grupo de retardos de crecimiento prenatales armónicos,<sup>1</sup> para organizar su evaluación y sospecha diagnóstica.

Desde hace más de 2 décadas se sabe que estos niños se benefician con el tratamiento con hormona de crecimiento (HC) en aquellos casos que no realizan espontáneamente el catch up correspondiente en los primeros años de vida.<sup>5</sup>

Veamos algunas características generales de los niños nacidos PEG:

- Se relaciona este concepto con el peso o talla al momento del nacimiento, pero no toma en cuenta la velocidad de crecimiento durante la gestación.
- Se define cuando el peso o la talla al nacer se encuentran por debajo de  $-2$  SDS de la media (para su edad gestacional y sexo).
- La definición de PEG se refiere a un crecimiento fetal patológico.
- Cuando son seguidos hasta la adultez, no presentan un crecimiento compensatorio y van a ser adultos más bajos.<sup>6,7</sup>

A modo de ayuda memoria se puede observar en el cuadro N°1 los valores de referencia correspondientes al percentil 3 (P3) tanto en peso como en talla en recién nacidos de ambos sexos.

**Cuadro 1.** Peso y talla al nacer según la edad gestacional.

PESO Y TALLA AL NACER SEGÚN EDAD GESTACIONAL				
Valores aproximados correspondientes a Percentil 3 (P3)				
Semanas al nacer	PESO (grs.)		TALLA (cm.)	
	NIÑOS	NIÑAS	NIÑOS	NIÑAS
30	1.000	800	37.0	36.5
31	1.200	900	38.0	38.0
32	1.300	1.000	39.2	39.0
33	1.400	1.300	40.5	40.0
34	1.600	1.500	41.5	41.5
35	1.850	1.700	43.0	42.5
36	2.050	1.900	44.0	43.5
37	2.250	2.100	45.0	45.0
3	2.350	2.150	46.0	46.0
39	2.420	2.350	47.0	46.5
40	2.500	2.420	48.0	47.0
41	2.550	2.480	49.0	48.0

Ante la presencia de un niño nacido PEG, se recomienda un control periódico y más exhaustivo de su crecimiento, en especial hasta los 2 años de edad; y si se trata de un bebé prematuro, el mismo es hasta los 4 años de edad. Al llegar a esa edad los mismos deben ser reevaluados para diferenciar cuales de ellos realizaron el catch up correspondiente con recuperación de talla ubicándose dentro del carril de su talla objetivo

genética (TOG) y cuales no.<sup>8-10</sup> El enfoque de esta publicación estará puesto en aquellos que no logran hacer su catch up y que deben ser evaluados para considerar la posibilidad de beneficiarse con el tratamiento con hormona de crecimiento.

Para leer y saber cual es la talla objetivo genética correspondiente a todo niño que estamos evaluando sugiero leer una publicación anterior mía en la cual se explica la fórmula y desarrollo un cuadro en el que ya presentan los cálculos correspondientes para cada talla de los padres y para ambos sexos. (<https://revistamedicaderosario.org/index.php/rm/article/view/202>)

En líneas generales el 90 % de los niños PEG presentan ese crecimiento compensador que los introduce dentro de su carril genético, pero cerca del 10% no lo logra; es decir, persisten con una talla menor a -2,5 DE (para menores de 2 años) o menor a -2,0 DE (para mayores de 2 años).<sup>1</sup> En ellos debemos descartar en primer lugar otras causas de bajo crecimiento, una vez descartadas las mismas y viendo que no recuperaron su carril entre los 2 a 4 años es recomendación iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento (HC) para mejorar su talla, alteraciones metabólicas y calidad de vida.<sup>10,11</sup>

Numerosos trabajos hablan en la actualidad de los beneficios no solo de talla en estos niños con el uso de la hormona de crecimiento sino también en otros aspectos (como lo mencioné en el párrafo anterior) que son necesarios tener en cuenta al momento de la indicación de la misma.

Debemos tener en cuenta diferentes factores al momento de la evaluación del crecimiento de estos niños a la edad de 2 o 4 años respectivamente.

El primero es el cálculo del Score de desvío de talla (SD) para definir si entra dentro del grupo de PEG.

Otro aspecto que es importante y de mucha utilidad en la evaluación (y también para la contención de la angustia de los padres al ver que su niño no crece de la misma manera que los demás) es la evaluación de la talla proyectada. Veamos a que se refiere este concepto.

La **talla o altura proyectada (TP)** nos permite tener una aproximación de cual será su altura al final de su crecimiento. La misma consiste en evaluar a que percentil corresponde el punto de su talla en la curva de crecimiento y los puntos correspondientes a sus tallas anteriores (canal de crecimiento actual). Es decir, si un niño viene creciendo en el percentil 10, su talla adulta proyectada será la correspondiente al carril 10

de percentil a los 18 años (talla adulta) (ver gráfico N°1). Luego esta altura proyectada debe ser comparada con la TOG de los progenitores.<sup>12</sup>

Si el percentil de la TP está por debajo de los 8 cm. (2 DS) de la TOG, ese niño PEG presenta una baja estatura con lo que se recomienda estudiar en detalle y eventualmente considerar el tratamiento con hormona de crecimiento.

Un punto a tener en cuenta en esta evaluación es la edad ósea de estos niños. Si la misma se encuentra retrasada o acelerada para el cálculo de la talla proyectada debemos tener en cuenta el carril correspondiente a la edad ósea y no el de talla, ya que la misma está marcando el carril de crecimiento en este caso.<sup>12</sup>

De ahí la necesidad de que el pediatra y/o el endocrinólogo realicen una correcta reevaluación de los niños PEG a la edad de 2 años, ya que todos aquellos que persistan con una talla por debajo de <-2,5 SDS a los 2 años de vida o <-2.0 SDS luego de los 3 años merecen ser estudiados detalladamente por su baja estatura.<sup>13,14</sup> Y si esta persiste entre los 3-4 años se recomienda el tratamiento con HC.

En cuanto a la etiología de la baja estatura en estos pacientes intervienen factores maternos, fetales y placentarios. Y en algunos casos también pueden estar involucrados factores genéticos. Enumeremos algunos de ellos:

#### Factores maternos:

- el estado nutricional de la mujer embarazada. La desnutrición o malnutrición materna predispone el desarrollo de niños PEG. También podemos nombrar como factores maternos:
- Mujeres previamente hipertensas
- Diabetes pregestacional
- Diabetes gestacional
- El desarrollo de preeclampsia
- Hipotiroidismo
- Infecciones importantes desarrolladas durante el embarazo.
- Enfermedades crónicas no infecciosas: por ejemplo, lupus eritematoso sistémico.

#### Factores placentarios:

- Alteraciones del cordón umbilical
- Desprendimiento o hematomas placentarios
- Corioamnionitis
- Entre otros

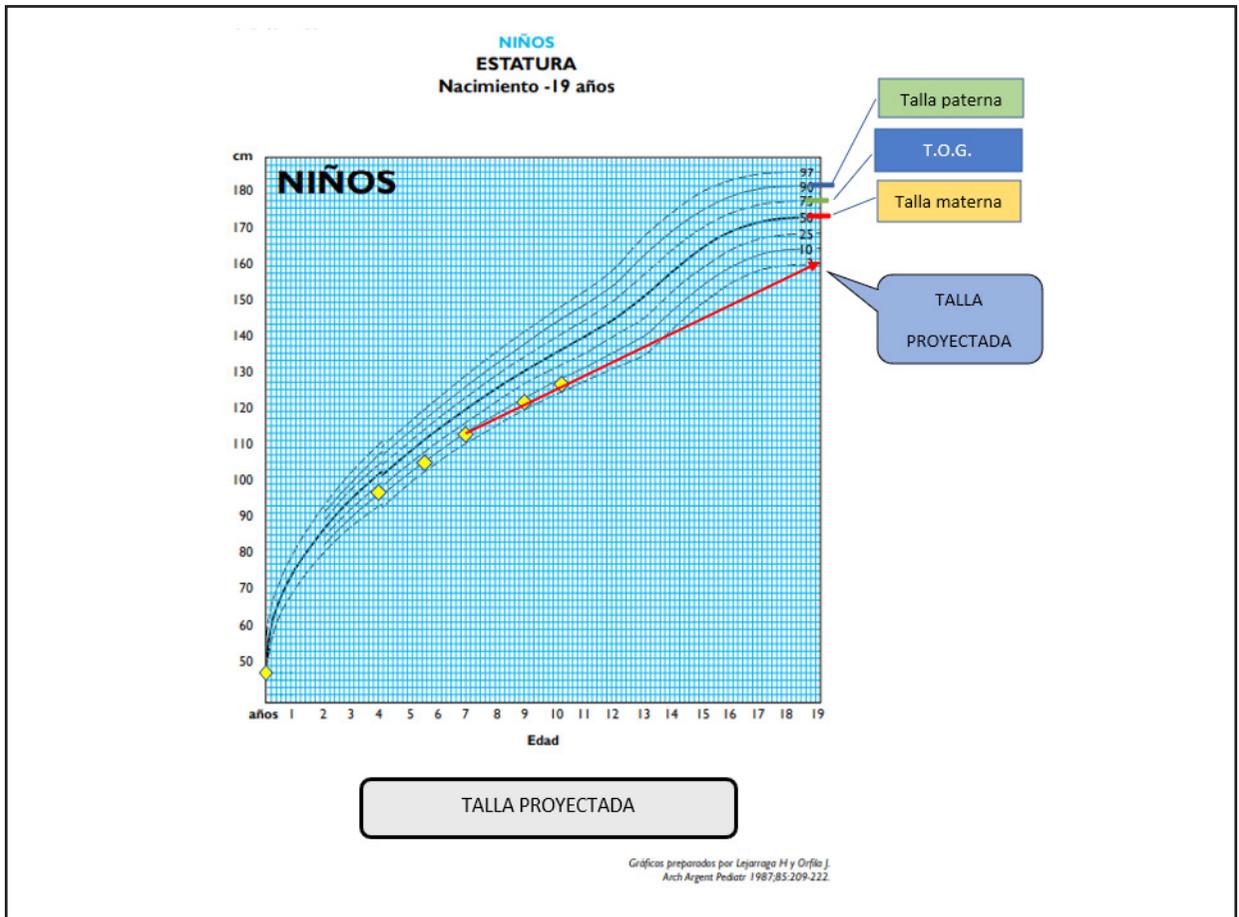


Gráfico N°1. Representación esquemática de la talla o altura proyectada.

Factores fetales:

- Malformaciones
- Síndromes genéticos
- Etc.<sup>11,13</sup>

Antes de hablar de la recomendación de tratamiento con HC en estos pacientes para la recuperación de su talla, recomiendo que nos detengamos a pensar si es solo la talla lo que se ve afectado en estos niños y lo único que mejorará con el tratamiento. Por supuesto que la respuesta es: NO.

No podemos olvidarnos de las demás consecuencias que pueden desarrollar los niños PEG de no realizar tratamiento en los que lo tienen indicado. Para ello recomiendo el seguimiento continuo de estos pacientes durante toda su infancia y adolescencia para pesquisar lo más precozmente posible a los que no realizan el catch up.

Debemos educar a los padres en lo importante que es que realicen los controles de crecimiento de forma periódica si presentan un niño/a nacido PEG, especialmente en los primeros 4 años de vida. En algunos de ellos nos puede impresionar que están recuperando su carril genético en los primeros dos años de vida pero luego experimentan una desaceleración del mismo que los lleva a continuar su crecimiento en un carril inferior al de sus progenitores y luego en la infancia no lo podrán recuperar por si solos.

Por eso es importante no quedarse con el concepto de que un niño que viene creciendo siempre en el mismo carril es que esta creciendo bien, sino que debemos correlacionarlo con el carril de su TOG para determinar si efectivamente el niño está dentro del carril genético o no. Esto es una forma práctica, rápida y del consultorio para sospechar y detectar lo más precozmente posible a niños PEG que no están realizando su catch up, y poder

intervenir en ellos sabiendo que tenemos elementos para mejorar su crecimiento y evitar consecuencias no solo relacionadas a la talla.

Se sabe que aquellos niños que no recuperan el carril genético espontáneamente se benefician con el tratamiento con hormona de crecimiento (HC). Con lo cual deben ser derivados y evaluados por el especialista todos aquellos niños PEG que presenten una persistencia de su baja talla  $<-2,5$  DE a los dos años de vida o  $<-2.0$  DE entre los 3 y 4 años para ser estudiados minuciosamente y detectar aquellos que si se beneficiarán con el tratamiento con HC.<sup>13</sup> Cabe destacar que previamente se descartaron minuciosamente otras posibles etiologías que determinaron el menor crecimiento de estos niños.

La indicación de tratamiento con hormona de crecimiento en los niños PEG debe ser lo más precozmente posible. Para EEUU y América Latina la indicación esta aprobada a partir de los 2 años de vida, para Japón se autoriza su uso a partir de los 3 años y para todo Europa después de los 4 años.<sup>13,15,16</sup>

Un par de puntos a considerar que son importantes. Por un lado si consideramos la indicación de HC teniendo en cuenta el DE de talla la indicación es variable en los diferentes países pero ronda entre los  $-2.0$  y  $-2,5$  DE; cabe destacar que para la Administración de Alimentos y medicamentos de EEUU (FDA) no se establecen criterios de SDS de talla. Por otro lado las Agencias Europeas y Japonesas para la Evaluación de Productos Médicos (EMA y PMDA respectivamente) ponen en consideración una velocidad de crecimiento menor a 0 DE, no siendo así para América Latina y EEUU.<sup>13</sup>

Es de destacar que la Agencia Europea EMA considera que debe existir además una talla  $-1$  DE de la TOG.<sup>13</sup>

La dosis inicial recomendada de tratamiento con HC en estos niños es entre  $0,033$  ( $1 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ ) a  $0,067 \text{ mg/kg/día}$ .<sup>13</sup>

Se considera que el paciente es respondedor al tratamiento cuando se observa en el primer año de tratamiento una ganancia de velocidad de talla de al menos  $0,5$  DE.<sup>17</sup> En el caso de obtener en los primeros meses una respuesta parcial de recuperación de talla se sugiere:<sup>17</sup>

- Reevaluar la adherencia al tratamiento.
- Descartar otras etiologías concomitantes.
- Dosar IGF1 para evaluar si el nivel está en el rango de normalidad para su edad.
- Evaluar reajuste de dosis.

Durante el primer año de tratamiento la velocidad de recuperación de talla es mayor en comparación con los años subsiguientes, obteniendo un mayor incremento de talla en los 2 primeros años de tratamiento respecto al resto de los años. Y tener en cuenta que con las dosis más altas (dentro del rango de dosis) la respuesta suele ser mayor.<sup>18</sup>

Los resultados del tratamiento con HC en estos niños demuestran que el tratamiento puede tener un efecto positivo no solo en la altura, sino también en la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud informada por los niños nacidos pequeños para la edad gestacional.<sup>19</sup>

Diferentes ensayos clínicos identificaron como los mayores determinantes del aumento de la talla con el tratamiento con HC en los niños PEG a: la menor edad cronológica y a la menor edad ósea al inicio del tratamiento.<sup>20</sup>

En cuanto a la seguridad, los trabajos a largo plazo demostraron una muy buena tolerancia y seguridad con el tratamiento con HC en estos pacientes.<sup>20</sup> Durante el tratamiento se observaron:

- Niveles más altos de insulina en ayunas y en la POTG, pero a los 6 meses después de la interrupción de la rhGH, las concentraciones de insulina se normalizaron.
- Los niveles de HbA1c permanecieron en rangos de normalidad durante el tratamiento con rhGH (esto independientemente de la dosis ( $0,033$  frente a  $0,067 \text{ mg / kg / semana}$ ).<sup>21</sup>
- Además, la terapia con rhGH demostró un efecto beneficioso sobre los perfiles de lípidos séricos, la composición corporal, la densidad mineral ósea y el crecimiento de la cabeza.<sup>20</sup>

Además, la terapia con HC demostró beneficios no solo en la recuperación de la talla sino también en:

- El perfil lipídico.
- La composición corporal.
- La densidad mineral ósea.
- El crecimiento del perímetro cefálico.
- La calidad de vida.

Con el correr de los años cada vez son más los trabajos que evalúan estos aspectos en relación con la hormona de crecimiento.

Hablemos ahora un poco de las consecuencias metabólicas, endocrinológicas y de recuperación de talla que se pueden presentar de no realizar tratamiento con HC en estos pacientes.

Dentro de las consecuencias endocrinológicas se recomienda en estos niños hacer un seguimiento periódico no solo de la talla sino también del desarrollo puberal. Si bien en general estos niños desarrollan la pubertad a una edad normal, un porcentaje de ellos puede hacerla más precoz (y rápidamente progresiva, siendo la edad ósea un pobre predictor del tiempo puberal en ellos), lo cual si no se detecta precozmente y de ser necesario se acompaña de tratamiento para frenar la misma esto puede determinar una menor talla final.

En relación al eje GH/IGF1 tener en cuenta que si se observa una desaceleración de la velocidad de talla pueden agregar concomitantemente una deficiencia de hormona de crecimiento.<sup>17</sup>

En relación con la función ovárica tener en cuenta que pueden presentar: alteración de los ciclos menstruales, aumento de los andrógenos ováricos y adrenales, mayor riesgo de desarrollo de quistes ováricos, menor frecuencia ovulatoria, exceso de grasa abdominal y aumento de los niveles de insulina.

En relación con el eje tiroideo en líneas generales no se observan consecuencias en este aspecto, si bien pueden presentar niveles disminuidos de T4 y algo elevados los de TSH.<sup>17</sup>

Los pacientes PEG pueden llegar a tener una leve disminución de la densidad mineral ósea, la cual se corrige con el tratamiento o en la etapa adulta (en los que no realizan el mismo) con el desarrollo puberal.

El menor perímetro de cráneo (y volumen cerebral, dada la presencia de receptores de IGF1 en el cerebro) desde el nacimiento se puede relacionar en alguno de ellos con menor desarrollo cognitivo. El aporte precoz de tratamiento con GH en los que no recuperan catch-up previene alteraciones del desarrollo cognitivo. Así lo expresa la Guía de Práctica Clínica para el seguimiento de los niños PEG de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica.

#### Conceptos finales:

- La mayoría de los niños nacidos PEG se recuperan de su deficiencia de peso y estatura.
- Sin embargo, del 10% al 15% de los niños nacidos PEG continuarán teniendo baja estatura.
- El tratamiento con GH beneficia el potencial de crecimiento en niños de baja estatura nacidos PEG.

Se debe tener en cuenta la función gonadal, especialmente durante la pubertad:

- Se debe controlar el crecimiento fetal reducido seguido de una recuperación postnatal excesiva en altura y, en particular, en peso.
- El aumento de peso excesivo se asocia con mayor frecuencia con el riesgo metabólico más adelante en la vida.
- Los niños nacidos PEG deben ser seguidos de cerca por un grupo multidisciplinario que incluya perinatólogos, pediatras, nutricionistas y endocrinólogos pediátricos, con el fin de mejorar el crecimiento, la homeostasis de la glucosa y la función gonadal.

Veamos un poco de estadística que nos hará valorizar la importancia de control adecuado y tratamiento oportuno de los niños nacidos pequeños para la edad gestacional.

Según los datos estadísticos de la República Argentina en el año 2019 se registraron 625.441 nacidos vivos en todo el país. De los cuales:

- Nacidos con muy bajo peso (<1.499 grs.) fueron 7.806 niños (1,2%)
- Nacidos con bajo peso (1.500 a 2.499 grs.) fueron 39.486 niños (6,3%)
- Total entre los nacidos con muy bajo peso y con bajo peso: 47.292 niños (7,5%)<sup>22</sup>

Con lo cual, si se estima que en promedio un 10% de los RCIU/PEG no recuperan su catch up de crecimiento para los 4 años de edad, basándonos en los datos anteriores podríamos decir que para ese año en la Argentina 4.729 niños persistieron con baja estatura.

Mi percepción es que solo un porcentaje de ellos reciben tratamiento con hormona de crecimiento. Esto lo deduzco por la actividad diaria de consultorio en la que aparecen en la consulta niños PEG cuya primera consulta es en su infancia tardía o adolescencia a los cuales las posibilidades de intervención son menores o ya no se los puede ayudar para recuperar su carril de crecimiento (o aunque se les indique tratamiento, el poco tiempo que nos queda para tratarlos no alcanza para lograr que alcancen el carril correspondiente a su TOG). Los mismos no solo terminan con una talla baja, sino también con afección psico-social como consecuencia de la misma y la posibilidad de presentar alguna o varias de las consecuencias de no tratar desarrolladas en este trabajo. También podemos observar que los padres refieren que muchas veces consultan a tiempo y plantean la inquietud y angustia que les representa a su hijo y a ellos, pero

a pesar de la insistencia muchas veces no son derivados al especialista.

### Reflexión final:

Considero que debemos trabajar más en la educación de los pediatras y médicos de atención primaria para una mejor y correcta evaluación del crecimiento

de estos niños para así lograr una derivación precoz de ellos al especialista y poder brindarles (cuando así lo requieran) la opción de tratamiento con hormona de crecimiento a una edad más precoz, al igual que a más niños nacidos PEG dado que un porcentaje de ellos no están accediendo a esta opción de tratamiento quedando mucho más bajos que su TOG.

### Referencias:

1. Chiarpello Javier. Baja estatura: algoritmo diagnóstico y terapéutico. *Rev. Med. Ros.* 84: 71-81, 2018.
2. Meiping Chen, Hui Miao, Hanting Liang, Xiaoran Ke, Hongbo Yang, et al. Clinical Characteristics of Short-Stature Patients With Collagen Gene Mutation and the Therapeutic Response to rhGH. *Front. Endocrinol.* 13:820001. doi: 10.3389/fendo.2022.820001. 2022.
3. Huang S, Chen Z, Chen R, Zhang Z, Sun J and Chen H. Analysis of risk factors and construction of a prediction model for short stature in children. *Front. Pediatr.* 10:1006011. 2022.
4. Argente J. Challenges in the management of short stature. *Horm Res Paediatr* 85:2-10, 2016.
5. Graber E, Reiter EO and Rogol AD. Human Growth and Growth Hormone: From Antiquity to the Recombinant Age to the Future. *Front. Endocrinol.* 12:709936. 2021.
6. Baron J, Säwendahl L, De Luca F y col. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat. Rev. Endocrinol* 11:735-746, 2015.
7. Vimpani GV, Vimpani AF, Pocock SJ, Farquhar JW. Differences in physical characteristics, perinatal histories, and social backgrounds between children with growth hormone deficiency and constitutional short stature. *Arch Dis Child* 56:922-28, 1981.
8. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev* 28:219-51, 2007.
9. Horikawa R, Tanaka T, Nishinaga H y col. Evaluation of growth hormone treatment efficacy in short Japanese children born small for gestational age: Five-year treatment outcome and impact on puberty. *Clin Pediatr Endocrinol* 26:63-72, 2017.
10. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond. *Endocr Rev* 28:219-251, 2007.
11. Ling L, Chen T, Zhang X-H, Pan M-H, Gong H-H, Zhang L-N, Zhao M, Chen X-Q, Cui S-D and Lu C (2022) Risk Factors for Short Stature in Children Born Small for Gestational Age at Full-Term. *Front. Pediatr.* 10:833606. 22 June 2022.
12. Erick J. Richmond, Alan D. Rogol. Diagnostic approach to children and adolescents with short stature. Up to date 2023.
13. Anita C S Hokken-Koelega, Manouk van der Steen, Margaret C S Boguszewski, Stefano Cianfarani, Jovanna Dahlgren, et al. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: Etiology and Management From Infancy to Early Adulthood. *Endocr Rev.* Jun; 44(3): 539–565. 2023.
14. R. Corripio-Collado, C. Fernandez-Ramos, I. Gonzalez-Casado, F. Moreno-Macian, J.-P. Lopez-Siguero, J.-I. Labarta-Aizpun. Delphi consensus on the diagnosis and treatment of patients with short stature in Spain: GROW-SENS study. *Journal of Endocrinological Investigation* 45:887–897. 2022
15. Boguszewski MCS, Mericq V, Bergada I, et al.. Consenso latinoamericano: niños nacidos pequeños para la edad gestacional. *Pediatra BMC*. 2011; 11 ( 1 ): 66.
16. Cardoso-Demartini AA, Boguszewski MCS, Alves CAD. Manejo posnatal del retraso del crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. *J Pediatr*; 95 ( Suplemento 1 ): 23-29. 2019.
17. P E Clayton, S Cianfarani, P Czernichow, G Johannsson, R Rapaport, A Rogol. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*, March, 92(3): 804-810. 2007.
18. Paul Saenger, Paul Czernichow, Ieuan Hughes, Edward

- O. Reiter. Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond. *Endocrine Reviews*, April, 28(2):219–251. 2007.
19. Julia Quitmann, Janika Bloemeke, neuza Silva, Monika Bullinger, Stefanie Witt, et al. Qquality of life of short-statured children born small for gestational age or idiopathic growth hormone deficiency within 1 year of growth hormone treatment. *Frontiers in Pediatrics*. April. Volume 7. Article 164. 2019. [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org).
20. Claudio Giacomozz. Genetic Screening for Growth Hormone Therapy in Children Small for Gestational Age: So Much to Consider, Still Much to Discover. *Front Endocrinol (Lausanne)*.; May 28: 12: 671361. 2021.
21. Reiko Horikawa, Toshiaki Tanaka, Hiromi Nishinaga, Yosuke Nishiba, and Susumu Yokoya: The long-term safety and effectiveness of growth hormone treatment in Japanese children with short stature born small for gestational age. *Clin Pediatr Endocrinol*.; 29(4): 159–171. 2020.
22. María Florencia Goldstein y Adriana Gorenstein, y col. Argentina unida. *Salud. Política integral para la prematurez*. Noviembre 2021.

# GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO CUYA FORMA DE PRESENTACIÓN FUE POR SIALORREA

MARCELA AGOSTINI<sup>1-2</sup>, LILIANA TRAPÉ<sup>2</sup>; HERNÁN CONDE<sup>1</sup>

1. UCA, Facultad de Ciencias de la Salud sede Rosario, Pellegrini 3314, Rosario, Argentina

2. Staff médico e Investigación Instituto CAICI, Rosario.

## Resumen

La sialorrea o ptyalismo consiste en la pérdida involuntaria y pasiva de saliva desde la boca, por aumento en la producción, por dificultad en la deglución o alteración en la misma. Entre las causas en un adulto mayor debemos considerar patologías neurológicas, fármacos y psicógena. La paciente consulta por sialorrea de doce meses de evolución, una forma de presentación atípica en un adulto mayor. Se estudia en forma interdisciplinaria y se llega al diagnóstico por hallazgo de laboratorio de gammapatía monoclonal de significado incierto. La paciente luego de tratamiento médico se decide tratamiento quirúrgico.

Presentamos el caso de una mujer de 78 años que concurre por sialorrea desde hace doce meses, banda monoclonal en inmunoglobulina en el proteinograma por electroforesis y factor antinúcleo (FAN) aumentado.

**Palabras claves:** sialorrea – paraproteinemia – tratamiento.

## Abstract

*Sialorrhea or ptyalism consists of the involuntary and passive loss of saliva from the mouth due to increased production, difficulty in swallowing or alteration in it. Among the causes in an older adult, we must consider neurological pathologies, drugs and psychogenic. The patient consulted for sialorrhea for twelve months of evolution, an atypical form of presentation in an older adult. It is studied in an interdisciplinary way and the diagnosis is reached by laboratory finding of monoclonal gammopathy of uncertain significance. The patient after medical treatment is decided surgical treatment.*

*We present the case of a 78-year-old woman who has been presenting for sialorrhea for 12 months, appears ill with the presence of increased VES, monoclonal bands in immunoglobulin in the proteinogram and increase FAN*

**Keywords:** sialorrhea – paraproteinemias – treatment.

**Introducción**

La sialorrea o ptialismo consiste en la pérdida involuntaria y pasiva de saliva desde la boca por aumento en la producción, por dificultad en la deglución o alteración en la misma.

Resulta ser un síntoma incapacitante para muchos pacientes, ya que el babeo continuo puede ser causa de rechazo social, pena o falta de afecto. A su vez predispone a neumonía por broncoaspiración, a escoriaciones y a infecciones por *Cándida Albicans* y *Staphylococcus Aureus*.<sup>1</sup>

Dentro de las causas debemos considerar en un paciente adulto mayor principalmente patologías neurológicas y fármacos. Dentro de las causas neurológicas: Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis facial y apoplejías.

En relación a fármacos los antipsicóticos, particularmente la clozapina y los agonistas directos e indirectos para tratar la demencia por Alzheimer y miastenia gravis. La intoxicación por metales pesados como yodo, mercurio y talio dentro de las causas exógenas y endógenas uremia. También debemos descartar hipertiroidismo, pseudo hiperparatiroidismo como causas endocrinológicas. En relación al aparato digestivo descartar espasmos esofágicos, úlceras gástricas o duodenales, parásitos como *Helminthos* a nivel intestinal y a nivel psicológico.<sup>2</sup>

El tratamiento de esta sintomatología consiste en anticolinérgicos, ejercicios motores, toxina botulínica y quirúrgico.

**Caso Clínico**

Nuestro caso es una mujer de 78 años que consulta por sialorrea de 12 meses de evolución, blanquecina, espesa y dolor en la comisura labial izquierda, no irradiado, intenso, se exacerba por la noche, con los alimentos y bebidas o infusiones calientes y no cede con analgésicos ni frío. De comienzo brusco, sin episodios previos, sin diagnóstico ni tratamiento efectivo. Se recolectaron los datos de la historia clínica, en marzo de 2022.

En este trabajo se respetaron los principios de la Declaración de Helsinki.

Antecedentes de hipertensión arterial, diverticulosis, colon irritable, osteopenia y carcinoma basocelular extirpado en cara en el año 2019. Niega consumo de tabaco, alcohol o drogas. En tratamiento con lecardipina, alprazolam y trimebutina. Su esposo se encuentra postrado desde hace 6 años por secuelas de accidente cerebro vascular isquémico.

Al examen físico: se encuentra lúcida, impresionada enferma, concurre con toalla o babero para evitar mojar su ropa. Signos vitales: tensión arterial (TA): 145/90 mmHg, frecuencia cardíaca (FC): 88 latidos por minuto (lpm), FR: 17, afebril, Saturación O<sup>2</sup>: 99%. Presenta conjuntivas pálidas, labios húmedos, comisura labial disminuida de tamaño candidiasis en lengua, soplo sistólico de insuficiencia mitral 2/6. Resto sin alteraciones. (Fig. 1) – (Fig-2).

En el laboratorio presenta: velocidad de eritrosedimentación (VES) resto sin alteraciones. Proteinograma



**Figura 1.** comisura labial reducida de tamaño. Fuente elaboración propia.



**Figura 2.** candidiasis en lengua en la parte posterior. Fuente elaboración propia.

por electroforesis se observa banda monoclonal en gammaglobulinas. Laboratorio inmunológico: FAN positivo 1/200, patrón moteado fino. Negativo para anticoagulante lúpico, Anti SCL-70, anticentrómero. Serologías para virus hepatitis B y C (HBV, HCV) negativas, virus de Inmunodeficiencia Adquirido (VIH) negativo. Se pide orina de 24 horas y se descarta la presencia de proteínas. Ante el resultado del proteinograma por electroforesis, se descarta mieloma múltiple, Sjögren y Macroglobulinemia de Waldenström.

En relación a los métodos complementarios la radiografía de tórax, ecografía abdominal y ecocardiograma fueron normales. Densitometría T-Socre: en columna lumbar: (-1.9 osteopenia) y en cadera: (-2,7 osteoporosis).

Se realizaron dos escalas de valoración clínica: la primera el cuestionario de gravedad del babeo mediante la escala de Thomas-Stonell y Greenberg y el segundo cuestionario de repercusión sobre calidad de vida mediante la escala de impacto de babeo Thomas-Stonell y Greenberg: frecuencia 4 (constantemente) e intensidad, 4 intenso (el babeo se extiende hasta mojar la ropa). Escala Drooling Rating fue completada por la paciente con puntaje de 12.

Se inicia tratamiento no farmacológico, iniciando entrenamiento motor, con kinesiólogo trabajando la musculatura facial, enfatizando en la boca, 2 veces por semana, el cual redujo en un 30%, sumado a medidas higiénico-dietéticas. Se inicia tratamiento con anticolinérgicos sintéticos, homatropina 4mg, 4 veces al día, presentando a los 5 días, con una mejoría del 50%, presentando como efectos adversos constipación y visión borrosa. La paciente fue tratada por un equipo multidisciplinario, donde se desaconseja iniciar con toxina botulínica y se deriva a cirugía para evaluar tratamiento quirúrgico. Se deriva a la paciente a salud mental y comienza con 1 sesión semanal con psicología y con psiquiatra. Es evaluada con escala de Hamilton y decide iniciar tratamiento con escitalopram 10mg diarios. Se realizan nuevamente la escala de valoración de Thomas-Stonell y Greenberg: en relación a severidad 2 leve (labios húmedos) y a frecuencia 3 frecuentemente escurrimiento. La escala de babeo de 12 puntos bajó a 10 puntos. Por tal motivo se decide como tratamiento la intervención quirúrgica.

## Discusión

La presencia de sialorrea es muy frecuente en niños con patologías neurológicas o en adultos con Parkinson,

tumores cerebrales, o apoplejías. Sin embargo, estamos frente a un caso donde un adulto mayor presenta esta sintomatología sin antecedentes de comorbilidades neurológicas ni enfermedades autoinmunes y sin exposición a fármacos o tóxicos.

En el laboratorio se halló la presencia de FAN, positivo a predominio moteado fino requiriendo realizar el diagnóstico diferencial con las siguientes patologías: lupus eritematoso sistémico (LES), hepatitis autoinmune, Sjögren, esclerodermia y polimiositis. La prevalencia de patrón moteado fino fue el más hallado. La frecuencia aumentó con la edad y el sexo femenino en personas aparénteme sana.<sup>3</sup>

Además, la paciente presenta en el proteinograma por electroforesis una banda monoclonal de gammaglobulinas<sup>4</sup>, siendo la patología más prevalente la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). En el estudio fue más frecuente en mujeres y el rango etario fue de 34 a 89 años.<sup>2</sup> Nuestro caso comparte género y edad con lo descrito en el trabajo.

El tratamiento del paciente con sialorrea debe ser escalonado, iniciando por lo menos invasivo. El entrenamiento motor oral es el que brinda los mejores resultados pudiendo disminuir la sialorrea entre un 80 a 90%, por cuanto debería ser el de manejo inicial. Luego sigue el tratamiento farmacológico de igual manera escalonado y la cirugía debe ser considerada como el último escalón del tratamiento.<sup>1-6</sup> En nuestro caso, iniciamos con tratamiento no farmacológico en primera instancia, sin mejoría y luego se decide el comienzo con fármacos.

El tratamiento con toxina botulínica no se llevó a cabo en esta paciente, fue desaconsejado. Se realiza en pacientes con diagnóstico de patologías neurológicas como lo detalla la literatura, con efectivos resultados.<sup>7</sup>

## Conclusiones

La presencia de sialorrea en un adulto mayor sin antecedentes de patologías neurológicas, consumo de fármacos, trastornos digestivos o endócrinos es un hallazgo muy poco frecuente en la consulta ambulatoria. El interrogatorio y el examen físico exhaustivo continúan siendo el pilar fundamental para el diagnóstico y ulterior tratamiento. En este caso, la presencia en el proteinograma por electroforesis de una banda monoclonal resultó un desafío aún mayor.

**Conflicto de intereses:** ninguno para declarar.

**Bibliografía**

1. Cisneros-Lesser JC, Sabas Hernández-Palestina M. Tratamiento del paciente con sialorrea. Revisión Sistemática. *Inv en Disc.*;6(1):17-24. 2017.
2. Meningaud JP, Pitak-Arnop P, Chikhani L, Bertrand JC. Drooling of saliva: a review of the etiology and management options. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 101(1):48-57. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.08.018. 2006.
3. Fabián, C. B. L. R., & Fernández, V. S. L. Prevalencia de anticuerpos antinucleares en personas aparentemente sanas. Lima-Perú. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 64(1), 8-13. 2017.
4. Boban, María José, de Elías, Rafael, Kiener, Oscar, Kiener, Gisel, Jarmi, Valeria, & Barzón, Silvia. Evaluación de la zona gamma del proteinograma por electroforesis: correspondencia clínico-patológica. *ABCL*, 51(2), 213-220. 2017.
5. Arteaga, D. A. V., Fernández-Aballí, L. S., Mera, J. Z., & Álvarez, I. H. Electroforesis de proteínas séricas asociadas a disproteinemias en pacientes ecuatorianos. *QbaliKay*: 5(1), 8-20. 2021.
6. Pelier, B. Y. N., Gracia, J. M. V., Negrín, D. O., Castillo, M. M. H., & Lastre, A. B. Empleo de Kinesiotaping como tratamiento de la sialorrea en pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Medimay*, 26(1), 88-98. 2019.
7. García, I. C. P., Fandiño, L. H. J., & Ojalora, A. Toxina botulínica aplicada bajo guía ecográfica en el tratamiento de la sialorrea: reporte de dos casos. *Univ Med*, 57(2), 264-272. 2016.

# **HYPERREACTIO LUTEINALIS: PRESENTACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA DE DOS CASOS**

PELLEGGI JULIA<sup>1</sup>, SARANCONE SANDRA ISABEL<sup>2</sup>, NOCITO ANA LÍA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médica

<sup>2</sup> Médica patóloga. Jefa del Servicio de Patología, Laboratorio Quantum. Clínica de Diagnóstico por Imágenes. Rosario.

<sup>3</sup> Médica patóloga. Ex Prof titular Cátedra de Anatomía y Fisiología Patológicas. Facultad de Ciencias Médicas. Rosario. Responsable del Grupo de Estudio del Ovario. GEO.

## **Resumen**

La *Hyperreactio luteinalis* (HL) es una patología caracterizada por un agrandamiento ovárico bilateral, quístico, de grado moderado a intenso debido a la presencia de múltiples quistes teco-luteínicos y se asocia habitualmente a mola hidatidiforme o corioncarcinoma. Se describen casos relacionados con la administración de inductores de la ovulación como el citrato de clomifeno o gonadotropinas hipofisarias, con hidrops fetal, incompatibilidad Rh y embarazos múltiples. Finalmente existen aisladas publicaciones bien documentadas de pacientes embarazadas sin enfermedad trofoblástica o estimulación ovárica.

Característicamente los ovarios se encuentran masivamente reemplazados por formaciones quísticas de paredes de grosor variable y alcanzan un diámetro mayor que oscila entre 8 a 26 cm.

Se presentan dos casos de HL, uno de ellos asociado a mola hidatidiforme y otro a un embarazo tubario no complicado. Es importante el reconocimiento de esta entidad a fin de evitar ooforectomías innecesarias teniendo en cuenta que la involución post parto / aborto es la evolución habitual.

**Palabras clave:** hiperreactio luteinalis, embarazo, estimulación ovárica, mola.

## **Abstract**

*Hyperreactio luteinalis is a rare condition characterized by a bilateral cystic ovarian enlargement due to the presence of multiple theca lutein cyst. It is usually associated with hydatidiform mole or chorioncarcinoma, although cases related to the administration of ovulation inducers as clomiphene citrate and pituitary gonadotropins have also been described. They have also been described in association with hydrops fetalis, Rh incompatibility and multiples pregnancies. Finally there are isolated well documented publications of pregnant patients without trophoblastic disease or ovarian stimulation.*

*This entity often causes massive bilateral ovarian enlargement with the presence of multiple cyst with a size that varies between 8 to 26 cm.*

*Two cases of HL are presented, one of them associated with a hydatidiform mole and the other with an uncomplicated tubal pregnancy. It is important to recognize this entity in order to avoid necessary oophorectomies, taking into account that postpartum involution or abortion is the usual evolution.*

**Key words:** hiperreactio luteinalis, pregnancy, ovarian stimulation, mole.

### Presentación clínica

Caso 1: paciente de 36 años, que cursaba 20 semanas de gestación y síntomas interpretados como pre eclampsia. Se realizó dosaje de fracción sub beta de gonadotropina coriónica cuyo valor fue de 790.000 miliunidades internacionales/ml y una ecografía que mostró ovarios aumentados de tamaño y placenta engrosada con aspecto quístico e imágenes hipoecoicas de 20 a 50 mm. La paciente fue sometida a una intervención quirúrgica y se realizó anexectomía bilateral e hysterectomía. Se extrajo además un feto muerto de sexo femenino.

Caso 2: paciente de 27 años que consultó por dolor en fosa ilíaca derecha. Una ecografía de control mostró una lesión a nivel de la ampolla tubaria homolateral y agrandamiento ovárico bilateral. Se realizó salpinguectomía derecha y ooforectomía bilateral.

### Resultados

Hallazgos macroscópicos.

Caso 1: el ovario izquierdo de 9 cm de diámetro mayor se encontraba transformado en una cavidad multiquística de contenido citrino. El ovario derecho de 8 cm de diámetro mayor presentaba una morfología similar al órgano contralateral (Fig. 1). La pieza de hysterectomía presentó como dato relevante un disco placentario de aspecto esponjoso en el que resaltaba la presencia de múltiples vesículas de hasta 1,5 cm de diámetro

(Fig. 2). El feto de sexo femenino no presentaba lesiones macroscópicas.

Caso 2: el ovario derecho e izquierdo se hallaban reemplazados por quistes multiloculados de 4 y 5 cm respectivamente. La trompa derecha presentaba a nivel de la ampolla una dilatación que al corte mostraba un tejido esponjoso de tinte rojizo.



Figura 2. Histerectomía con embarazo molar. Caso 1.

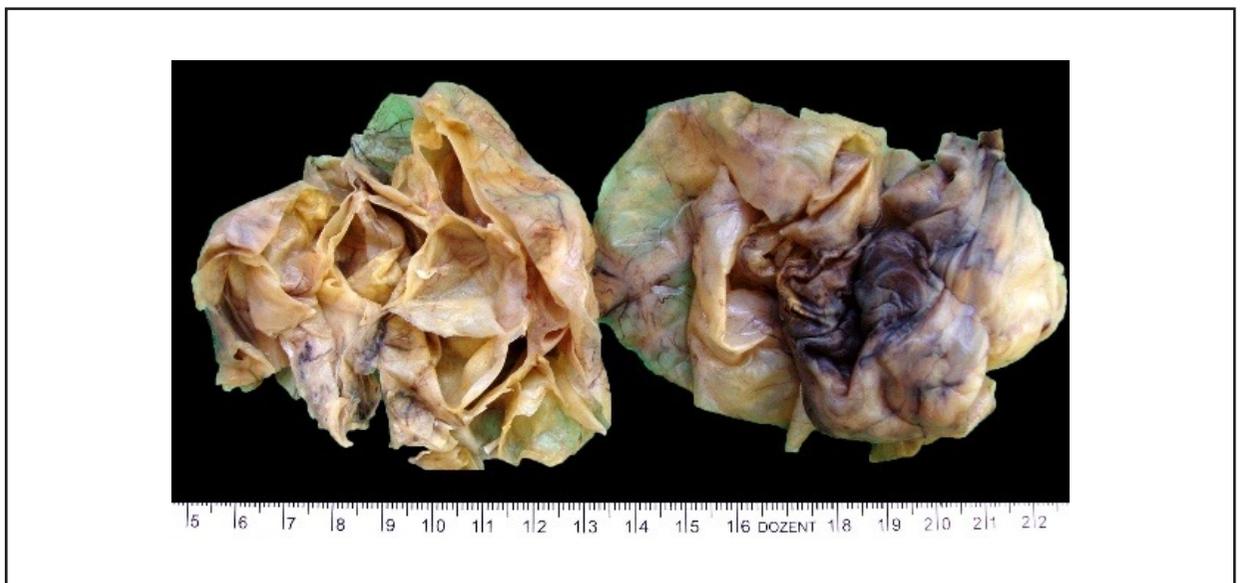


Figura 1. Pieza de ooforectomía bilateral. Caso 1.

Hallazgos microscópicos.

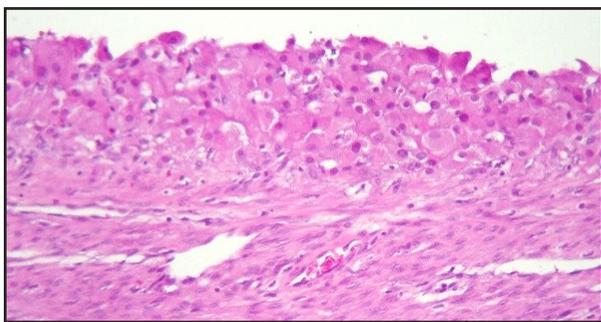
Ambas piezas de ooforectomía presentaban un aspecto similar. Este consistía en la presencia de folículos revestidos por células con marcada luteinización, caracterizadas por sus amplios citoplasmas eosinofílicos y núcleos redondos que asentaban en un estroma francamente edematoso (Fig. 3). Focalmente se observaba hileras de células de la granulosa revistiendo las estructuras foliculares. No se visualizó parénquima ovárico remanente. El útero correspondiente al caso 1 mostraba vellosidades con morfología adecuada a la edad gestacional y otras con marcado edema y leve proliferación polar del trofoblasto. Las membranas amnio coriales no exhibían lesiones. El feto de sexo femenino evidenciaba leve autólisis visceral. La trompa derecha (Caso 2) presentaba vellosidades coriales sin alteraciones y áreas de hemorragia aguda.

En ambos casos el diagnóstico fue de HL, en uno de ellos asociado a mola hidatidiforme y en el otro a embarazo ectópico no complicado.

### Conclusiones

Ante la detección de lesiones quísticas a nivel ovárico en una paciente embarazada son tres las entidades que por frecuencia deben ser tenidas en cuenta como diagnóstico diferencial: quiste del cuerpo lúteo, quiste folicular gigante luteneizado del embarazo o puerperio e HL.<sup>1-3</sup> Las dos primeras habitualmente unilaterales y la última siempre bilateral. Obviamente existen otras patologías a tener en cuenta tales como el tumor de células de la granulosa quístico (unilateral) o los cistadenomas serosos o mucinosos.

La primera descripción de HL fue realizada por Marchand en 1898. En ella se describió que la mola y el



**Figura 3.** Microscopía. H&E 200 X. Pared de quiste teco luteínico.

corioncarinoma se encontraban a menudo asociados a la presencia de múltiples quistes luteínicos: “*hiperrreactio luteinalis polycystica*”.<sup>4</sup> A través de los años la entidad fue reconocida por un importante número de autores y nuevas publicaciones cobraron importancia. Las mismas incluían sólo uno o dos casos lo cual revelaba la infrecuencia de la entidad<sup>5</sup> Fue Watkins et al quienes reportaron el mayor número de pacientes y efectuaron una detallada y minuciosa descripción macro y microscópica de la HL.<sup>2</sup>

Si bien la etiología de esta afección no está del todo comprendida se postula que se relaciona con una hiperestimulación ovárica secundaria a un exceso de hCG o a una exagerada respuesta materna a niveles normales de hCG.<sup>6</sup>

En las primeras descripciones la HL se hallaba casi exclusivamente asociada a mola o corioncarinoma por lo que la elevación de los niveles de hCG era comprensible. Ejemplos posteriores demostraron que la entidad ocurría independientemente de la existencia de una enfermedad trofoblástica.<sup>6</sup> Los niveles elevados de hCG también se ha comprobado que pueden estar relacionados con una placenta de alto peso. Este concepto se encuentra corroborado en base a que la HL se relaciona en un número importante de casos con placentas de alto peso y diagnóstico de hidrops fetal por incompatibilidad Rh, diabetes gestacional y embarazos múltiples.<sup>7-9</sup>

Finalmente cabe remarcar que puede darse en pacientes con embarazo único con niveles normales de hCG.<sup>10</sup> Esto podría estar indicando que existe una respuesta materna exagerada a los niveles fisiológicos de hCG.

Las alteraciones fetales asociadas a la HL son variadas y entre ellas se mencionan: higroma quístico, retardo del crecimiento, parto prematuro, virilización e hidrops fetal por incompatibilidad Rh.<sup>11</sup>

El conocimiento de esta entidad, la naturaleza benigna de la misma, sus manifestaciones clínico patológicas y su resolución post parto son las bases que permiten adoptar una conducta conservadora a fin de evitar la realización de tratamientos agresivos e irreversibles que comprometan la futura fertilidad de las pacientes. La educación continua y el reconocimiento de esta patología son elementos de vital importancia.

**Bibliografía**

1. De Lima M, Campos Silva A, Gosenheimer C, Aliperti Ferreira D et al. Hyperreactio luteinalis asociada á mola hidatiforme completa em adolescente primagrávida. *J Bras Ginec* 108: 291-3,1998
2. Watkins J, Lebok P, Young R. Hyperreactio luteinalis (Multiple Luteinized Follicle Cyst): A Report of 10 Cases. *Int J Gynecol Pathol* 00:1-8,2020
3. Albvukerk J, Berlin M. Unilateral lutein cyst in pregnancy. *New York State Journal of Medicine* 76:259-261,1976
4. Novak E, Koff A. The ovarian and pituitary changes associated with hydatidiform mole and choriophthelioma. *Am J Obstet and Gynecol* 20:481-99,1930
5. Barclay D, Leverich E, Kemmerly J. Hyperreactio luteinalis: postpartum persistence. *Am J Obstet Gynecol* 105:642-4,1969
6. Bradshaw K, Santos-Ramos R, Rawlins S. Endocrine studies in a pregnancy complicated by ovarian theca lutein cysts and hyperreactio luteinalis. *Obstet Gynecol* 67(suppl):66S-9S,1986
7. Burger K. Bilateral ovarian lutein cysts associated with hydrops of fetus and placenta. *Int Congr Voor Verlos en Gynaecol* 2:440-4,1938
8. Sherer M, Dalloul M, Khoury-Collado F. Hyperreactio luteinalis presenting with marked hyperglycemia and bilateral multicystic adnexal masses at 21 weeks gestation. *Am J Perinatol* 2006; 23:85-8, 2006
9. Judd H, Benirschke K, De Vane G. Maternal virilization developing during a twin pregnancy demonstration of excess ovarian androgen production associated with theca lutein cysts. *N Engl J Med* 288:118-22, 1973
10. Malinoswky A, Sen J, Sermer M. Hyperreactio Luteinalis: Maternal and Fetal Effects. *J Obstet Gynaecol Can* 37:715-723,2015
11. Ghassa A, Adwan D, Safadi M. Hyperreactio luteinalis associated with fetal hyperandrogenism and cystic hygroma. *Clin Case Rep* 8:1-5, 2022

## FANTASÍAS CON EL CELLO. Una leyenda tan endiablada como imaginaria

-¡Lo que se dice aprehendido *in fraganti!*  
-¡Hola, cómo le va... hace un buen rato que no tenía noticias tuyas!  
-Por este lado le diría que admisiblemente bien, por el suyo espero que no se haya vuelto un apóstata a juzgar por lo que estoy viendo.  
-Si fuera más explícito hasta quizás llegaría a entender lo que se trae entre dientes.  
-No es de buen Cello andar hurgando en partituras para otras cuerdas.  
-¡*Caro Signore!*, los caprichos para violín que Paganini compuso en 1819 suscitan la atención de cualquier amante de la buena música.  
-Me quedo más tranquilo entonces, apreciar lo realmente valioso es siempre reconfortante... ¡pero no se me vaya a correr de bando eh!  
-Haya paz. Ocurre que la mayoría de sus composiciones para violín, exigen un alto nivel de habilidad que desespera a cualquier solista incluso los grandes maestros. Me resulta desafiante imaginar cómo lo resuelven cada uno de ellos.  
-Tengo entendido que Niccolò fue también un consumado guitarrista.  
-Así es fíjese Ud. que dejó unas 140 pequeñas piezas para guitarra solista, y 9 cuartetos a los cuales se suman otros instrumentos de cuerda.  
-Algunos sostienen que su técnica de ejecución del violín se habría perfeccionado aún más de haber vivido más tiempo.  
-Difícil saberlo, de todos modos su muerte no fue prematura.  
-Tenía 57 años y si pensamos que la esperanza de vida en el primer cuarto del siglo XIX era de unos 45 años convengamos que su existencia se prolongó bastante, aunque estuvo marcada por un sufrimiento crónico desde su más tierna infancia.  
-Que no debe haber sido limitante; era capaz de reaccionar hasta lo increíble como si las dificultades no existieran.  
-Así es, y de ahí la traqueteada historia de su pacto con el diablo.

-Uh sí, eso lo he escuchado hasta el cansancio.  
-Entre nos, podría existir una explicación bien terrenal de la extraordinaria e inimitable destreza de Paganini para con el violín.  
-¡*Desembuchez s'il-vous-plait!*  
-Es muy probable que haya padecido el síndrome de Marfan, dada su figura alta, el rostro demacrado y, sobre todo, sus dedos extremadamente articulados e hiperextensibles.  
-¿Qué cornos vendría a ser eso?  
-Vamos de a poco. El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria poco frecuente, descrita por primera vez en 1896 por el pediatra francés Antoine Marfan.  
-¿Y la anécdota?  
-Se trata de alteración genética que produce una fragilidad en los tejidos de sostén del cuerpo.  
-¿Cómo se dan cuenta?  
-La persona se caracteriza por presentar extremidades largas y delgadas, tanto los pies como las manos, con los típicos dedos en araña, además de anomalías en los dientes, tórax en embudo, y desviaciones de la columna vertebral.  
-No parecería tan grave.  
-A veces también se suelen observar trastornos oculares y cardiovasculares, especialmente la arteria aorta.  
-Dejémoslo así.  
-*Fiat voluntas tua.*  
-Ahora que lo dice recuerdo haber oído reseñas donde se hacía mención de un rostro alargado, nariz prominente, ojos de águila y cabello rizado que caía hasta los hombros, ocultando un cuello extremadamente delgado.  
-Para la veta musical lo que realmente resultaba notable era la extensibilidad de los ligamentos capsulares del hombro, y la flacidez de la unión del antebrazo y la mano. Lo cual facilitaba sus posibilidades de ejecución gracias a la flexibilidad de estas articulaciones.  
-Digamos que el señor tenía una suerte de plusvalía.  
-Por cierto y le brindo un detalle adicional. En función de un molde plástico elaborado a partir de otro

original confeccionado en bronce tomado poco después de la muerte de Paganini, la palma de su mano era relativamente pequeña pero con dedos bien largos.

-Y todo por este mentado Marfan.

-Pudiera ser que sí.

-¡No me cambie la bocha!

-Ocurre que hace algunos años, un descendiente de Paganini del siglo pasado murió sorprendentemente a causa de una rotura de aorta, y se sospechaba que podría haber padecido el citado síndrome.

-¿Y?

-A raíz de ello sus dos hijos Andrea y Stefano Paganini se sometieron a un análisis de material genético pero los estudios no aportaron evidencia en favor de dicho padecimiento.

-¿En qué quedamos *caro Signore*?

-Estamos hablando de muchas generaciones posteriores, unos 150 años después. Ergo, no se pueden sacar conclusiones firmes respecto de si Niccolò llegó a padecerlo, o no.

-Muchos casamientos de por medio.

-Exacto. Sea como fuere convengamos que si Paganini hubiese tenido en realidad esta enfermedad, ni siquiera hoy se lo podría ofrecer un tratamiento efectivo.

-Pero de conocerse este hecho la leyenda diabólica habría abrigado menos adeptos.

-Indudablemente... De lo que estamos un poco más seguros es sobre la serie de enfermedades infecciosas que también llamaron a su puerta.

-¡Pobre tipo!

-Arrancamos con la infancia durante la cual habría padecido una encefalitis sarampionosa que afortunadamente no repercutió sobre su capacidad física e intelectual.

-Sin lugar a duda. ¿Pero usted se refirió a una tanda?

-Al menos otras dos muy frecuentes por esos años, tuberculosis y sífilis.

-Pergolesi murió de tuberculosis.

-Pero no habría sido el caso de Paganini.

-¿Por qué?

-Su hijo Aquiles, se mantuvo siempre sano a pesar de permanecer constantemente junto a su padre; lo cual alejaría la posibilidad de una tuberculosis.

-No termino de entender.

-La enfermedad se adquiere fundamentalmente a través del aire que ingresa a los pulmones y si uno comparte el mismo ambiente durante mucho tiempo la probabilidad de enfermar es alta.

-Ahora sí.

-Para otros historiadores los padecimientos crónicos de la garganta y de sus huesos eran indicios de su condición sifilítica.

-La misma enfermedad que tuvo Schumann sobre la cual hemos conversado tiempo atrás.

-Exactamente. La designación de sífilis se originó de un antiguo mito sobre un pastor llamado Sífilus según el relato de Girolamo Fracasioro de 1530.

-También me retumba el término de lúes.

-Buena memoria, la palabra proviene del latín y significa plaga o calamidad.

-Me parece que en aquel momento también hizo mención de una enfermedad venérea.

-Puede que sí, aquí partimos de *veneris* que a su vez deriva de Venus, la diosa del amor.

-Me imagino cuál era su forma de contagio.

-Cosas de humanos.

-¿Y cuán seguros están de que tuvo esta enfermedad?

-La evidencia es más bien indirecta.

-En Castellano por favor...

-Los hallazgos a partir de muestras de cabello del compositor prueban que fue tratado con mercurio, pero resta resolver si el diagnóstico de sífilis se realizó correctamente.

-Me queda más claro.

-El propio Paganini supo quejarse después de un tratamiento con mercurio efectuado por su médico, "como si hubiera comprado mi cuerpo para experimentar con él".

-No son sencillos ustedes.

-Lamentablemente con esa animosa cuota de curiosidad nos hemos llevado muchas cosas por delante.

-Ojalá llegue a ser una historia de tiempos idos.

-Un dato a favor es que hoy existe mayor conciencia del sujeto enfermo que por sobre todas las cosas es persona.

-Bravo. ¿Pero querría saber un poco más sobre la cabellera del maestro?

-Primero de todo debo aclararle que por aquellos tiempos existía la costumbre de regalar un mechón de pelos.

-*Per tutti i Santi!* ¿Paganini supo hacer estas cosas?

-Al parecer le habría obsequiado algo por el estilo a Lady Chatterton. Tenga presente que en el siglo XIX el cabello proporcionado era un signo de amistad o de amor romántico.

-¿Paganini y la dama?

-Para mi gusto se trató de lo primero. Eliza Davenport Latham, estaba por convertirse en la esposa del, en ese momento, más conocido y famoso arpista inglés John Balsir Chatterton.

-Mejor así.

-Niccolò debe haberla conocido en su gira de conciertos de 1831/32, en los cuales visitó Londres, Escocia e Irlanda.

-¿Y también allí identificaron ese brebaje?

-Los análisis evidenciaron el depósito de metales pesados, lo que sugiere una terapia con mercurio.

-¿Cómo fue que consiguieron obtener dichos cabellos?

-Esa es otra historia.

-¿A los Cellos también nos interesan los chismes!

-El alma generosa fue un virtuoso del violín y experto en Paganini, Joseph Gold de Piedmont, quien, tuvo la amabilidad de proporcionar tal material para las investigaciones.

-¿Todo bien pero de qué modo llegaron a las manos de este señor?

-Los compró.

-Estoy al borde de un soponcio.

-Tranquilo que fue todo legal. En 2009, Schubertiade Music & Arts, subastó en Estados Unidos un mechón de cabello, que habría pertenecido a Paganini.

-¡Patrañas!

-Diría que no, el espécimen estaba contenido en una caja cerrada con llave junto con una inscripción autógrafa del gran virtuoso que decía: "A la Señora Chatterton con los elogios de Niccolò Paganini".

-¿Podemos aceptar entonces el tema de la sífilis?

Asumamos que sí.

-¿Y ese fue el motivo de su muerte?

-La historia se vuelve a enredar. Durante sus últimos años de vida, estuvo asediado por fuertes dolores.

-Adiós a los conciertos.

-Totalmente, encima se le sumó una severa afonía que casi le impedía hablar, lo cual abona la teoría de una tuberculosis agregada.

-Cuanto sufrimiento.

-Se comunicaba con los demás a través de su hijo Achille, quien hacía grandes esfuerzos por oír y entender lo que su padre intentaba decirle.

-Menos mal que contaba con el muchacho.

-Que lo CUIDÓ en el sentido más excelso de la palabra.

-¿Algún tratamiento?

-Las terapias efectivas arribarían un siglo después.

-¡Uf!

-Un año antes de su muerte fue examinado por un prestigioso especialista de la Universidad de Montpellier quien hizo mención de una excesiva excitación nerviosa, compromiso lumbar de la médula espinal y lesiones en el paladar.

-¿Sífilis o tuberculosis?

-El médico se habría inclinado más por lo primero. Lo cierto es que al año siguiente, concretamente el 27 de mayo de 1840, Paganini sufre un intenso ataque de tos cuando se disponía a sentarse a la mesa para comer y fallece.

-Como nuestra Violeta de la Traviata.

-El dato que otorgaría algún sustento sobre el padecimiento de ambas enfermedades.

-¿Falleció en París?

-No, en Niza donde se había trasladado en busca de un clima benigno que le brindara alguna mejoría.

-*Requiem aeternam dona eis, Domine.*

-Rotundo NO.

-¿Cómo qué no?

-Lo que sigue es una historia tan triste como espeluznante.

-¿De una negrura infinita?

-Verá usted. En su lecho de muerte Paganini fue visitado por el canónigo Caffarelli, en representación del obispo de Niza monseñor Galvano.

-Para confesarlo y administrar los últimos sacramentos, me imagino.

-Exactamente, sin embargo el trámite se complicó.

-¿Por?

-El primer intento se frustró puesto que el músico estaba agobiado por intensos dolores. En tanto que para la segunda ocasión Paganini se hallaba fuertemente sedado a raíz de tales malestares.

-Muy entendible.

-Caffarelli pudo incluso entrar en el dormitorio y así comprobar este hecho.

-¿Volvió al ataque?

-Hubo un posterior encuentro puesto que el maestro había aceptado confesarse. El tema es que al estar prácticamente impedido de hablar pide hacerlo por escrito, para lo cual se requería una pizarra.

-Su dificultad era extrema entonces.

-Por cierto, pero cuando el confesor acude finalmente con el adminículo, Paganini había muerto.

-¡Sapos y culebras!

-Tal vez enfadado por su fracaso, Caffarelli cargó las tintas en su informe, sumado a que en el domicilio el violinista no había imágenes religiosas, solo cuadros poco cristianos por así decirlo. Por otro lado, Paganini nunca había efectuado donaciones jugosas a la Iglesia.

-Ensañarse con el muerto suena muy mal.

-Totalmente.

-Pero eso no lo convertía en un renegado.

-Si bien Niccolò fue poco dado a la religión tampoco era su enemigo. En su testamento solicitaba un funeral sencillo aunque sí pidió que se celebraran muchas misas por su alma en la iglesia de los Capuchinos.

-Refuerza mi teoría.

-Pato o gallareta el obispo de Niza entendió que no podía ser enterrado en tierra sagrada. Su vida no encajaba con la de un buen hijo de la Iglesia, habría rechazado los últimos sacramentos y, además, el mito de su pacto mefistofélico.

-Digamos que uniendo la leyenda de su condición demoníaca y su gambeteada a la Extremaunción, vio la ocasión de mostrar al pueblo como se trata a un réprobo, fogueando así el temor ante cualquier heterodoxia y signo de rebeldía.

-Otros dicen que los eclesiásticos también se sentían importunados porque no estaban incluidos como beneficiarios en su testamento.

-¿Y cómo siguió el melodrama?

-Sin posibilidad de acceder al cementerio el cadáver de Paganini fue embalsamado y habría permanecido un par de meses en su lecho de muerte.

-¡Qué lamentable!

-Mientras se intentaba que el obispo cambase de opinión, uno de sus amigos el conde de Cessole traslada el féretro a un establecimiento de su propiedad en las afueras de Niza.

-Un alma piadosa por lo menos.

-Pero al llegar el tiempo de las mieses el féretro se habla de un trasladado a su casa y luego al lazareto de Villafranca.

-¿Qué vendría a ser un lazareto?

-Un leproario, vale decir institución donde eran alojados/depositados los enfermos de Lepra.

-Bien.

-Lamentablemente el director del lazareto se sentía muy incómodo con la situación y pidió que el cuerpo fuese reubicado en otro lugar lo antes posible.

-¡Un verdadero condenado!

-Las habladurías lo persiguieron aún después de la

muerte, propagando la absurda creencia de que el fantasma del difunto se paseaba por los alrededores.

-¡Qué fenomenal culebrón!

-A partir de este momento existen varias versiones sobre el desplazamiento del ataúd pero como nadie puede verificar esta información, es mejor tomarla con reservas.

-Ustedes son muy afectos a relatos de todo tipo y color.

-La versión más fiable señala que el 16 de abril de 1844, casi cuatro años después de su muerte, el catafalco fue sacado del lazareto de Villafranca y transportado en el buque María Magdalena a la ciudad de Génova.

-¡Sáquenme este féretro de acá, por favor!

-Con mucha discreción pero bajo conocimiento y permiso del gobierno del Piamonte, se lo deposita en una habitación de la villa que Paganini poseía en Polcevera.

-Da para el libreto de una Opera.

-Cuatro actos cuanto menos... Tiempo después, la Gran Duquesa María Luisa de Parma ordena mover en secreto los restos de Paganini a dicha ciudad de a fin de que fuesen enterrados en un parque fuera del cementerio

-Tierra no sagrada, en definitiva, como para que nadie se sienta a disgusto.

-Cabe añadir que muchos años después, concretamente en 1876, su hijo Aquiles, consiguió obtener el permiso de Roma para dar cristiana sepultura a su padre en el cementerio de Parma.

-¡Se compadecieron finalmente!

-Moneda de por medio, impusieron la condición de donar a la iglesia una gran parte de la fortuna que Paganini había ganado a lo largo de su vida

-¡Gracias al "Violín del diablo"!

-Ni la dialéctica Hegeliana podría resolver tamañas contradicciones.

-¿Fin de la historia?

-Falta un poco más. Como la ciudad de Parma se iba agrandando, ese cementerio tuvo que ser clausurado.

-¿Y?

-Se construyó otro y consecuentemente los restos fueron depositados definitivamente en el flamante camposanto.

-Recapitulación y coda.

-Se lo resumo. En 1896, un año después de la muerte de Aquiles, el ataúd de Niccolò Paganini fue trasladado a la nueva necrópolis por iniciativa de sus herederos

quienes también hicieron construir un estupendo monumento.

-A la postre, un acto de justicia.

-Si me permite que lo busque en el celular veré de encontrar una inscripción que luego se tornó bastante popular.

-Deseo oírlo de todo corazón.

-*Un attimo*

-No hay apuro.

-Aquí está, la traducción es libre así que me disculpo por si acaso.

-Excusas aceptadas.

-La inscripción reza: *Niccolò Paganini, que extraía armonías divinas de su violín, impactó -con genio insuperable- a toda Europa y adornó a Italia con una nueva corona brillante. Su hijo Aquiles de Parma erigió este monumento a su memoria imperecedera.*

-Por suerte hay gente bien nacida.

-Los desdichados restos de Paganini descansan en el "Cimitero della Villetta".

-Fin de las peripecias.

-Hubo un par de exhumaciones adicionales.

-Seguramente a raíz de los traslados quiero suponer.

-Y algunos curiosos que de paso deseaban ver los restos.

-¿Por si había algún signo luciferino?

-Vaya uno a saber qué ideas locas seguían rondando en las cabezas de esos insensatos.

-A lo largo de los años uno termina aprendiendo que independientemente de los escenarios en que se mueven las personas, en todas ellas subyace una especie de tragedia, más o menos manifiesta.

-Y que cada uno la carga como puede.

-Exactamente. Lo lamentable del caso Paganini es que las desventuras prosiguieron aun cuando ya había dejado este mundo.

-Buena acotación.

-Si bien consiguió electrizar y le diría hasta polarizar al público como ningún otro músico o compositor, nunca habría llegado a imaginar los tristes episodios de este derrotero *post-mortem*.

-Una de las tantas páginas negras en la historia de la música.

-Y de las miserias humanas agregaría yo.

-En efecto y por parte de ciertos protagonistas que tampoco estuvieron en sintonía con la esencia del mensaje cristiano.

-Efectivamente. Ni ángel ni demonio sino una suerte de bendición en la historia de la música.

-Tal cual, ... sus composiciones han llenado miles de salas de conciertos y seguirán haciéndolo.

-Ese es el legado que lo volvió inmortal... Viéndolo desde afuera la secuencia de hechos que acaba de narrar me lleva a preguntarle ¿por qué a las personas les cuesta tanto apartarse de esa suerte de pensamiento dicotómico?

-La respuesta no ha de ser sencilla, pero dado que lo problemático siempre obliga a un sustancial retrabajo, la chicana de la simplicidad termina resultando más cómoda, entre comillas.

-No tenía muchos planes para hoy, pero le aseguro que me pondré a repasar las Suites para Cello del querido Johann.

-¿Un próximo concierto?

-Nada que ver, necesito rodearme de aire puro, de revivir la hermosa experiencia de lo estéticamente bello y reconfortante.

-Uy, discúlpeme no imaginé que la historia lo afectaría tanto.

-En realidad yo también me sentí atraído pero el devenir de los sucesos lo deja a uno prácticamente consternado.

-Que Bach obre de curador entonces.

-Así lo será.

-De mi parte le prometo que para la próxima reapareceré munido de acontecimientos bien vivificantes.

-Bravísimo y con alguna cuota humorística dicho sea de paso.

-¡Palabra de ser humano *caro amico!*

-Me gusta más cuando se pone irónico.

-Y a mí levantarle un poco el ánimo.

-¡*A presto Signore!*

OSCAR BOTTASSO