



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor

Archivos Argentinos de Pediatría

Publicación oficial de la Sociedad Argentina de Pediatría

Acceso abierto 

ISSN 0325-0075

ISSN 1668-3501

Editorial

Recomendaciones sobre sueño seguro 2022.

Actualización basada en las evidencias

N. E. Rossato

Comentarios

Pubertad precoz y COVID-19 en Argentina

V. Figueroa

**La importancia de conocer la epidemiología local
de la sepsis neonatal**

M. Uranga

Artículos originales

**Distribución espacial y tendencia secular
(1991-2014) de nacidos pequeños para la edad
gestacional en Jujuy**

G. B. Revollo, et al.

**Botulismo del lactante: estudio descriptivo en una
unidad de cuidados intensivos pediátricos**

C. E. Ávila, et al.

**Pubertad precoz relacionada con la pandemia por
COVID-19. Encuesta a endocrinólogos pediátricos
argentinos**

A. J. Arcari, et al.

**Pubertad precoz y pubertad rápidamente progresiva
durante el confinamiento por la pandemia por COVID-19**

N. Geniuk, et al.

**Análisis de la incidencia de pubertad precoz central
tratada con análogos de hormona liberadora de
gonadotropina. Impacto de la pandemia por COVID-19**

M. Benedetto, et al.

**Prevalencia de sepsis neonatal confirmada
microbiológicamente en una maternidad de la
Ciudad Autónoma de Buenos Aires**

M. Ortiz de Zárate, et al.

Comunicaciones breves

**Rinovirus y metapneumovirus en pacientes con
infección respiratoria aguda grave**

A. S. Lerman, et al.

**Dermatitis atópica en niños y adolescentes
asistidos en un hospital general de la Ciudad
Autónoma de Buenos Aires**

C. Antonietti, et al.

Artículo especial

**Manejo inicial de la hiperamonemia aguda en
pediatría**

H. Eiroa, et al.

Actualización

**Evaluación de los movimientos generales en niños
prematurados para predicción de parálisis cerebral**

N. Rosendo, et al.

Reportes de casos

**Síndrome de Wildervanck: reporte de un caso
clínico**

M. del C. Chima-Galán, et al.

**Neumotórax espontáneo persistente como
manifestación primaria de sarcoma sinovial
pleuropulmonar primario: a propósito de un caso**

M. M. Oneglia, et al.

**Histoplasmosis diseminada en una paciente
pediátrica inmunocompetente**

S. Pury, et al.

**Inmunización con vacunas ARN mensajero
contra la COVID-19 en pacientes adolescentes
con antecedente de síndrome inflamatorio
multisistémico: serie de casos**

T. Curtti, et al.

**Riñón pélvico fusionado con uréter único,
hidrometrocolpos y ano imperforado: conjunción de
malformaciones infrecuentes en una adolescente**

G. R. Marín

**Neurofibromatosis laríngea pediátrica: reporte de
localización atípica**

N. Varela-Goodall, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?

Presentación del nuevo caso clínico

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

La penicilinoterapia en la gonococcia infantil

A. Wiederhold, et al.

Libros

**Presentación del Manual sobre la Muerte Súbita e
Inesperada del Lactante de la Sociedad Argentina
de Pediatría**

V. Kanopa Almada

Sociedad Argentina de Pediatría

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

**Transición en las enfermedades crónicas
gastrointestinales. Del cuidado pediátrico al del
adulto**

D. D'Agostino, et al.

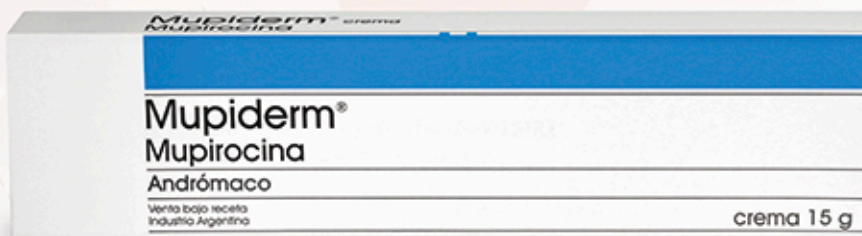
NUEVO

Mupiderm

MUPIROCINA 2%

ANTIBIÓTICO
TÓPICO
DE AMPLIO
ESPECTRO

Presentación
Crema por 15g



Y ADIÓS INFECCIONES DE LA PIEL

*Incluso cepas de Staphylococcus Aureus
y Streptococcus Pyogenes.*



BACTERIOSTÁTICO



BACTERICIDA

INFECCIONES CUTÁNEAS

Un portfolio completo para la salud de la piel de su paciente

Clinal

Sulfanilamida
Vitamina A - Ácido Bórico

POMADA x 25g

Acifusín

Ácido Fusídico
Fusidato de Sodio

CREMA x 15g - UNGÜENTO x 15g

Acifusín B

Ácido Fusídico
Betametasona

CREMA x 15g

Mupiderm

Mupirocina 2%

CREMA x 15g



Andrómaco

Neumoterol® Aerosol

Budesonide + Formoterol



Presentaciones:

80/4.5 mcg. Aerosol x 120 dosis
160/4.5 mcg. Aerosol x 120 dosis

Descarga la App para
acceder a instructivos
de uso de todos
nuestros dispositivos.

IOS



ANDROID



dermaglós

500 ml



250 ml



DESCUENTO EN
**OBRAS
SOCIALES**

**NUEVAS PRESENTACIONES,
MÁS CONTENIDO.**

LA GRAN PREGUNTA

FLORATIL®
Saccharomyces boulardii **CNCM I-745®**



¿SON TODOS LOS PROBIÓTICOS LO MISMO?



- Nuevo y audaz ensayo clínico directo que refuerza su superioridad.¹
- Doble eficacia demostrada: reduce la duración de la diarrea en 12 horas y limita los riesgos de recaída.^{1,4}
- **70 años de experiencia** y más de **300 millones de pacientes tratados** en todo el mundo.⁵
- Cepa probiótica **bien investigada** en la diarrea aguda pediátrica con **29 estudios**.²
- Probiótico único recomendado en **guías internacionales** (ESPGHAN, WGO).^{2,3}

**NUEVO
2022**



CABEZA-A-CABEZA

Evidencia clínica en el manejo de la diarrea aguda en niños



**PIONEROS
EN PROBIÓTICOS
NUESTRO
PRIMER SIGLO**

1. Altcheh J, Carosella MV, Ceballos A, et al. 'Randomized, direct comparison study of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 versus multi-strained Bacillus clausii probiotics for the treatment of pediatric acute gastroenteritis', Medicine, 101:36 (2022), e30500. 2. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. 'Use of probiotics for the management of acute gastroenteritis in children: an update', Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 71:2 (2020), 261-269. 3. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, et al. 'Acute diarrhea in adults and children: a global perspective', Journal of clinical gastroenterology, 47:1 (2013), 12-20. 4. Biloo AG, Memon MA, Khakheli SA, et al. 'Role of a probiotic (Saccharomyces boulardii) in management and prevention of diarrhoea', World journal of gastroenterology, WJG, 12:28 (2006), 4557. 5. Data on file. Biocodex.



VER PROSPECTO



VER ESTUDIO

BIOCODEX

TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica
Zepita 3178 - CABA C1285ABF
Argentina

LIBRE
DE DEET

AULO GELIO®



**UN ESCUDO
NATURAL PARA
QUE SIGAS
DISFRUTANDO LA
VIDA AL AIRE
LIBRE.**

PROTECCIÓN
NATURAL

**REPELENTE NATURAL DE INSECTOS A BASE
DE ACEITE ESENCIAL DE CITRONELA**

SEGUINOS



PROTECCIÓN PARA TODA LA FAMILIA



Repele y ahuyenta moscas,
mosquitos, bichos colorados,
pulgas, jejenes y tábanos.
Para toda la familia.
Especialmente indicado para
embarazadas, bebés y niños.

MODO DE USO: APLICAR SOBRE LA PIEL,
EVITANDO EL CONTACTO CON LOS OJOS
Y LABIOS.



REFORZAR
CADA 120 min.



SE PUEDE APLICAR
SOBRE LA PIEL



A PARTIR DE
LOS 6 MESES.



NO MANCHA
LA ROPA



LABORATORIOS FELIPE BAJER

Más de 60 años al servicio de la salud

bajerlaboratorios.com.ar

Producto cosmético autorizado por el Ministerio de Salud. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO. LEA ATENTAMENTE EL PROSPECTO.

Pen Oral®

Fenoximetilpenicilina

TRATAMIENTO DE LAS SIGUIENTES INFECCIONES
POR GÉRMENES SENSIBLES EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Infecciones tracto respiratorio: amigdalitis y
faringoamigdalitis estreptocócicas.

Infecciones de la piel y tejidos blandos.

Profilaxis de infecciones estreptocócicas tras fiebre reumática
y endocarditis bacteriana cuando no esté indicada la vía parenteral.

Abscesos dentoalveolares.

Infecciones neumocócicas que siguen a la esplenectomía
o a la anemia falciforme.

LA FENOXIMETILPENICILINA (PENICILINA V) ES LA PENICILINA ORAL
DE ELECCIÓN POR SU MAYOR BIODISPONIBILIDAD





farm-x®

Farm-X repara y cicatriza la piel con la calidad y eficacia de siempre.

Cicatrizante

Reparadora



Farm-X Polvo

FÓRMULA

Cada 100 g: Óxido de zinc 20 g, Undecilenato de zinc 10 g, Propionato de sodio 3 g, Ácido Salicílico 0.60 g, excipientes c.s.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 50 g.

Indicaciones

- Dermatitis agudas secretantes.
- Heridas accidentales y post-quirúrgicas.
- Quemaduras.
- Escaras por decúbito.
- Úlceras varicosas.
- Micosis de los pliegues y espacios interdigitales.
- Balanopostitis.
- Intértrigos de los pliegues en lactantes, niños y adultos.
- Dermatitis del pañal.



Farm-X Crema

FÓRMULA

Cada 100 g: Óxido de zinc 5 g, Undecilenato de zinc 2.5 g, Propionato de sodio 0.85 g, Ácido Salicílico 0.50 g, excipientes c.s.

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 50 g.

Indicaciones

- Heridas accidentales y post-quirúrgicas.
- Quemaduras.
- Úlceras varicosas.
- Eritrodermias.
- Micosis en general.
- Dermatitis por contacto.
- Dermatitis del pañal.
- Protección integral de la piel.



LABORATORIOS FELIPE BAJER

Más de 60 años al servicio de la salud

bajerlaboratorios.com.ar

SEGUINOS



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

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

Dr. Rodolfo Pablo Moreno

Vicepresidente 1°

Dr. Miguel Javier Indart De Arza

Vicepresidenta 2°

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Secretaria General

Dra. Verónica Sabina Giubergia

Prosecretaria General

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Tesorera

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

Secretario de Educación Continua

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Secretario de Actas y Reglamentos

Dr. Claudio Parisi

Secretaria de Medios y Relaciones Comunitarias

Dra. Rosa Inés Pappolla

Secretario de Relaciones Institucionales

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretario de Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Dr. Manuel Rocca Rivarola

Secretaria de Regiones, Filiales y Delegaciones

Dra. Cristina Iris Gatica

Vocal 2°

Dr. José Dayer

Vocal 3°

Dra. Analía Arturi

Director del Consejo de Publicaciones y Biblioteca:

Dr. Fernando Ferrero

Editor

Dr. Fernando Ferrero

Editora Asociada

Dra. Norma E. Rossato

Editores Asistentes

Dra. Verónica Aguerre

Dra. Paula Domínguez

Dr. Pablo Durán

Dr. Mariano Ibarra

Dr. Conrado Llapur

Dra. Paula Otero

Dra. Susana Rodríguez

Dra. María Elina Serra

Comité Editorial

Dr. Adolfo Aguirre Correa (Mendoza)

Dr. Luis Alberto Ahumada (Córdoba)

Dr. Ernesto Alda (Bahía Blanca, Buenos Aires)

Dr. Fernando Álvarez (Canadá)

Dr. Marcelo Boer (Bariloche, Río Negro)

Dra. Miriam Edith Bruno (Ciudad de Buenos Aires)

Dr. Raúl Bustos (Uruguay)

Dr. Dioclécio Campos Júnior (Brasil)

Dr. José A. Castro-Rodríguez (Chile)

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

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

Dr. Facundo García Bournissen (Canadá)

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

Dr. Pablo Justich (España)

Dr. Pablo Lapunzina (España)

Dra. Alicia Mistchenko (Ciudad de Buenos Aires)

Dra. Susan Niermeyer (EE. UU.)

Dr. Víctor Penchaszadeh (EE. UU.)

Dr. Alberto Roseto (Francia)

Dr. Máximo Vento (España)

Consejo Asesor

Dr. José María Ceriani Cernadas (Presidente)

Dr. Enrique Abeyá Gilardón

Dr. Ramón Exeni

Dra. Hebe González Pena

Dr. Carlos Wahren

Secretaría: Cecilia Marcos y Analía Lorena Cerracchio

Corrección de estilo: Roxana Carbone

**Integrante de la Red SciELO y del Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas.
Indizada en Medline, en Index Medicus Latinoamericano versión Lilacs - CD,
en Science Citation Index Expanded (SCIE) y en Active Embase Journals.**

Reglamento de Publicaciones: <http://www.sap.org.ar/archivos>

Publicación bimestral.

Versión electrónica: <http://www.sap.org.ar/archivos>

Tirada de esta edición: -- ejemplares.

Inscripción Registro de la Propiedad Intelectual: N° 682.782. Registro Nacional de Instituciones: N° 0159.
Inscripción Personas Jurídicas: NC 4029 - Resolución N° 240/63. Inscripción Derecho de Autor N° 869.918.

Los trabajos y opiniones que se publican en **Archivos** son de exclusiva responsabilidad de los autores.
Todos los derechos reservados. Los contenidos de los avisos de publicidad son responsabilidad exclusiva
del anunciante.

Los artículos que integran esta revista están bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-No Comercial-
Sin Obra Derivada 4.0 Internacional, excepto que se especifique lo contrario.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida en ninguna forma y por ningún medio electrónico,
mecánico, de fotocopia, grabación u otros, sin autorización previa escrita de la *Sociedad Argentina de Pediatría*.

Secretaría: Av. Coronel Díaz 1971/75 (C1425) Buenos Aires (Argentina).

Telefax: (0054-11) 4821-8612/2318 • E-mail: publicaciones@sap.org.ar • Internet: <http://www.sap.org.ar>

Editorial

Recomendaciones sobre sueño seguro 2022. Actualización basada en las evidencias
Norma E. Rossato e202202828

Comentarios

Pubertad precoz y COVID-19 en Argentina
Verónica Figueroa e202303028

La importancia de conocer la epidemiología local de la sepsis neonatal
Macarena Uranga e202310017

Artículos originales

Distribución espacial y tendencia secular (1991-2014) de nacidos pequeños para la edad gestacional en Jujuy
Gabriela B. Revollo, José E. Dipierri, María del Pilar Díaz, Emma L. Alfaro Gómez e202202661

Botulismo del lactante: estudio descriptivo en una unidad de cuidados intensivos pediátricos
Carla E. Ávila, María M. Cárdenas, Germán H. Kaltenbach, Lorena Lazzarini, Nora Pierangeli e202202656

Pubertad precoz relacionada con la pandemia por COVID-19. Encuesta a endocrinólogos pediátricos argentinos
Andrea J. Arcari, María S. Rodríguez Azrak, Elisabeth M. Boulgourdian, Mariana Costanzo, Gabriela V. Guercio, Mirta G. Gryngarten e202202767

Pubertad precoz y pubertad rápidamente progresiva durante el confinamiento por la pandemia por COVID-19
Nadia Geniuk, Melissa de Jesús Suárez Mozo, Mónica N. Pose, Santiago Vidaurreta e202202840

Análisis de la incidencia de pubertad precoz central tratada con análogos de hormona liberadora de gonadotropina. Impacto de la pandemia por COVID-19
María Benedetto, Valentina Riveros, Alfredo Eymann, Sergio Terrasa, Guillermo Alonso e202202849

Prevalencia de sepsis neonatal confirmada microbiológicamente en una maternidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Marcela Ortiz de Zárate, Carolina Sáenz, Raúl Cimbaro Canella, Marcela Díaz, Josefina Mucci, Alejandro Dinerstein, Claudio Solana e202202779

Comunicaciones breves

Rinovirus y metapneumovirus en pacientes con infección respiratoria aguda grave
Andrea S. Lerman, Laura F. Navarro Albarracín, Alejandra B. Figari, Valeria Macías Láinez, Osvaldo C. Uez e202202805

Dermatitis atópica en niños y adolescentes asistidos en un hospital general de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Carolina Antonietti, María V. Angles, Ana Giachetti, María S. Díaz, Dina Gloser, Estefanía Juskiewicz, Mercedes Parrales Villacreses, Luis Mazzuocollo, Claudio Parisi e202202639

Artículo especial

Manejo inicial de la hiperamonemia aguda en pediatría
Hernán Eiroa, Consuelo Durand, Marina Szlagó, Marcela Pereyra, Mariana Nuñez, Norberto Guelbert, Gabriela Pacheco, Soledad Kleppe e202202614

Actualización

Evaluación de los movimientos generales en niños prematuros para predicción de parálisis cerebral
Néstor Rosendo, Agustina Vericat e202202764

Reportes de casos

Síndrome de Wildervanck: reporte de un caso clínico
María del Carmen Chima-Galán, Norma A. Sánchez-Beltrán, Liliana García-Ortiz e202202624

Neumotórax espontáneo persistente como manifestación primaria de sarcoma sinovial pleuropulmonar primario: a propósito de un caso
M. Macarena Oneglia, M. Sol Fernández Sardá, Guido Felizzia, Mariana Álvarez, Marcelo Barrenechea, Verónica Giubergia, Manuela Dicembrino, Claudio Castañón e202202714

Histoplasmosis diseminada en una paciente pediátrica inmunocompetente
Selene Pury, María S. Álvarez, Sebastián Caliva Agüero, Laura V. Sasía, Daniela Disandro e202202715

Inmunización con vacunas ARN mensajero contra la COVID-19 en pacientes adolescentes con antecedente de síndrome inflamatorio multisistémico: serie de casos
Tamara Curti, Jorge Agrimbau Vázquez, Silvana Yori, Ana Kantarovsky, José Torolla, Marisa Di Santo, Erica Hammermüller, Luis Urrutia, Adriana Parra e202202757

Riñón pélvico fusionado con uréter único, hidrometrocolpos y ano imperforado: conjunción de malformaciones infrecuentes en una adolescente
Gustavo R. Marín e202202752

Neurofibromatosis laríngea pediátrica: reporte de localización atípica
Nadina Varela-Goodall, Micaela B. Acosta, María L. Scatolini, Alejandro Cocciaglia e202202782

¿Cuál es su diagnóstico?
Presentación del nuevo caso clínico e202202826A

Artículos seleccionados
Resúmenes y comentarios e202310079

Archivos hace 75 años
La penicilinoterapia en la gonococcia infantil
Alfredo Wiederhold, Antonieta Méndez e202310078

Libros
Presentación del Manual sobre la Muerte Súbita e Inesperada del Lactante de la Sociedad Argentina de Pediatría
Virginia Kanopa Almada e202310032

Sociedad Argentina de Pediatría
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo
Transición en las enfermedades crónicas gastrointestinales. Del cuidado pediátrico al del adulto
Daniel D'Agostino, Karina Leta, Carmen de Cunto, Mónica Contreras, Alejandro Costaguta, Raquel Furnes, Hilda Lande, Valeria Mulli, Juan J. Novoa, Patricia Vallejos e202202933

Editorial

Recommendations on safe sleep 2022. An evidence-based update

Norma E. Rossato e202202828

Comments

Precocious puberty and COVID-19 in Argentina

Verónica Figueroa e202303028

The importance of knowing the local epidemiology of neonatal sepsis

Macarena Uranga e202310017

Original articles

Spatial distribution and secular trend (1991–2014) of small for gestational age infants born in Jujuy

Gabriela B. Revollo, José E. Dipierri, María del Pilar Díaz, Emma L. Alfaro Gómez e202202661

Infant botulism: a descriptive study in a pediatric intensive care unit

Carla E. Ávila, María M. Cárdenas, Germán H. Kaltenbach, Lorena Lazzarini, Nora Pierangeli e202202656

Precocious puberty in relation to the COVID-19 pandemic. A survey among Argentine pediatric endocrinologists

Andrea J. Arcari, María S. Rodríguez Azrak, Elisabeth M. Boulgourdjian, Mariana Costanzo, Gabriela V. Guercio, Mirta G. Gryngarten e202202767

Rapidly progressive precocious puberty during the COVID-19 lockdown

Nadia Geniuk, Melissa de Jesús Suárez Mozo, Mónica N. Pose, Santiago Vidaurreta e202202840

Analysis of the incidence of central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs.

Impact of the COVID-19 pandemic
María Benedetto, Valentina Riveros, Alfredo Eymann, Sergio Terrasa, Guillermo Alonso e202202849

Prevalence of microbiologically confirmed neonatal sepsis at a maternity center in the City of Buenos Aires

Marcela Ortiz de Zárate, Carolina Sáenz, Raúl Cimbaro Canella, Marcela Díaz, Josefina Mucci, Alejandro Dinerstein, Claudio Solana e202202779

Brief reports

Rhinovirus and metapneumovirus in patients with severe acute respiratory infection

Andrea S. Lerman, Laura F. Navarro Albarracín, Alejandra B. Figari, Valeria Macías Láinez, Osvaldo C. Uez e202202605

Atopic dermatitis in children and adolescents seen at a general hospital in the City of Buenos Aires

Carolina Antonietti, María V. Angles, Ana Giachetti, María S. Díaz, Dina Gloser, Estefanía Juskiewicz, Mercedes Parrales Villacreses, Luis Mazzuocollo, Claudio Parisi e202202639

Special article

Initial management of acute hyperammonemia in pediatrics

Hernán Eiroa, Consuelo Durand, Marina Szlagó, Marcela Pereyra, Mariana Nuñez, Norberto Guelbert, Gabriela Pacheco, Soledad Kleppe e202202614

Review

Assessment of general movements in preterm infants as a predictor of cerebral palsy

Néstor Rosendo, Agustina Vericat e202202764

Case reports

Wildervanck syndrome: clinical case report

María del Carmen Chima-Galán, Norma A. Sánchez-Beltrán, Liliana García-Ortiz e202202624

Persistent spontaneous pneumothorax as a primary manifestation of primary synovial sarcoma of the lung: a case report

M. Macarena Oneglia, M. Sol Fernández Sardá, Guido Felizzia, Mariana Álvarez, Marcelo Barrenechea, Verónica Giubergia, Manuela Dicembrino, Claudio Castañón e202202714

Disseminated histoplasmosis in an immunocompetent pediatric patient

Selene Pury, María S. Álvarez, Sebastián Caliva Agüero, Laura V. Sasía, Daniela Disandro e202202715

Immunization with messenger RNA vaccines against COVID-19 in adolescents with a history of multisystem inflammatory syndrome: a case series

Tamara Curtti, Jorge Agrimbau Vázquez, Silvana Yori, Ana Kantarovsky, José Torolla, Marisa Di Santo, Erica Hammermüller, Luis Urrutia, Adriana Parra e202202757

Pancake kidney with a single ureter, hydrometrocolpos, and imperforate anus: a set of uncommon malformations in a female adolescent

Gustavo R. Marín e202202752

Pediatric neurofibromatosis of the larynx: Report of atypical location

Nadina Varela-Goodall, Micaela B. Acosta, María L. Scatolini, Alejandro Cocciaglia e202202782

What is your diagnosis?

New clinical presentation e202202826A

Selected papers from current literature

Abstracts and commentaries e202310079

Archivos 75 years ago

Penicillin therapy in infantile gonorrhea

Alfredo Wiederhold, Antonieta Méndez e202310078

Books

Presentation of the Manual sobre la Muerte Súbita e Inesperada del Lactante de la Sociedad Argentina de Pediatría

Virginia Kanopa Almada e202310032

SAP Committees and Working Groups

Transition in chronic gastrointestinal diseases. From pediatric to adult care

Daniel D'Agostino, Karina Leta, Carmen de Cunto, Mónica Contreras, Alejandro Costaguta, Raquel Furnes, Hilda Lande, Valeria Mulli, Juan J. Novoa, Patricia Vallejos e202202933

Recomendaciones sobre sueño seguro 2022. Actualización basada en las evidencias

Norma E. Rossato^a 

Después de 6 años, la Academia Americana de Pediatría ha elaborado una actualización de las recomendaciones sobre sueño seguro, para reducir el riesgo de muertes infantiles relacionadas con el sueño.¹ En la misma línea, otras comunidades científicas comentan los avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en estas situaciones, y también en los aspectos sociales y culturales que hacen tan difícil mejorar los índices de mortalidad, desde el año 2000 hasta la actualidad.²

El modelo del triple riesgo, propuesto por Filiano et al. en 1994³ tiene la virtud de enfocar nuestra atención en tres aspectos que son, la vulnerabilidad del lactante, el primer año de vida y los factores externos que pueden desafiar a esa vulnerabilidad. El primer año de vida tiene que transcurrir. En esta etapa, merece especial atención el cuidado del neurodesarrollo, que es exponencial en esta etapa, a través de la alimentación con leche humana y el cuidado de la salud.

Los otros dos componentes del modelo son verdaderos desafíos. En primer término, lograr que nazcan menos niños vulnerables requiere acciones de educación para la salud, control del embarazo, abstención del consumo de tabaco, alcohol, marihuana y drogas ilícitas, todos aspectos que se insertan en una problemática mucho más amplia como son las condiciones socioeconómicas de una comunidad.

Desde que se comenzó a saber algo más sobre la muerte súbita e inesperada de los lactantes, llamó la atención la disparidad entre diversas regiones dentro de países desarrollados. La primera explicación fue la posible influencia de factores étnicos, pero ahora sabemos que no es la etnia a la que pertenece un niño su principal factor de riesgo, sino las condiciones en que su comunidad vive.

Dado que las acciones para lograr que nazcan menos niños vulnerables son a largo plazo, un objetivo más accesible parecería ser tener un indicador de dicha vulnerabilidad, para cuidar especialmente a esos niños durante su primer año de vida. Una investigación reciente, mostró niveles más bajos de butirilcolinesterasa en niños muertos en forma súbita en comparación con niños vivos u otros muertos por otras causas.⁴ La propuesta que el dosaje de esta enzima como pesquisa neonatal podría servir como predictor de riesgo, disparó en los medios de comunicación el concepto que se había descubierto la posible causa de la muerte súbita, que esta se podría prevenir, etc. Ante la magnitud que implica la problemática de la muerte súbita, la comunidad científica tiene que estar muy atenta para neutralizar falsas expectativas. Las deficiencias del sistema serotoninérgico ya eran conocidas y, además, la investigación no comparó los niveles de esta enzima en niños teóricamente vulnerables por las condiciones en que se desarrolló el embarazo, pero que sobrevivieron al periodo

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02828>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02828.eng>

Cómo citar: Rossato NE. Recomendaciones sobre sueño seguro 2022. Actualización basada en las evidencias. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202828.

^a Editora Asociada de Archivos Argentinos de Pediatría; Grupo de Trabajo sobre Trastornos del Sueño y Muerte Súbita del Lactante de la Sociedad Argentina de Pediatría

Correspondencia para Norma E. Rossato: NRossato.Publicaciones@sap.org.ar



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

crítico. Se requieren estudios con mayor calidad metodológica.

Donde parecería más fácil hacer cosas concretas es en la disminución de los factores de riesgo ambientales. Sin embargo, después del importante descenso de la mortalidad en el año 2000 con la implementación de la campaña para dormir en decúbito supino, las cifras se han mantenido estables en los últimos 20 años. En este punto es donde uno espera encontrar novedades en las recomendaciones sobre sueño seguro sobre qué más podemos hacer, qué podemos hacer mejor.

Con respecto a las recomendaciones del año 2016, la nueva versión del año 2022, incluye aspectos nuevos y amplía otros, gracias a los avances en el conocimiento científico y a una mirada más amplia aportada por otras disciplinas como la antropología, la sociología, la psicología, etc.

En lo relacionado con el lugar para dormir se mencionan algunos culturalmente aceptados entre algunas comunidades y otros elementos transitorios, ante una emergencia, como pueden ser cajas, canastos o cajones, siempre con superficies firmes y planas.

Se enfatiza la importancia de la alimentación con leche humana pero no se la limita a la acción de amamantar sino que se incluyen otras posibilidades para su administración a los niños prematuros más pequeños y un diálogo respetuoso con quienes no pueden o no desean hacerlo.

Durante el colecho, que puede ser una opción para las familias que así lo prefieren por razones culturales o para facilitar la lactancia materna, se mantienen las advertencias sobre cuáles son las situaciones de riesgo mayor, ahora con más detalle de las evidencias en cuanto al aumento del riesgo en situaciones de colecho.

Para la introducción del chupete en el momento oportuno, se dan pautas claras sobre qué se considera una lactancia establecida.

La recomendación de no fumar durante el embarazo y luego del nacimiento, se refuerza con la de no ser expuesto a la nicotina. En el espectro de los tóxicos se incluye no solo al alcohol y las drogas ilícitas, sino que también se menciona a la marihuana y a los opioides.

Dentro de los factores de riesgo de sobrecalentamiento, se señala específicamente

que el uso de gorros en el interior de una vivienda, debería limitarse solo a las primeras horas de vida o en las unidades de cuidado intensivo neonatal.

Se enfatiza la importancia del tiempo activo en posición ventral, a partir de la segunda semana de vida, en forma diaria.

La adhesión de todos los profesionales de la salud a estas recomendaciones, que antes se sugería a partir del nacimiento, ahora se propone a partir del comienzo del embarazo.

Se sugieren también cambios en las formas de comunicación con las familias, basadas en el diálogo y en el análisis personalizado de las circunstancias que pueden atenuar el riesgo.

A nivel de las investigaciones, el desafío es encontrar la forma de encarar las disparidades, conocidas desde un principio, que hacen de las muertes súbitas e inesperadas del lactante, una carga mayor para las comunidades más vulnerables.

Finalmente, se menciona la necesidad de capacitar al personal de salud de los departamentos de urgencia que reciben un lactante muerto en forma inesperada. Es necesario contar con un protocolo de evaluación y atención del caso como también de soporte al grupo familiar.

En síntesis, las recomendaciones son muchas pero diversas. No constituyen un discurso que se pueda dar en forma unidireccional. Primero hay que escuchar al otro, a la familia y a la comunidad para conocer sus creencias, sus preferencias y sobre todo sus posibilidades de adoptar aquello que les podemos sugerir como lo más adecuado para disminuir el riesgo de una muerte inesperada. ■

REFERENCIAS

1. Moon RY, Carlin RF, Hand I; AAP Task Force on Sudden Infant Death Syndrome; AAP Committee on Fetus and Newborn. Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2022. Recommendations for Reducing Infant Deaths in the Sleep Environment. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057990.
2. Gras-Le Guen C, Franco P, Plancoulaine S. Editorial: Sudden infant death syndrome: Moving forward. *Front Pediatr*. 2022;10:972430.
3. Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol Neonate*. 1994;65(3-4):194-7.
4. Harrington CT, Hafid NA, Waters KA. Butyrylcholinesterase is a potential biomarker for Sudden Infant Death Syndrome. *EBioMedicine*. 2022;80:104041.

Recommendations on safe sleep 2022. An evidence-based update

Norma E. Rossato^a 

After 6 years, the American Academy of Pediatrics has issued updated safe sleep recommendations to reduce the risk of sleep-related infant deaths.¹ Along these lines, other scientific communities discuss the advances accomplished in the knowledge of the pathophysiological mechanisms involved in these situations and also the social and cultural aspects that have rendered the improvement of mortality rates so difficult, from 2000 to date.²

The triple-risk model, proposed by Filiano et al. in 1994,³ has the merit of focusing our attention on three aspects: a vulnerable infant, the first year of life, and the exogenous factors that may challenge this vulnerability. The first year of life has to elapse. At this stage, special attention should be paid to the neurodevelopment, which at this stage is exponential, through human milk feeding and health care.

The other 2 components of the model are actual challenges. In the first place, ensuring that fewer vulnerable children are born requires actions in health education, pregnancy control, and abstinence from tobacco, alcohol, marijuana, and illegal drugs, all of which are part of a much broader problem, such as the socioeconomic conditions of a community.

Since more has become known about sudden unexpected infant death, the disparity among various regions within developed countries has drawn attention. The first explanation was the potential influence of ethnic factors, but we

now know that the main risk factor is not the ethnicity of a child but the living conditions in their community.

Considering that actions taken to ensure that fewer vulnerable children are born are long-term, it seems that a more accessible objective would be to have an indicator of such vulnerability, to take special care of these children during their first year of life. A recent research study has shown lower levels of butyrylcholinesterase in children who died suddenly compared to live children or others who died for other causes.⁴ The proposal that measuring this enzyme as part of the neonatal screening could serve as a risk predictor triggered the media to believe that the possible cause of sudden death had been discovered, that it could be prevented, etc. Given the magnitude of the problem of sudden death, the scientific community must be very attentive to neutralize false expectations. The deficiencies of the serotonergic system were already known and, in addition, this study did not compare the levels of this enzyme in children who were theoretically vulnerable due to the conditions in which pregnancy had developed, but who survived the critical period. Further studies with a higher methodological quality are required.

However, specific things could be more easily achieved in relation to reducing environmental risk factors. Notwithstanding this, after the significant drop in mortality in 2000 with the implementation of the supine sleep position campaigns, figures

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02828.eng>

To cite: Rossato NE. Recommendations on safe sleep 2022. An evidence-based update. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202828.

^a Associate Editor of Archivos Argentinos de Pediatría; Task Force for Sleep Disorders and Sudden Infant Death, Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondence to Norma E. Rossato: NRossato.Publicaciones@sap.org.ar



is a open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution – Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives – No derivatives or adaptations of the work are permitted.

have remained stable over the past 20 years. At this point, one would expect safe sleep recommendations to include news on what else we could do and what we could do better.

With respect to the 2016 recommendations, the new 2022 version includes new aspects and expands on others, thanks to advances in scientific knowledge and a broader perspective contributed by other disciplines, such as anthropology, sociology, psychology, etc.

Regarding the place for an infant to sleep, some culturally accepted places are mentioned among some communities and other temporal elements, in case of an emergency, such as boxes, baskets, or dresser drawers, always with a firm, flat surface.

The importance of human milk feeding is emphasized, but it is not limited to breastfeeding; it includes other possibilities for its administration to smaller preterm infants and a respectful communication with those who are unable to or choose not to feed human milk.

During co-sleeping, which may be an option for families who prefer it for cultural reasons or to facilitate breastfeeding, the warnings on increased risk situations are maintained, now with more detailed evidence regarding the increased risk in co-sleeping situations.

For the timely introduction of pacifiers, clear guidelines are given on what is considered an established breastfeeding.

The recommendation to avoid smoking during pregnancy and after birth is reinforced by the recommendation to avoid nicotine exposure. The spectrum of toxic agents includes not only alcohol and illegal drugs, but also marijuana and opioids.

Among the risk factors for overheating, it is specifically underscored that infants should wear hats indoors only during the first hours of life or when hospitalized in neonatal intensive care units.

The importance of tummy time is emphasized, beginning from the second week of life, on a daily basis.

Adherence to these recommendations by all health professionals –previously suggested from birth– is now proposed from the beginning of pregnancy.

Changes are also suggested in the forms of communication with families, based on dialog and personalized analysis of the circumstances that may mitigate the risk.

At a research level, the challenge is to find ways to address disparities –known from the beginning– that make sudden unexpected infant death a greater burden for the most vulnerable communities.

Finally, the recommendations mention the need to train health care staff working at the emergency department that receive an infant who has died unexpectedly. It is necessary to have a protocol in place for the evaluation and care of such cases as well as for the support to the family.

In summary, the recommendations are many but diverse. They are not a one-way discourse. First of all, we must listen to the other person, the family, and the community in order to get to know their beliefs, their preferences, and, above all, their possibilities of adopting our suggestions as the most appropriate way to reduce the risk of sudden unexpected death. ■

REFERENCES

1. Moon RY, Carlin RF, Hand I; AAP Task Force on Sudden Infant Death Syndrome; AAP Committee on Fetus and Newborn. Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2022. Recommendations for Reducing Infant Deaths in the Sleep Environment. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057990.
2. Gras-Le Guen C, Franco P, Plancoulaine S. Editorial: Sudden infant death syndrome: Moving forward. *Front Pediatr*. 2022;10:972430.
3. Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol Neonate*. 1994;65(3-4):194-7.
4. Harrington CT, Hafid NA, Waters KA. Butyrylcholinesterase is a potential biomarker for Sudden Infant Death Syndrome. *EBioMedicine*. 2022;80:104041.

Pubertad precoz y COVID-19 en Argentina

Verónica Figueroa^a

Históricamente la edad de menarca a nivel mundial se ha ido adelantando,¹ pero en las últimas décadas se creía estabilizada, a pesar de un inicio de telarca más temprano, lo que originaba pubertades más prolongadas.² Sin embargo, reportes de los últimos 5 años informan un aumento de las consultas por pubertad precoz central, el cual se acentuó aún más durante el aislamiento por la pandemia COVID-19.

En las niñas, se considera pubertad precoz (PP) si el inicio puberal se produce antes de los 8 años. Más del 90 % de la PP en niñas es central (dependiente de gonadotrofinas) y en su gran mayoría no se debe a una causa orgánica, sino que es idiopática o familiar.³ Cuando la pubertad en las niñas se inicia entre los 8 y 9 años, es considerada temprana y ante una rápida evolución se sugiere tratarla al igual que la PP. Se considera pubertad temprana rápidamente progresiva (PTRP) cuando el cambio de un estadio de Tanner a otro se produce en un lapso menor a 6 meses. Como la gran mayoría de los casos de PP se presentan en niñas y el aumento de casos durante la pandemia también se verificó fundamentalmente en niñas, no hay referencias sobre PP en varones en este comentario ni en los artículos mencionados en el mismo.

No hay datos locales sobre incidencia de

PP, pero en otras poblaciones (Dinamarca) se describe una incidencia de 9 casos nuevos por cada 100 000 niñas. Debido al llamativo, y en principio subjetivo, aumento de consultas por PP durante la pandemia, en los últimos años hubo un mayor número de publicaciones al respecto. El primer reporte sobre este cambio epidemiológico surgió en Italia, donde S. Stagi⁴ describió un aumento de la incidencia de nuevos casos de PP y una progresión puberal acelerada durante el aislamiento por COVID-19, comparado con cifras de la misma institución durante los 5 años previos, y encontraron que el grupo que presentó PP en la pandemia tenía mayor índice de masa corporal (IMC) y mayor cantidad de horas de exposición a pantallas electrónicas. También en Italia, durante el año 2022 se publicó un estudio retrospectivo incluyendo 5 centros, donde observaron más del 100 % de aumento de consultas por sospecha de PP en 2020 en relación a 2019, con mayor prevalencia de diagnóstico de PP en 2020. Este trabajo multicéntrico no encontró aumento del IMC en el grupo de niñas con PP diagnosticadas durante la pandemia, pero sí encontró un cambio significativo de IMC entre el nacimiento y al diagnóstico de PP, tanto en las niñas diagnosticadas con PP en el 2019 como en el 2020.⁵ Durante el aislamiento por la pandemia se

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03028>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03028.eng>

Cómo citar: Figueroa V. Pubertad precoz y COVID-19 en Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202303028.

Pediatra endocrinóloga.

^a División Endocrinología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Verónica Figueroa: drafigueroavf@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.
Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original.
No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.
Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

verificaron cambios en los hábitos alimentarios, mayor tiempo de exposición a pantallas, conductas sedentarias, estrés y alteraciones del ciclo sueño-vigilia, todas posibles causas del adelantamiento de la pubertad en algunas niñas. También en los últimos años, se ha avanzado en la identificación de causas genéticas de PP, algunas asociadas a alteraciones metabólicas, con sobrepeso e hiperinsulinismo.⁶

Recientemente, en Argentina, dos grupos independientes publicaron estudios al respecto y se realizó una encuesta a endocrinólogos infantiles del país, acerca de la percepción del aumento de casos de PP durante la pandemia.

En el trabajo de Benedetto se describe la incidencia de PP en niñas entre los años 2010 y 2021; se observa una incidencia anual estable entre el 2010 y el 2017 (porcentaje anual de cambio del 0,2 % promedio) y un aumento significativo a partir del 2017 (porcentaje anual de ascenso del 59,9 % promedio). Evaluando específicamente los casos de PP durante la pandemia, encontraron asociación con la edad de menarca materna y el antecedente familiar de PP. No encontraron diferencias en el IMC, exposición a agentes exógenos, actividad física, uso de pantallas, tiempo de sueño o cambios en el clima familiar entre los casos de PP en pandemia y los controles.⁷

Geniuk y col. llevaron a cabo un estudio observacional, retrospectivo, comparando tres períodos, dos pre-pandemia (abril 2018-marzo 2019 y abril 2019-marzo 2020) y uno durante la pandemia (abril 2020-marzo 2021). Del total de las consultas al servicio de endocrinología infantil de su institución, las consultas por sospecha de PP se duplicaron durante la pandemia, pasando del 10-11 % en los períodos prepandemia al 21,7 % en el período pandemia. En las consultas por sospecha de PP se mantuvo durante los tres períodos una mayor frecuencia del sexo femenino (95 %).

Tampoco encontraron aumento del IMC en el grupo de PP en pandemia, y las únicas diferencias fueron que las niñas del período pandemia presentaron mayor porcentaje de evolución rápidamente progresiva, y en el examen físico inicial presentaban mayor desarrollo mamario (estadio de Tanner) y mayor tamaño uterino (ecografía).⁸

Arcari y col. llevaron a cabo una encuesta a endocrinólogos pediátricos argentinos en diciembre de 2021. Los resultados de la encuesta corroboran el aumento de las consultas por PP

durante la pandemia, con mayor cantidad de pacientes que accedieron al tratamiento, ya sea por PP o por PTRP, en concordancia con datos publicados en otras regiones.⁹

De los trabajos mencionados surge claramente que durante la pandemia COVID-19 se produjo un marcado aumento de casos de PP y PTRP en el sexo femenino, requiriendo tratamiento en la mayoría de los casos a nivel mundial. Si bien no hay una clara asociación entre aumento de IMC y PP (algunos trabajos iniciales los asociaron, pero los siguientes no pudieron verificarlo), creo que hay muchos componentes del aislamiento por la pandemia (como sedentarismo, estrés, alteraciones del ritmo sueño-vigilia y la exposición a pantallas digitales) que podrían haber colaborado en distinto grado. El antecedente familiar de PP se destacó en algunos reportes y seguramente es una base sobre la cual, en algunos casos, actuaron los demás factores para desencadenar un inicio puberal precoz o una rápida evolución de una pubertad temprana.

El aumento de la incidencia de PP también fue percibido por pediatras, los cuales se familiarizaron con el diagnóstico, el tratamiento y las consecuencias de la PP no tratada (talla baja final y alteraciones psicoemocionales en algunos casos), derivando a tiempo a las pacientes para ser evaluadas y tratadas oportunamente.

La pandemia fue un desafío mundial, no solo para algunas especialidades médicas en particular (infectología, neumonología, emergentología), sino también para otras áreas de la medicina que no se relacionan directamente con la presencia del virus, pero que se vieron involucradas por los cambios de hábitos sufridos por la población, en este caso, por las niñas que desarrollaron PP o PTRP.

A pesar de toda la evidencia que mencionamos, aún queda pendiente realizar un estudio multicéntrico local para evaluar la incidencia actual y las características clínicas de la PP en la población argentina. ■

REFERENCIAS

1. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med.* 1982;306(17):1033-5.
2. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics.* 2009; 123(5):e932-9.
3. Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2366-77.
4. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females

- during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):165.
5. Chioma L, Bizzarri C, Verzani M, Fava D, et al. Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience. *Endocr Connect*. 2022;11(2):e210650.
 6. Roberts S, Kaiser U. Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):R107-17.
 7. Benedetto M, Riveros V, Eymann A, Terrasa S, Alonso G. Análisis de la incidencia de pubertad precoz central tratada con análogos de hormona liberadora de gonadotropina. Impacto de la pandemia por COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(3):e202202849.
 8. Geniuk N, Suarez Mozo MJ, Pose MN, Vidaurreta S. Pubertad precoz y pubertad rápidamente progresiva durante el confinamiento por la pandemia por COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2023; 121(3):e202202840.
 9. Arcari AJ, Rodríguez Azrak MS, Boulgourdjian EM, Costanzo M, et al. Pubertad precoz relacionada con la pandemia por COVID-19. Encuesta a endocrinólogos pediátricos argentinos. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(3):e202202767.

Precocious puberty and COVID-19 in Argentina

Verónica Figueroa^a

Historically, the age of menarche has been decreasing worldwide,¹ although it was believed to have stabilized in recent decades, despite an earlier onset of thelarche, which resulted in longer puberty.² However, according to reports from the past 5 years, there has been an increase in consultations for central precocious puberty, which further intensified during the lockdown due to the COVID-19 pandemic.

In girls, precocious puberty (PP) is defined as pubertal onset before 8 years of age. More than 90% of PP cases in girls is central (gonadotropin-dependent) and the vast majority is idiopathic or familial, not due to an organic cause.³ When the onset of puberty in girls occurs between 8 and 9 years of age, it is considered early and, in the face of a rapid progression, the recommendation is to treat it like PP. Rapidly progressive early puberty (RPEP) is defined as the change from one Tanner stage to another in less than 6 months. As the vast majority of PP cases occur in girls and the increase in cases during the pandemic was also observed mainly in girls, there are no references to PP in boys in this comment or in the articles mentioned in this comment.

There are no local data available on the incidence of PP, but an incidence of 9 new cases per 100 000 girls has been described in other

populations (Denmark). Due to the striking and, in theory, subjective increase in PP consultations during the pandemic, more articles have been published in recent years. The first report on such epidemiological change was made in Italy, where S. Stagi⁴ described an increase in the incidence of new cases of PP and accelerated pubertal progression during the COVID-19 lockdown, compared to figures from the same facility during the previous 5 years, and found that the group with PP during the pandemic was associated with a higher body mass index (BMI) and more hours of exposure to electronic screens. Also in Italy, during 2022, a 5-center retrospective study was published, which observed an increase of more than 100% in consultations for suspected PP in 2020 compared to 2019, with a higher prevalence of PP diagnosis in 2020. That multicenter study did not observe an increase in BMI in the group of girls with PP diagnosed during the pandemic, but did find a significant change in BMI between birth and PP diagnosis among girls diagnosed with PP during both 2019 and 2020.⁵ During the pandemic lockdown, changes in eating habits, increased screen time, a sedentary behavior, stress, and sleep-wake cycle alterations were observed, all possible causes of earlier puberty in some girls. In recent years, advances have also been made

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-03028.eng>

To cite: Figueroa V. Precocious puberty and COVID-19 in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e12202303028.

Pediatric endocrinologist.

^a Department of Endocrinology, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Verónica Figueroa: drafigueroavf@gmail.com



This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial - Only noncommercial uses of the work are permitted. NoDerivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

in the identification of the genetic causes of PP, some associated with metabolic alterations, overweight, and hyperinsulinism.⁶

Recently, in Argentina, 2 independent groups published studies on this subject, and a national survey was conducted among pediatric endocrinologists on the perception of the increase in PP cases during the pandemic.

The study by Benedetto et al. described the incidence of PP in girls between 2010 and 2021. It found a stable annual incidence between 2010 and 2017 (average annual percent change of 0.2%) and a significant increase from 2017 onwards (average annual percent increase of 59.9%). When PP cases occurring during the pandemic were assessed specifically, an association was established with age at maternal menarche and a family history of PP. They found no differences in BMI, exposure to exogenous agents, physical activity, screen use, sleep hours, or changes in family climate between PP cases during the pandemic and controls.⁷

Geniuk et al. conducted an observational, retrospective study comparing 3 periods, 2 before the pandemic (April 2018–March 2019 and April 2019–March 2020) and 1 during the pandemic (April 2020–March 2021). Of the total number of consultations at the Department of Pediatric Endocrinology in their hospital, consultations for suspected PP doubled during the pandemic, from 10–11% in the pre-pandemic periods to 21.7% in the pandemic period. A higher frequency of female patients (95%) was observed in consultations for suspected PP across the 3 periods.

They also did not find an increase in BMI in the group of PP during the pandemic, and the only differences were that the girls in the pandemic period showed a higher percentage of RPEP and that in their initial physical examination they had more advanced breast development (Tanner stage) and larger uterine size (ultrasound).⁸

Arcari et al. conducted a survey among Argentine pediatric endocrinologists in December 2021. The survey results confirm the increase in consultations for PP during the pandemic, with more patients accessing treatment, either for PP or RPEP, in agreement with data published in other regions.⁹

Based on the studies mentioned above, it is clear that during the COVID-19 pandemic there was a marked increase in cases of PP and RPEP in the female sex, requiring treatment in the majority of cases worldwide. Although there is

no clear association between a higher BMI and PP (some initial studies associated them, but subsequent studies could not confirm it), I believe that there are many components of the pandemic lockdown (such as a sedentary behavior, stress, sleep-wake cycle alterations, and electronic screen exposure) that may have contributed to varying extents. Some reports highlighted a family history of PP, which is surely a basis on which, in some cases, the other factors acted to trigger an early pubertal onset or RPEP.

The increased incidence of PP was also noticed by pediatricians, who became familiar with the diagnosis, treatment, and consequences of untreated PP (final short stature and psychoemotional disorders in some cases) and timely referred patients for assessment and management.

The pandemic was a worldwide challenge, not only for some medical specialties in particular (infectious diseases, pulmonology, emergency departments), but also for other fields of medicine that are not directly related to the virus, but that were affected by the changes in habits suffered by the population, in this case, the girls who developed PP or RPEP.

Despite all the evidence mentioned above, a local multicenter study is required to assess the current incidence and clinical characteristics of PP in the Argentine population. ■

REFERENCES

1. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med*. 1982;306(17):1033-5.
2. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 2009;123(5):e932-9.
3. Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2366-77.
4. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):165.
5. Chioma L, Bizzarri C, Verzani M, Fava D, et al. Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience. *Endocr Connect*. 2022;11(2):e210650.
6. Roberts S, Kaiser U. Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):R107-17.
7. Benedetto M, Riveros V, Eymann A, Terrasa S, Alonso G. Análisis de la incidencia de pubertad precoz central tratada con análogos de hormona liberadora de gonadotropina. Impacto de la pandemia por COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(3):e202202849.
8. Geniuk N, Suarez Mozo MJ, Pose MN, Vidaurreta S. Pubertad precoz y pubertad rápidamente progresiva durante el confinamiento por la pandemia por COVID-19. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(3):e202202840.

9. Arcari AJ, Rodriguez Azrak MS, Boulgourdjian EM, Costanzo M, et al. Pubertad precoz relacionada con la pandemia

por COVID-19. Encuesta a endocrinólogos pediátricos argentinos. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(3):e202202767.

La importancia de conocer la epidemiología local de la sepsis neonatal

Macarena Uranga^a 

La sepsis neonatal es una enfermedad con alta morbi-mortalidad asociada. En una revisión sistemática y metaanálisis la incidencia agrupada estimada de sepsis neonatal fue del 22 ‰ nacidos vivos, con una tasa de mortalidad asociada del 11-19 % y una incidencia global de tres millones de casos de sepsis neonatal por año.¹ El diagnóstico de sepsis se basa en el aislamiento de un patógeno en un cultivo, pero solo el 0,8 % de los recién nacidos (RN) evaluados presentan sepsis comprobada por cultivo y el 1,4 % tiene diagnóstico de sepsis clínica con cultivo negativo.²

Los datos disponibles surgen principalmente de los países de ingresos medios y altos. La sepsis neonatal de inicio temprano (SNP) se refiere a infecciones que ocurren en las primeras 72 horas de vida y se transmiten verticalmente de la madre al RN en el parto; los microorganismos más comúnmente asociados a la misma son *Streptococcus agalactiae* (EGB) y *Escherichia coli* (EC). La tasa reportada de SNP en EE. UU. fue del 0,98 ‰ RN vivos, con un 43 % debido a EGB (0,41 ‰ nacidos vivos) y 29 % a EC (0,28 ‰ nacidos vivos) con tasas inversamente relacionadas con el peso al nacer (10,6 ‰ para 401-1500 g de peso al nacer, 1,38 ‰ para 1501-2500 g y 0,57 ‰ para >2500 g).^{3,4} Su

incidencia ha disminuido en relación con las mejoras en la atención médica y la profilaxis prenatal para el EGB. La tasa de SNP en el Hospital Yale-New Haven que registra las sepsis neonatales desde 1928, disminuyó del 3,2 ‰ RN vivos en 1979 al 1 ‰ RN vivos en 2003, luego de la implementación universal de la profilaxis en portadoras de EGB en 1990; se mantiene estable desde 2004-2013.^{5,6} El EGB continúa siendo el patógeno más frecuente de la SNP, pero ha habido un cambio de EGB a EC como el patógeno más importante asociado a SNP en RN prematuros y de muy bajo peso al nacer.^{3,4} *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* no tipificable y otros bacilos negativos entéricos han sido implicados en la SNP.⁴ La SNP por *Listeria monocytogenes* ha disminuido en EE. UU. de 4,78 casos por 10 000 admisiones (1992-1995) a 2,24 (1996-2002) y 1,31 (2003-2013) ($p < 0,0001$).⁷

La sepsis neonatal tardía (SNT) ocurre luego de los 3 a 5 días y hasta los 3 meses de edad. Afecta con más frecuencia a los RN de bajo peso, se adquiere del ambiente hospitalario o la comunidad y en algunas situaciones puede contraerse en el parto, pero manifestarse después de las 72 horas de vida. En la unidad de cuidados intensivos neonatales, los estafilococos coagulasa

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10017>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10017.eng>

Cómo citar: Uranga M. La importancia de conocer la epidemiología local de la sepsis neonatal. Arch Argent Pediatr 2023; 121(3):e202310017.

^a Departamento Materno Infantil; Sección de Infectología Infantil; Hospital Universitario Austral. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Macarena Uranga: mauranga@cas.austral.edu.ar



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

negativos (SCN) son los más comúnmente aislados y el *Staphylococcus aureus* (SA) también se asocia con SNT, más comúnmente en RN con accesos vasculares centrales.^{4,8,9} Otras causas de SNT son EGB, EC, otros bacilos gram-negativos, *Listeria monocytogenes* y *Candida* spp.⁴ La tasa de incidencia de SNT en la población general puede oscilar entre 1 en 1800 a 1 en 3000 RN vivos¹⁰ y su incidencia ha aumentado en paralelo con la mayor sobrevivencia de los RN prematuros asociado a la hospitalización y los dispositivos médicos en la patogénesis de la SNT.⁶

La prevalencia de los microorganismos varía entre los países, con una mayor carga de infecciones por gram-negativos en áreas de escasos recursos.² La epidemiología de SNP y SNT no está tan claramente delineada en los países de medianos y bajos recursos, donde la carga de enfermedad y la mortalidad por sepsis neonatal es mayor.¹⁰

El tratamiento antibiótico adecuado de la sepsis neonatal, mejora el pronóstico, la mortalidad y la morbilidad; pero el uso inadecuado y excesivo se asocia con mayor incidencia de resistencia antibiótica, enteritis necrotizante y mortalidad del RN. El conocimiento acabado de la epidemiología local es clave en la elección adecuada del tratamiento empírico y la disminución de sus efectos colaterales. Recientemente Zarate y col., publicaron el estudio *Prevalencia de sepsis neonatal confirmada microbiológicamente en una maternidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires*, que representa un tercio de la población nacida en hospitales públicos de la Ciudad. La misma informa una tasa global de prevalencia de SNP del 0,86 ‰ (IC: 0,52-1,20 ‰) y una prevalencia de SNP por peso al nacer de: >2500 g 0,48 ‰, 1500-2499 g 0,96 ‰ (OR 2; IC 0,44-9,02), 1000-1499 g 16,08 ‰ (OR 33,91; IC 10,56-96,79) y <1000 g 31,39 ‰ (OR 67,21; IC 24,33-175,84) semejante a lo publicado en la bibliografía internacional.¹¹ En comparación con los datos históricos de la maternidad publicados por Sarubi et al. la prevalencia de sepsis neonatal por EGB fue en 1985 y 1997 del 0,8 ‰ y 1,2 ‰ respectivamente;¹² actualmente reportan una prevalencia de SNP por SGB del 0,1 ‰, lo que evidencia una disminución de la prevalencia de SNP por EGB como se describe en otros centros. Como lo reportado por la bibliografía, los RN con SNP y rescate de EGB fueron RN de término. A diferencia de lo reportado en EE. UU. el patógeno más frecuentemente hallado en la SNP fue EC,

pero, como lo informado en otros centros, afectó a RN de bajo peso.

En la SNT al igual que lo descrito en la bibliografía, la infección hospitalaria afectó significativamente más a los RN de bajo peso con un OR para peso <1000 g de 725,17 (IC 444,06-1197,11), entre 1000-1500 g un OR 273,32 (IC 167,65-458,93) y para >1500 g un OR de 21,98 (IC 12,79-36,02). Los principales patógenos hallados fueron SCN y SA, seguidos por EC y *Candida* spp. En la infección adquirida en la comunidad los patógenos más frecuentes fueron EC y SA, y predominaron las bacteriemias, infecciones de tracto urinario e infección de partes blandas.

En conclusión, el conocimiento de la epidemiología local y la variación de la misma en el tiempo, nos permite mejorar el tratamiento empírico y la morbilidad asociada a esta patología tan frecuente. ■

REFERENCIAS

1. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223-30.
2. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, et al. Neonatal sepsis workups in infants $\geq$ 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):256-63.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26. Erratum in: *Pediatrics*. 2011;128(2):390.
4. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80.
5. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116(3):595-602.
6. Bizzarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, Dembry LM, et al. Neonatal sepsis 2004-2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr*. 2015;166(5):1193-9.
7. Lee B, Newland JG, Jhaveri R. Reductions in neonatal listeriosis: "Collateral benefit" of Group B streptococcal prophylaxis? *J Infect*. 2016;72(3):317-23.
8. Vergnano S, Menson E, Smith Z, Kennea N, et al. Characteristics of Invasive *Staphylococcus aureus* in United Kingdom Neonatal Units. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(10):850-4. Erratum in: *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(5):e226.
9. Dong Y, Speer CP. The role of *Staphylococcus epidermidis* in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? *Int J Med Microbiol*. 2014;304(5-6):513-20.
10. Popescu CR, Cavanagh MMM, Tembo B, Chiume M, et al. Neonatal sepsis in low-income countries: epidemiology, diagnosis and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(5):443-52.
11. Ortiz de Zárate M, Sáenz C, Cimbaro Canella R, Díaz M, et al. Prevalencia de sepsis neonatal confirmada microbiológicamente en una maternidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(3):e202202779.

12. Sarubbi MA, Dinerstein NA, Paganini H, Botto L, et al.
Bacteriemias neonatales por estreptococo β hemolítico

del grupo B: trece años de experiencia. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2000;19(2):52-9.

The importance of knowing the local epidemiology of neonatal sepsis

Macarena Uranga^a 

Neonatal sepsis is a disease with a high associated morbidity and mortality. In a systematic review and meta-analysis, the estimated pooled incidence of neonatal sepsis was 22‰ of live births, with an associated mortality rate of 11–19% and an overall incidence of 3 000 000 cases of neonatal sepsis per year.¹ The diagnosis of sepsis is based on the isolation of a microorganism in a culture, but only 0.8% of assessed newborn infants (NBIs) have culture-proven sepsis and 1.4% have a diagnosis of clinical sepsis with negative culture.²

Available data were obtained mainly from middle- and high-income countries. Early-onset neonatal sepsis (EONS) refers to infections that develop in the first 72 hours of life and are transmitted vertically at birth; the most commonly associated microorganisms are *Streptococcus agalactiae* (GBS) and *Escherichia coli* (EC). The rate of EONS reported in the US was 0.98‰ of live births; of these, 43% were due to GBS (0.41‰ of live births) and 29% were due to EC (0.28‰ of live births), with rates inversely related to birth weight (10.6‰ for a birth weight of 401–1500 g, 1.38‰ for a birth weight of 1501–2500 g, and 0.57‰ for a birth weight > 2500 g).^{3,4} The incidence of EONS has decreased in relation to improvements in health care and antenatal

prophylaxis for GBS. The rate of EONS at the Yale-New Haven Hospital, which has been recording neonatal sepsis since 1928, decreased from 3.2‰ of live births in 1979 to 1‰ of live births in 2003, following the universal implementation of prophylaxis in GBS carriers in 1990, and remained stable from 2004 to 2013.^{5,6} GBS remains the most frequent microorganism in EONS, but there has been a shift from GBS to EC as the most important microorganism associated with EONS among preterm and very low birth weight NBIs.^{3,4} *Listeria monocytogenes*, non-typeable *Haemophilus influenzae* and other enteric negative bacilli have been involved in EONS.⁴ EONS due to *Listeria monocytogenes* reduced in the US from 4.78 cases per 10 000 admissions (1992–1995) to 2.24 (1996–2002) and 1.31 (2003–2013) ($p < 0.0001$).⁷

Late-onset neonatal sepsis (LONS) develops after 3 to 5 days of life and up to 3 months of age. LONS most frequently affects low birth weight NBIs, may be hospital- or community-acquired and, in some situations, may be acquired at birth, but manifest after the 72 hours of life. In the neonatal intensive care unit, coagulase-negative *Staphylococcus* (CoNS) is the most commonly isolated microorganism, and *Staphylococcus aureus* (SA) is also associated with LONS, most

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10017.eng>

To cite: Uranga M. The importance of knowing the local epidemiology of neonatal sepsis. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202310017.

^a Department of Mother and Child Health; Division of Pediatric Infectious Diseases; Hospital Universitario Austral. Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Macarena Uranga: mauranga@cas.austral.edu.ar



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution – Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives – No derivatives or adaptations of the work are permitted.

commonly in NBIs with central vascular access.^{4,8,9} Other causes of LONS include GBS, EC, other gram-negative bacilli, *Listeria monocytogenes*, and *Candida* spp.⁴ The incidence rate of LONS in the general population may range from 1 in 1800 live births to 1 in 3000 live births,¹⁰ and its incidence has increased in parallel with the increased survival of preterm NBIs associated with hospitalization and medical devices in the pathogenesis of LONS.⁶

The prevalence of microorganisms varies among countries, with a higher burden of gram-negative infections in low-resource areas.² The epidemiology of EONS and LONS is not as clearly delineated in low- and middle-resource countries, where the disease burden and mortality from neonatal sepsis is higher.¹⁰

An adequate antibiotic treatment of neonatal sepsis improves prognosis, mortality, and morbidity; but an inadequate and excessive antibiotic use is associated with a higher incidence of antibiotic resistance, necrotizing enteritis, and neonatal mortality. A thorough knowledge of the local epidemiology is key to the appropriate selection of empirical treatment and the reduction of side effects. Recently, Zarate et al. published the study *Prevalence of microbiologically confirmed neonatal sepsis at a maternity center in the City of Buenos Aires*, which accounted for one-third of the population born at public hospitals in that city. They reported an overall prevalence of EONS of 0.86‰ (CI: 0.52–1.20‰) and a prevalence of EONS by birth weight of 0.48‰ among those with a birth weight > 2500 g; 0.96‰ (OR: 2, CI: 0.44–9.02) among those with a birth weight of 1500–2499 g; 16.08‰ (OR: 33.91, CI: 10.56–96.79) among those with a birth weight of 1000–1499 g; and 31.39‰ (OR: 67.21, CI: 24.33–175.84) among those with a birth weight < 1000 g, similar to what has been published in the international bibliography.¹¹ Compared to historical data from this maternity hospital published by Sarubbi et al., the prevalence of neonatal sepsis due to GBS was 0.8‰ and 1.2‰ in 1985 and 1997, respectively;¹² however, they currently report a prevalence of EONS due to GBS of 0.1‰, evidencing a decrease in the prevalence of EONS due to GBS as described in other facilities. As reported in the bibliography, NBIs with EONS and isolation of GBS were term NBIs. In contrast to what was reported in the US, the most frequent microorganism found in EONS was EC, but, as reported in other facilities, it affected LBW NBIs.

In the case of LONS, as described in the bibliography, the hospital-acquired infection affected significantly more LBW NBIs with an OR of 725.17 (CI: 444.06–1197.11) for a birth weight < 1000 g, an OR of 273.32 (CI: 167.65–458.93) for a birth weight of 1000–1500 g, and an OR of 21.98 (CI: 12.79–36.02) for a birth weight > 1500 g. The main isolated microorganisms were CoNS and SA, followed by EC and *Candida* spp. In the case of community-acquired infection, the most frequent microorganisms were EC and SA, and bacteremia, urinary tract infections, and soft tissue infections predominated.

In conclusion, knowledge of the local epidemiology and its variation over time allows for a better empirical treatment, and improve morbidity and mortality associated with this very frequent infection. ■

REFERENCES

1. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223-30.
2. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, et al. Neonatal sepsis workups in infants ≥ 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):256-63.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26. Erratum in: *Pediatrics*. 2011;128(2):390.
4. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80.
5. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116(3):595-602.
6. Bizzarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, Dembry LM, et al. Neonatal sepsis 2004-2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr*. 2015;166(5):1193-9.
7. Lee B, Newland JG, Jhaveri R. Reductions in neonatal listeriosis: "Collateral benefit" of Group B streptococcal prophylaxis? *J Infect*. 2016;72(3):317-23.
8. Vergnano S, Menson E, Smith Z, Kennea N, et al. Characteristics of Invasive *Staphylococcus aureus* in United Kingdom Neonatal Units. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(10):850-4. Erratum in: *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(5):e226.
9. Dong Y, Speer CP. The role of *Staphylococcus epidermidis* in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? *Int J Med Microbiol*. 2014;304(5-6):513-20.
10. Popescu CR, Cavanagh MMM, Tembo B, Chieme M, et al. Neonatal sepsis in low-income countries: epidemiology, diagnosis and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(5):443-52.
11. Ortiz de Zárate M, Sáenz C, Cimbaro Canella R, Díaz M, et al. Prevalencia de sepsis neonatal confirmada microbiológicamente en una maternidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(3):e202202779.
12. Sarubbi MA, Dinerstein NA, Paganini H, Botto L, et al. Bacteriemias neonatales por estreptococo β hemolítico del grupo B: trece años de experiencia. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2000;19(2):52-9.

Distribución espacial y tendencia secular (1991-2014) de nacidos pequeños para la edad gestacional en Jujuy

Gabriela B. Revollo^{a,b} , José E. Dipierri^a , María del Pilar Díaz^c , Emma L. Alfaro Gómez^{a,b} 

RESUMEN

Introducción. El feto que no alcanza el potencial de crecimiento esperado en el útero se considera pequeño para la edad gestacional (PEG). Esta restricción depende de factores genéticos y/o ambientales; la altura geográfica es uno muy relevante. Este trabajo analiza la distribución espacial de las prevalencias de PEG y su tendencia secular en Jujuy (1991-2014).

Materiales y métodos. Se analizaron los registros de 308 469 nacidos vivos de Jujuy (Dirección de Estadísticas e Información de Salud). Se estimaron prevalencias de PEG (peso/edad gestacional <P10 y <P3) según estándar INTERGROWTH-21st por sexo en las ecorregiones provinciales (Valle y Ramal –menos de 2000 msnm–, Puna y Quebrada), en 3 períodos (1991-2000; 2001-2009; 2010-2014) y se realizaron pruebas de comparación de proporciones. La tendencia secular se evaluó mediante análisis de regresión JoinPoint.

Resultados. La prevalencia global de PEG fue del 2,3 % (<P3) y el 7 % (<P10). Puna y Quebrada presentaron valores significativamente más elevados en ambas categorías de PEG y en todos los períodos. Solo Valle registró diferencias intersexuales significativas en todos los períodos. La prevalencia de PEG mostró una tendencia secular descendente significativa a nivel provincial y regional, siendo mayor en Quebrada (5,2 % <P3 y 3,5 % <P10).

Conclusiones. Se constata el descenso constante y significativo de la prevalencia de PEG desde la década de los 90 en la provincia, donde la altura geográfica es un condicionante *per se* del tamaño al nacer, puesto que las regiones Puna y Quebrada presentan en todo el período las prevalencias de PEG más elevadas.

Palabras clave: recién nacido pequeño para la edad gestacional; geografía médica; prevalencia; tendencia secular; Jujuy.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02661>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02661.eng>

Cómo citar: Revollo GB, Dipierri JE, Díaz MP, Alfaro Gómez EL. Distribución espacial y tendencia secular (1991-2014) de nacidos pequeños para la edad gestacional en Jujuy. Arch Argent Pediatr 2023;121(3):e202202661.

^a Instituto de Ecorregiones Andinas, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Jujuy, Argentina; ^b Instituto de Biología de la Altura, Universidad Nacional de Jujuy, Jujuy, Argentina; ^c Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Córdoba, Argentina.

Correspondencia para Gabriela B. Revollo: gabrielarevollo@gmail.com

Financiamiento: por el proyecto "Perfil antropométrico y altura geográfica en poblaciones infanto-juveniles jujeñas". SECTER – UNJu (Período 2016-2019).

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 23-3-2022

Aceptado: 24-8-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El tamaño de un recién nacido (RN) es el resultado de todo el crecimiento ocurrido desde su concepción hasta el momento del parto y refleja tanto la duración de la gestación como la tasa de crecimiento del feto. Por consiguiente, el tamaño al nacer debe considerarse en relación con la edad gestacional (EG) para evitar la confusión entre crecimiento y la madurez.¹ El crecimiento es un proceso biológico determinado por el incremento de la masa corporal debido al aumento del número y tamaño de las células. La maduración hace referencia al nivel de desarrollo alcanzado en un momento dado, proceso por el cual los seres vivos logran mayor capacidad funcional de sus tejidos, órganos y sistemas.²

El indicador más utilizado para analizar el tamaño al nacer relaciona el peso al nacimiento (PN) con la EG. Cuando el feto no alcanza el potencial de crecimiento esperado en el útero debido a factores genéticos o ambientales, se está frente a una restricción de crecimiento intrauterino (RCIU). La categoría pequeño para la edad gestacional (PEG), que se determina sobre la base del percentil 10 (P10) del PN por EG y sexo, es la que refleja dicha restricción.³ También se utiliza el percentil 3 (P3) que define el PEG grave, categoría más predictiva de resultados perinatales adversos que un percentil de corte <10.^{4,5}

Debido a que la RCIU es difícil de medir, existe consenso en la utilización del PEG como equivalente de RCIU con fines epidemiológicos.^{6,7} Teniendo en cuenta que las estimaciones de PEG varían sustancialmente en función de la población de referencia y el contexto social y ambiental, se promueve el uso de un único estándar de crecimiento universal frente a las referencias de crecimiento locales/nacionales. Argentina adopta el estándar INTERGROWTH-21st para la evaluación del tamaño al nacer y del crecimiento posnatal de los recién nacidos prematuros.⁸⁻¹¹

Existen muy pocos antecedentes sobre la evaluación de PEG con el estándar INTERGROWTH-21st en poblaciones argentinas en general y jujeñas en particular. Más numerosos son los estudios realizados solo sobre el PN en la provincia de Jujuy, que revelan un patrón regional diferencial, donde las tierras altas presentan pesos promedio significativamente menores, mayores prevalencias de bajo peso al nacer (BPN <2500 g) y menores de muy bajo peso al nacer (MBPN <1500 g). Estos resultados se relacionan con la influencia de la altura geográfica como uno de los factores ambientales más relevantes

que condicionan el tamaño al nacer. Los efectos fisiológicos de la hipoxia hipobárica sobre el tamaño corporal se inician a los 1500 metros sobre el nivel del mar (msnm) y aumentan progresivamente con la altitud.¹²

Existen pocos países que presenten un gradiente altitudinal como los ubicados sobre la cordillera de los Andes. Los antecedentes más abundantes que analizan la variación del PN en relación con la altura corresponden a Perú y a Bolivia;¹³⁻¹⁸ los trabajos que analizan el tamaño al nacer en estos ambientes extremos son escasos.

En Argentina, la mayoría de los antecedentes pertenecen a la provincia de Jujuy, debido a su localización sobre las estribaciones andinas, con ecorregiones situadas sobre un gradiente altitudinal (Puna ≈3000 msnm; Quebrada ≈2000 msnm; Valle ≈1000 msnm y Ramal ≈500 msnm) y con características demográficas, socioeconómicas y culturales propias.^{12,19-22}

Teniendo en cuenta las características topográficas antes mencionadas de la provincia de Jujuy y disponiendo de un registro continuo de los nacimientos de aproximadamente 25 años, el objetivo de este trabajo fue analizar la distribución espacial de las prevalencias de PEG y su tendencia secular (1991-2014).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo ecoepidemiológico transversal de serie temporal. Los datos provinieron de los certificados de RN vivos de la provincia de Jujuy desde 1991 hasta 2014, cedidos por la Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud de la Nación. Los criterios de exclusión fueron registros con EG <24⁺⁰ y >42⁺⁶ semanas, falta de datos de peso, sexo, embarazo gemelar y aquellos donde el lugar de residencia de la madre fuera externo a la provincia de Jujuy.

Análisis estadístico

Se estimaron las prevalencias e intervalos de confianza al 95 % (IC95%) de PEG <P3 y <P10 (peso según EG y sexo) utilizando el estándar INTERGROWTH-21st,⁹ por región y departamento, por año y por período (1991-1999; 2000-2008; 2009-2014). Las diferencias sexuales, espaciales y temporales se estudiaron utilizando pruebas para comparación de proporciones. Se confeccionaron mapas para mostrar la distribución espacial de las prevalencias a nivel departamental y por período, utilizando sistemas de información geográfica (Quantum GIS).

La descripción de las tendencias seculares de las categorías de PEG, con sus respectivos IC95%, fue llevada a cabo estimando funciones *splines* ajustadas con el programa Stata V.15. Para identificar los cambios en las tendencias de cada categoría de PEG en todo el período, se ajustaron mediante análisis de regresiones JoinPoint, las cuales permitieron estimar el cambio porcentual anual (CPA) y el correspondiente IC95% para el total provincial y por región. Este análisis se realizó utilizando el *software* Joinpoint.

Consideraciones éticas

Este proyecto adhiere a la declaración de Helsinki (WMA, 2013), a la Ley 25326 de Protección de Datos Personales, a la resolución 1480/2011 del Ministerio de Salud de la Nación y a la resolución 012565 del Ministerio de Salud de la Provincia de Jujuy. Asimismo, fue evaluado por el Comité Provincial de Ética de la Investigación

de la Salud del Ministerio de Salud de Jujuy, y aprobado mediante resolución N° 2872-S-2018.

RESULTADOS

Durante todo el período analizado, se registraron 322 742 nacidos vivos. Luego de aplicar los criterios de exclusión, la muestra quedó conformada por 308 469 nacidos vivos, con un promedio de aproximadamente 13 000 nacimientos por año. La distribución espacial fue heterogénea, tanto a nivel departamental como regional. Las regiones Puna y Quebrada (tierras altas ≥ 2000 msnm) registraron menos del 15 % de los nacimientos de la provincia en todo el período analizado.

Las prevalencias de PEG entre 1991 y 2014 para Jujuy fueron del 2,3 % (IC: 2,25-2,36) y el 7 % (IC: 6,88-7,06) para el percentil <3 y <10 respectivamente, mostrando una disminución significativa ($p < 0,05$) a lo largo del tiempo, tanto a nivel provincial como regional (*Tabla 1*).

TABLA 1. Prevalencias de pequeños para la edad gestacional <P3 y <P10 (IC95%) por región y período. Jujuy 1991-2014

PEG	Región	Período							
		1999-2000*		2001-2008*		2009-2014*		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<P3	Puna	403	4,36 (3,96-4,79)	272	3,01 (2,67-3,38)	149	2,68 (2,28-3,13)	824	3,45 (3,23-3,69)
	Quebrada	346	5,16 (4,65-5,7)	206	3,28 (2,86-3,74)	94	2,17 (1,77-2,64)	646	3,73 (3,46-4,02)
	Valle	1652	2,47 (2,35-2,59)	1359	2 (1,9-2,11)	813	1,71 (1,60-1,83)	1824	2,14 (2,05-2,24)
	Ramal	850	2,6 (2,44-2,78)	638	2,04 (1,89-2,2)	336	1,59 (1,42-1,76)	3824	2,1 (2,03-2,17)
	Jujuy	3252	2,81 (2,72-2,91)	2475	2,16 (2,08-2,25)	1392	1,77 (1,68-1,87)	7118	2,31 (2,25-2,36)
<P10	Puna	1234	13,35 (12,67-14,05)	971	10,74 (10,12-11,39)	526	9,45 (8,70-10,24)	2731	11,45 (11,05-11,86)
	Quebrada	978	14,57 (13,74-15,43)	654	10,42 (9,68-11,19)	329	7,61 (6,85-8,43)	1961	11,33 (10,86-11,81)
	Valle	5027	7,51 (7,31-7,71)	4229	6,24 (6,06-6,42)	2398	5,05 (4,86-5,25)	5162	6,07 (5,91-6,23)
	Ramal	2317	7,1 (6,82-7,38)	1876	6 (5,74-6,27)	969	4,57 (4,30-4,86)	11654	6,4 (6,28-6,51)
	Jujuy	9556	8,27 (8,11-8,43)	7730	6,76 (6,61-6,90)	4222	5,38 (5,22-5,54)	21508	6,96 (6,88-7,06)

*Diferencias sexuales significativas ($p < 0,05$) entre períodos para P<3 y P<10 Jujuy y regiones.

IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

PEG: pequeño para la edad gestacional.

n: número.

Puna y Quebrada presentaron prevalencias significativamente más elevadas en ambas categorías, alcanzando hacia el final del período valores similares a los iniciales de las regiones de tierras bajas.

Si bien a nivel provincial la prevalencia de PEG fue significativamente mayor en mujeres en todos los períodos, a nivel regional este comportamiento solo se mantiene en Valle, mientras que en Quebrada y en Ramal solo se observa para una categoría y un período (Tablas 2 y 3).

A nivel departamental, se observó que el comportamiento de PEG en ambas categorías fue similar al de su región de pertenencia. En el último período, todos los departamentos alcanzaron prevalencias de PEG <P3 y <P10 inferiores a los puntos de corte clínicos y epidemiológicos (3 % y 10 % respectivamente), a excepción de

Cochinoca en ambas categorías (3,4 % y 11 % respectivamente) y Rinconada para PEG <P3 (3,5 %) (Figura 1).

Al analizar la tendencia secular de las prevalencias de PEG <P3 y <P10, con el método de suavizado por *splines* mediano, se observa una tendencia descendente de ambas categorías en las 4 regiones y a nivel provincial. Mediante el análisis Jointpoint, se corrobora dicho descenso con un CPA del 2,5 % (<P3) y el 2,3 % (<P10) para el total provincial, mientras que a nivel regional osciló entre el 1,9 % (Valle) y el 5,2 % (Quebrada) por año de PEG <P3 (Figura 2). Para PEG <P10, los valores de CPA oscilaron entre el 1,9 % (Puna) y el 3,5 % (Quebrada) anual (Figura 3). No se encontraron puntos de inflexión significativos en los modelos de cada región, es decir, que el mejor ajuste observado fue con una única tendencia decreciente o a 0 Jointpoint.

TABLA 2. Prevalencias de pequeños para la edad gestacional <P3 (IC95%) por sexo, región y período. Jujuy 1991-2014

Región	Sexo	Período							
		1999-2000		2001-2008		2009-2014		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Puna	Varón	191	4,07 (3,53-4,66)	132	2,87 (2,42-3,38)	75	2,68 (2,13-3,32)	398	3,2 (2,98-3,62)
	Mujer	212	4,66 (4,07-5,3)	140	3,15 (2,67-3,7)	74	2,68 (2,12-3,33)	426	3,62 (3,3-3,97)
Quebrada	Varón	147	4,34* (3,69-5,07)	106	3,36 (2,77-4,03)	47	2,17 (1,62-2,85)	300	3,44* (3,08-3,84)
	Mujer	199	5,99* (5,22-6,83)	100	3,2 (2,63-3,86)	47	2,18 (1,63-2,86)	346	4,02* (3,62-4,45)
Valle	Varón	907	2,65* (2,48-2,83)	705	2,04 (1,89-2,19)	452	1,88* (1,71-2,05)	962	2,21* (2,07-2,35)
	Mujer	745	2,27* (2,12-2,44)	654	1,97 (1,83-2,13)	361	1,55* (1,39-1,71)	862	2,08* (1,94-2,22)
Ramal	Varón	442	2,63 (2,4-2,88)	336	2,1 (1,89-2,33)	184	1,7 (1,47-1,96)	2064	2,22 (2,13-2,32)
	Mujer	408	2,57 (2,34-2,83)	302	1,98 (1,77-2,21)	152	1,47 (1,25-1,71)	1760	1,97 (1,88-2,06)
JUJUY	Varón	1687	2,86 (2,72-2,99)	1279	2,19 (2,07-2,31)	758	1,9* (1,77-2,04)	3724	2,37* (2,29-2,44)
	Mujer	1564	2,77 (2,64-2,91)	1196	2,14 (2,02-2,26)	634	1,64* (1,52-1,77)	3394	2,25* (2,17-2,32)

* Diferencias sexuales significativas ($p < 0,05$).

IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

PEG: pequeño para la edad gestacional.

n: número.

TABLA 3. Prevalencias de pequeño para edad gestacional <P10 (IC95%) por sexo, región y período. Jujuy 1991-2014

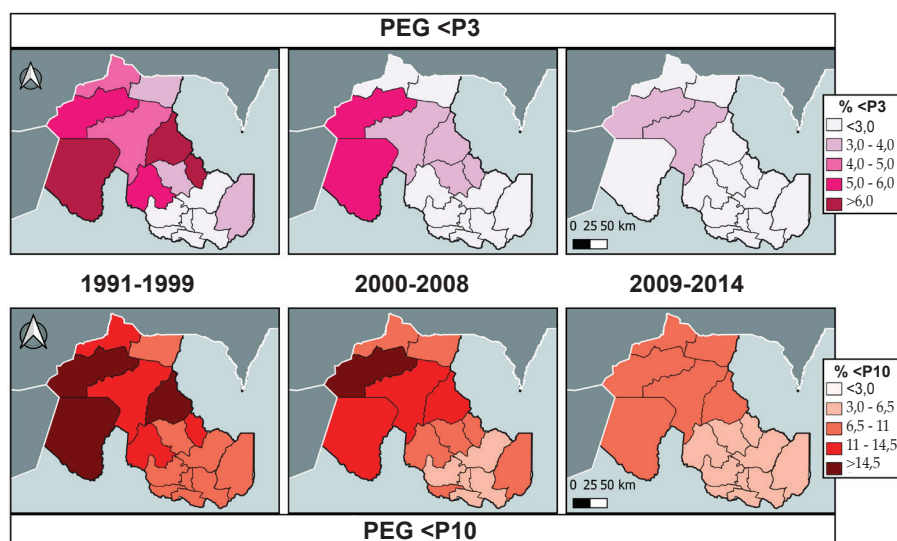
Región	Sexo	Período							
		1999-2000		2001-2008		2009-2014		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Puna	Varón	614	13,1 (12,14-14,07)	491	10,7 (9,80-11,59)	269	9,6 (8,55-10,73)	1374	11,4 (10,8-11,93)
	Mujer	620	13,6 (12,64-14,64)	480	10,8 (9,93-11,75)	257	9,3 (8,26-10,43)	1357	11,6 (10,98-12,13)
Quebrada	Varón	479	14,1 (13-15,35)	335	10,6 (9,58-11,73)	166	7,65 (6,59-8,83)	980	11,3 (10,6-11,93)
	Mujer	499	15,0 (13,83-16,26)	319	10,2 (9,19-11,31)	163	7,56 (6,50-8,74)	981	11,4 (10,74-12,09)
Valle	Varón	2713	7,93* (7,65-8,22)	2236	6,46* (6,20-6,72)	1304	5,41* (5,13-5,70)	2734	6,27* (6,05-6,5)
	Mujer	2314	7,06* (6,79-7,35)	1993	6,01* (5,76-6,27)	1094	4,69* (4,42-4,96)	2428	5,85* (5,63-6,08)
Ramal	Varón	1232	7,34 (6,95-7,74)	972	6,08 (5,72-6,46)	530	4,9* (4,50-5,32)	6253	6,73* (6,57-6,89)
	Mujer	1085	6,84 (6,46-7,24)	904	5,92 (5,55-6,30)	439	4,24* (3,86-4,64)	5401	6,05* (5,9-6,21)
JUJUY	Varón	5038	8,53* (8,3-8,76)	4034	6,91* (6,71-7,12)	2269	5,69* (5,46-5,92)	11341	7,2* (7,08-7,34)
	Mujer	4518	8,0* (7,78-8,22)	3696	6,6* (6,4-6,81)	1953	5,06* (4,84-5,28)	10167	6,72* (6,60-6,85)

* Diferencias sexuales significativas ($p < 0,05$).

IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

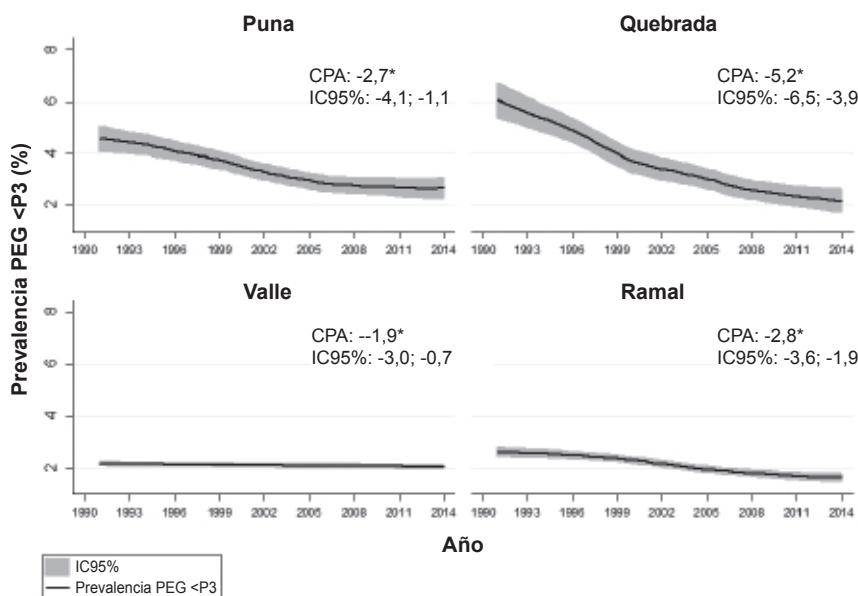
PEG: pequeño para edad gestacional.

n: número.

FIGURA 1. Distribución espacial de pequeños para la edad gestacional (PEG- <P3 y <P10) por departamento y período. Jujuy 1991-2014

PEG: pequeño para la edad gestacional.

FIGURA 2. Tendencia secular (1991-2014) de la prevalencia de pequeños para la edad gestacional <P3 (IC95%) por región

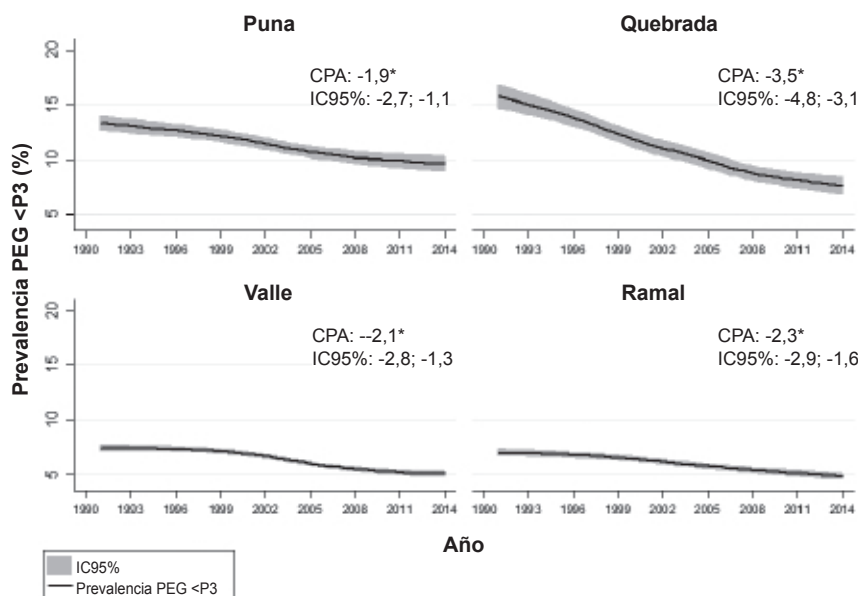


CPA: cambio porcentual anual.

PEG: pequeño para la edad gestacional.

IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

FIGURA 3. Tendencia secular (1991-2014) de la prevalencia de pequeños para la edad gestacional <P10 (IC95%) por región



CPA: cambio porcentual anual.

PEG: pequeño para la edad gestacional.

IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

DISCUSIÓN

A pesar de la importancia de analizar la RCIU, debido a que los RN con esta condición presentan, en comparación con los RN con un crecimiento intrauterino normal, un mayor riesgo de sufrir consecuencias adversas en la primera infancia y la niñez en términos de mortalidad, morbilidad, crecimiento, como así también de obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedades cardíacas y pulmonares, y accidentes cerebrovasculares en la vida adulta,^{23,24} existen pocos antecedentes sobre la evaluación de PEG con el estándar INTERGROWTH-21st.^{4,7,9,22}

En este estudio, se encontró una prevalencia de PEG del 7 % (P10) y el 2,3 % (P3) en Jujuy para todo el período analizado. Para el año 2010, en un estudio global de este indicador, la prevalencia de PEG (<P10) para Latinoamérica y el Caribe (12,5 %; IC 9,4-16,3) y Argentina (11,3 %; IC 8,2-15) fue superior a lo hallado en este trabajo, tanto a nivel provincial como regional. Solo la región Puna presentó en el último período (2009-2014) una prevalencia (9,5 %) que cae dentro de los IC del estudio mencionado.²⁵ En otro estudio global para el año 2012,⁷ estimaron el 19,3 % (IC 17,6-31,9) nacidos PEG en países de ingresos bajos y medios, como así también para Latinoamérica y el Caribe. Si bien las prevalencias informadas fueron más bajas, el 8,6 % (IC 6,7-19,3) para Latinoamérica y el Caribe, y el 7,6 % (IC 6,3-16,6) para Argentina, en relación con el 2010, continúan siendo más elevadas a las presentadas en este trabajo para Jujuy y sus regiones.

Los únicos datos nacionales que analizan la categoría de PEG <P3 son los proporcionados en los trabajos de Revollo *et al.*,⁴ y Martínez *et al.*²⁶ Los primeros encontraron que las prevalencias de BP (PEG <P3) a nivel regional son más altas, casi el doble, en los pretérminos que las observadas en los nacidos de término.⁴ Mientras que el trabajo de Martínez *et al.*, realizado a partir de los registros del Sistema Informático Perinatal de Jujuy en el período 2009-2014, encontró una prevalencia de PEG <P3 levemente inferior (1,27 %) a la del presente trabajo (1,8 %) para el mismo período, reportando además una tasa 1,3 veces más elevada de dicho indicador en los nacimientos de tierras altas (>2000 msnm) en relación con los de tierras bajas.²⁶

En todos los períodos analizados la prevalencia de PEG (<P10; <P3) fue superior en las regiones Puna y Quebrada; si bien podrían estar condicionadas por factores

socioeconómicos desfavorables, no se descarta que se relacionen con las características del crecimiento impuestas por la hipoxia de altura. Esto significa que la distribución del PN se encuentra desviada hacia la izquierda de la curva en las regiones Puna y Quebrada, y que, por lo tanto, cualquiera de los percentiles utilizados para diagnosticar PEG captaría un mayor número de RN con esta condición. Por otra parte, es un hecho bien comprobado que la reducción del PN con la altura se acompaña de una mayor prevalencia de PEG.^{21,22,27}

La prevalencia de PEG, en ambas categorías, presentó un descenso significativo a lo largo del tiempo en todo el territorio jujeño. Si bien no existen muchos antecedentes sobre la tendencia secular de PEG (<P10 y <P3), los estudios disponibles exhiben resultados dispares y se refieren a muy pocos países.²⁸⁻³¹ En Utah, Estados Unidos, entre 2000 y 2008 se observó una disminución del PN junto a un incremento de la prevalencia de PEG.³¹ En Francia, entre 1972 y 2003 el PN presentó fluctuaciones hasta 1995 y luego permaneció constante, en tanto que la prevalencia de PEG disminuyó hasta 1995 y se incrementó luego hasta el final del período.³² En ambos estudios, los autores no disponen de una explicación para identificar los factores responsables de estos cambios discordantes.

El descenso significativo de la prevalencia de PEG observado en este trabajo en la provincia de Jujuy y sus regiones se interpreta como una mejora de las condiciones de vida, reflejadas en la disminución de las necesidades básicas insatisfechas (NBI) a nivel departamental y regional en los tres últimos censos nacionales de población y vivienda (1991, 2001 y 2010). En 1991 existía, comparativamente, mayor desigualdad en la provincia: la región Puna y sus departamentos presentaban los valores más altos de NBI. En 2001 se observa, en general, una disminución de este indicador con una menor heterogeneidad interdepartamental, pero persistente en los departamentos puneños de Susques y Rinconada con valores altos de NBI. La tendencia a la baja se prolonga en el 2010.³³ De acuerdo con Golovanevsky *et al.*, esta dinámica de las condiciones de vida estaría condicionada por las actividades agropecuarias y el fuerte proceso de urbanización que experimenta la provincia de Jujuy a partir de 1960.³³

La evolución regional de las NBI es semejante a la del PEG mostrada en el presente trabajo

(Figura 2), aunque este presenta un descenso de la prevalencia de PEG más acentuado, con valores del CPA superiores al nivel provincial y de las restantes regiones tanto en PEG <P10 como <P3 se observa en la región de la Quebrada. Esta región, que une la Puna con los valles de la provincia de Jujuy, históricamente fue un destino turístico destacado, que aumentó al ser declarada por la UNESCO Patrimonio Cultural y Natural de la Humanidad en el año 2003, lo cual produjo un indudable impacto en el desarrollo local.

A pesar de ser Quebrada la que presentó el mayor descenso en las prevalencias de PEG, continúa siendo de las más altas de la provincia junto con la Puna, en comparación con las regiones de Valle y de Ramal. Esto coincide con los resultados reportados por Revollo *et al.* (2017), a partir de los certificados de nacimiento de Argentina del año 2013, donde las prevalencias de PEG más bajas se observaron en las regiones Centro y Patagonia (las más desarrolladas de Argentina). Estas comparaciones apoyan la idea de que las desventajas socioeconómicas siguen siendo uno de los principales factores determinantes de PEG, incluso en países desarrollados.^{34,35}

Las relaciones de PEG con las condiciones socioeconómicas que vienen de analizarse indicarían que su análisis podría constituir un *proxy* de desarrollo socioeconómico, sin embargo, esta presunción requiere su validación a través de otros indicadores socioeconómicos y de morbilidad y mortalidad. La principal fortaleza de este estudio reside en la extensión de la cobertura temporal (24 años) y en el gran volumen de datos, que representan la totalidad de los nacimientos de la provincia de Jujuy sucedidos entre 1991 y 2014. Como principal limitación, se encuentran las relacionadas con el trabajo con datos secundarios, lo cual pone de manifiesto la importancia y el valor que tiene el registro de datos.

CONCLUSIONES

Las prevalencias de PEG, independientemente del punto de corte utilizado para establecerlas (<P3 o <P10), muestran un descenso significativo en el período analizado, tanto a nivel provincial como regional.

Se constata que la altura geográfica es un condicionante *per se* del tamaño al nacer, puesto que las regiones Puna y Quebrada presentan siempre las prevalencias de PEG más elevadas y que recién al final del período analizado estas

prevalencias alcanzan los valores iniciales de PEG encontrados en Valle y en Ramal. ■

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría: informe de un Comité de Expertos de la OMS. Ginebra: OMS; 1995.
2. Grande MdelC, Román MD. Nutrición y Salud Materno Infantil. 2da ed. Córdoba: Brujas; 2015.
3. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967; 71(2):159-63.
4. Revollo GB, Martínez JI, Grandi C, Alfaro EL, Dipierri JE. Prevalence of underweight and small for gestational age in Argentina: Comparison between the INTERGROWTH-21st standard and an Argentine reference. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(6):547-55.
5. Zeitlin J, Bonamy AKE, Piedvache A, Cuttini M, et al. Variation in term birthweight across European countries affects the prevalence of small for gestational age among very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2017; 106(9):1447-55.
6. Claussn B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG.* 2001; 108(8):830-4.
7. Lee AC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ.* 2017; 358:j3677.
8. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo, Comité de Estudios Fetonatales. Propuesta de actualización de la evaluación antropométrica del recién nacido. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(1):89-95.
9. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014; 384(9946):857-68.
10. Grandi C, Dipierri J. Propuesta de actualización de la evaluación antropométrica del recién nacido. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(4):e274-5.
11. del Pino M, Nieto R, Meritano J, Rabosto Moleon R, et al. Recomendaciones para la evaluación del tamaño al nacer y del crecimiento posnatal de los recién nacidos prematuros. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(5):S142-52.
12. Bejarano IF, Alfaro EL, Dipierri JE, Grandi C. Variabilidad interpoblacional y diferencias ambientales, maternas y perinatales del peso al nacimiento. *Rev Hosp Matern Infant Ramón Sardá.* 2009; 28(1):29-39.
13. Beall C. Optimal birthweights in Peruvian populations at high and low altitudes. *Am J Phys Anthropol.* 1981; 56(3):209-16.
14. Giussani DA, Phillips PS, Anstee S, Barker DJP. Effects of altitude versus economic status on birth weight and body shape at birth. *Pediatr Res.* 2001; 49(4):490-4.
15. Keyes LE, Armaza FJ, Niermeyer S, Vargas E, et al. Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Pediatr Res.* 2003; 54(1):20-5.
16. Soria R, Julian CG, Vargas E, Moore LG, Giussani DA. Graduated effects of high-altitude hypoxia and highland ancestry on birth size. *Pediatr Res.* 2013; 74(6):633-8.
17. Villamonte W, Jerí M, Lajo L, Monteagudo Y, Diez G. Peso al nacer en recién nacidos a término en diferentes niveles de altura en el Perú. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2011; 57(3):144-50.

18. Villamonte-Calanche W, Yabar-Galdos G, Jerí-Palomino M, Wilson NA. Anthropometric reference curves for term neonates born at 3400 meters above sea level. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(12):1946-51.
19. Alvarez DPB, Dipierri JE, Bejarano IF, Alfaro EL. Variación altitudinal del peso al nacer en la provincia de Jujuy. *Arch Argent Pediatr*. 2002; 100(6):440-7.
20. Moreno Romero S, Marrodán Serrano M, Dipierri J. Peso al nacimiento en ecosistemas de altura. Noroeste argentino: Susques. *Obs Medioambient*. 2003; 6:161-76.
21. Grandi C, Dipierri J, Luchtenberg G, Moresco A, Alfaro Gómez EL. Efecto de la altitud sobre el peso al nacer y eventos perinatales adversos en dos poblaciones argentinas. *Rev Fac Cienc Méd*. 2013; 70(2):55-62.
22. Martínez JI, Revollo GB, Alfaro EL, Grandi C, Dipierri JE. Proportionality indices, geographic altitude, and gestational age in newborns from Jujuy, Argentina. *Am J Hum Biol*. 2020; 33(1):e23454.
23. Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest*. 1995; 25(7):457-63.
24. Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 56(2):298-312.
25. Lee ACC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health*. 2013; 1(1):e26-36.
26. Martínez JI, Román EM, Alfaro EL, Grandi C, Dipierri JE. Geographic altitude and prevalence of underweight, stunting and wasting in newborns with the INTERGROWTH-21st standard. *J Pediatr (Rio J)*. 2019; 95(3):366-73.
27. Julian CG, Vargas E, Armaza JF, Wilson MJ, et al. High-altitude ancestry protects against hypoxia-associated reductions in fetal growth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92(5):F372-7.
28. Agay-Shay K, Rudolf M, Rubin L, Haklai Z, Grotto I. Trends in Fetal Growth Between 2000 to 2014 in Singleton Live Births from Israel. *Sci Rep*. 2018; 8(1):1089.
29. Ananth CV, Balasubramanian B, Demissie K, Kinzler WL. Small-for-gestational-age births in the United States: an age-period-cohort analysis. *Epidemiology*. 2004; 15(1):28-35.
30. Donahue SMA, Kleinman KP, Gillman MW, Oken E. Trends in Birth Weight and Gestational Length Among Singleton Term Births in the United States: 1990–2005. *Obstet Gynecol*. 2010; 115(2 Part 1):357-64.
31. Morisaki N, Esplin MS, Varner MW, Henry E, Oken E. Declines in Birth Weight and Fetal Growth Independent of Gestational Length. *Obstet Gynecol*. 2013; 121(1):51-8.
32. Diouf I, Charles MA, Blondel B, Heude B, Kaminski M. Discordant time trends in maternal body size and offspring birthweight of term deliveries in France between 1972 and 2003: data from the French National Perinatal Surveys. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011; 25(3):210-7.
33. Golovanevsky L, Bergesio L, Reid Rata Y. Mapa de la dinámica poblacional en Jujuy: cambios y continuidades en el empleo y las condiciones de vida. III Seminario Internacional Desigualdad y Movilidad Social en América Latina. 13 al 15 de mayo de 2015. Bariloche, 2015. En Memoria Académica. [Acceso: 25 de agosto de 2022]. Disponible en: http://www.memoria.fahce.unlp.edu.ar/trab_eventos/ev.9376/ev.9376.pdf
34. Beard JR, Lincoln D, Donoghue D, Taylor D, et al. Socioeconomic and maternal determinants of small-for-gestational age births: Patterns of increasing disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(5):575-83.
35. Räisänen S, Gissler M, Sankilampi U, Saari J, et al. Contribution of socioeconomic status to the risk of small for gestational age infants – a population-based study of 1,390,165 singleton live births in Finland. *Int J Equity Health*. 2013; 12:28.

Spatial distribution and secular trend (1991–2014) of small for gestational age infants born in Jujuy

Gabriela B. Revollo^{a,b} , José E. Dipierri^a , María del Pilar Díaz^c , Emma L. Alfaro Gómez^{a,b} 

ABSTRACT

Introduction. A fetus that does not reach the expected growth potential *in utero* is considered small for gestational age (SGA). Such restriction depends on genetic and/or environmental factors, being altitude a very relevant factor. This study analyzes the spatial distribution of the prevalence of SGA and its secular trend in Jujuy (1991–2014).

Materials and methods. The records of 308 469 live births in Jujuy (Health Statistics and Information Department) were analyzed. The prevalence of SGA (weight/gestational age < P10 and < P3) was estimated for sex according to the INTERGROWTH-21st standard in the ecoregions of Jujuy (Valle and Ramal –less than 2000 MASL–, Puna, and Quebrada) across 3 periods (1991–2000, 2001–2009, 2010–2014) and proportions were compared. The secular trend was assessed using the Joinpoint regression analysis.

Results. The overall prevalence of SGA was 2.3% (< P3) and 7% (< P10). Significantly higher values were observed in Puna and Quebrada in both SGA categories and across all periods. Only in Valle, significant differences were observed between sexes across all periods. The prevalence of SGA showed a significant downward secular trend at a provincial and regional level, and this was greater in Quebrada (5.2% < P3 and 3.5% < P10).

Conclusions. A consistent and significant decrease in the prevalence of SGA has been observed since the 1990s in Jujuy, where altitude is itself a determining factor of size at birth, since the Puna and Quebrada regions showed the highest prevalence of SGA during the entire period.

Key words: small for gestational age infant; medical geography; prevalence; secular trend; Jujuy.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02661.eng>

To cite: Revollo GB, Dipierri JE, Díaz MP, Alfaro Gómez EL. Spatial distribution and secular trend (1991–2014) of small for gestational age infants born in Jujuy. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202661.

^a Institute of Ecoregions of the Andes (Instituto de Ecorregiones Andinas), National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, CONICET), Jujuy, Argentina; ^b Institute for High Altitude Biology (Instituto de Biología de la Altura), Universidad Nacional de Jujuy, Jujuy, Argentina; ^c Institute for Research in Health Sciences (Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, INICSA), School of Medical Sciences, Universidad Nacional de Córdoba, National Scientific and Technical Research Council (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, CONICET), Córdoba, Argentina.

Correspondence to Gabriela B. Revollo: gabrielarevollo@gmail.com

Funding: This study was funded through project “Anthropometric profile and altitude in pediatric and adolescent populations of Jujuy” (Perfil antropométrico y altura geográfica en poblaciones infanto-juveniles jujeñas). SECTER – UNJu (2016–2019 period).

Conflict of interest: None.

Received: 3-23-2022

Accepted: 8-24-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial - Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

The size of a newborn infant (NBI) is the result of the growth, from conception to birth, and reflects both the duration of gestation and the growth rate of the fetus. Therefore, birth size should be considered in relation to gestational age (GA) to avoid confusion between growth and maturation.¹ Growth is a biological process determined by the increase in body mass due to the increase in the number and size of cells. Maturation refers to the level of development reached at a given moment, a process by which living beings achieve the greater functional capacity of their tissues, organs, and systems.²

The most common indicator used to analyze size at birth establishes a relation between birth weight (BW) and GA. When a fetus does not reach the expected growth potential *in utero* due to genetic or environmental factors, this is called intrauterine growth restriction (IUGR). The small for gestational age (SGA) category, which is determined based on the 10th percentile (P10) of BW for GA and sex, is a reflection of such restriction.³ The 3rd percentile (P3), which defines severe SGA, is also used because it is a category more predictive of adverse perinatal outcomes than the < P10 cutoff point.^{4,5}

Since IUGR is difficult to measure, there is consensus on the use of SGA data as the equivalent of IUGR for epidemiological purposes.^{6,7} Considering that SGA estimates vary substantially depending on the reference population and the social and environmental setting, having a single universal growth standard is encouraged over local/national growth references. Argentina has adopted the INTERGROWTH-21st standard for the assessment of size at birth and postnatal growth of preterm infants.^{8–11}

There are only a few records of SGA assessments using the INTERGROWTH-21st standard in the Argentine population in general, and in the Jujuy population in particular. However, a higher number of studies have been conducted focused on BW in the province of Jujuy, which revealed a differential regional pattern, where a significantly lower average weight, a higher prevalence of low birth weight (LBW < 2500 g), and a lower prevalence of very low birth weight (VLBW < 1500 g) were observed in the highlands. These results are related to the influence of altitude as one of the most relevant environmental factors conditioning size at birth. The physiological effects of hypobaric hypoxia on body size begin at 1500 meters above sea

level (MASL) and increase progressively with altitude.¹²

Only few countries have an altitudinal gradient like those located in the Andes mountain range. Plenty of the studies that have analyzed the variation of BW in relation to altitude correspond to Peru and Bolivia,^{13–18} whereas studies that have analyzed the size at birth in these extreme environments are scarce.

In Argentina, most studies were carried out in relation to the province of Jujuy, due to its location on the Andean foothills, with ecoregions located on an altitudinal gradient (Puna ≈3000 MASL, Quebrada ≈2000 MASL, Valle ≈1000 MASL, and Ramal ≈500 MASL) and their own demographic, socioeconomic, and cultural characteristics.^{12,19–22}

Taking into account the aforementioned topographic features of the province of Jujuy and having a continuous registration of births for approximately 25 years, the objective of this study was to analyze the spatial distribution of the prevalence of SGA and its secular trend (1991–2014).

MATERIALS AND METHODS

This was a descriptive, retrospective, eco-epidemiological, cross-sectional, time-series study. The data were obtained from the certificates of live NBIs in the province of Jujuy from 1991 to 2014, provided by the Health Statistics and Information Department of the National Ministry of Health of Argentina. Exclusion criteria were records indicating a GA < 24+0 and > 42+6 weeks, missing weight or sex, twin pregnancy, and those where the mother's place of residence was outside the province of Jujuy.

Statistical analysis

Prevalence values and 95% confidence intervals (CIs) of SGA < P3 and < P10 (weight for GA and sex) were estimated using the INTERGROWTH-21st standard,⁹ by region and department, by year, and by period (1991–1999, 2000–2008, 2009–2014). Sex, spatial, and temporal differences were analyzed using tests for the comparison of proportions. Maps were developed to show the spatial distribution of prevalence by department and period, using geographic information systems (Quantum GIS).

The secular trends of SGA categories, with their respective 95% CIs, were estimated using spline functions adjusted with the Stata V.15 software. The changes in the trends of each SGA category across the entire period were

identified adjusting Joinpoint regression analysis, which allowed estimating the annual percent change (APC) and the corresponding 95% CI for the total for the province and by region. The Joinpoint software was used for this analysis.

Ethical considerations

This study adheres to the Declaration of Helsinki (WMA, 2013), Law no. 25326 on Personal Data Protection, Resolution no. 1480/2011 by the National Ministry of Health, and Resolution no. 012565 by the Ministry of Health of the Province of Jujuy. It was also assessed by the Provincial Health Research Ethics Committee of the Ministry of Health of Jujuy and approved by Resolution no. 2872-S-2018.

RESULTS

During the entire period studied, 322 742 live births were registered. After applying the exclusion

criteria, the sample was made up of 308 469 live births, with an average of approximately 13 000 births per year. The spatial distribution was heterogeneous, both at the departmental and regional level. The Puna and Quebrada regions (highlands ≥ 2000 MASL) accounted for less than 15% of births in the province in the entire period studied.

The prevalence of SGA $< P3$ and $< P10$ in Jujuy between 1991 and 2014 was 2.3% (CI: 2.25–2.36) and 7% (CI: 6.88–7.06), respectively, with a significant decrease ($p < 0.05$) over time, both at the provincial and regional level (*Table 1*). The prevalence was significantly higher in both categories in Puna and Quebrada, and reached a value similar to the baseline value of the lowland regions towards the end of the period.

Although at the provincial level the prevalence of SGA was significantly higher in female NBIs across all periods, at the regional level, this was

TABLE 1. Prevalence of small for gestational age infants $< P3$ and $< P10$ (95% CI) by region and period. Jujuy 1991–2014

SGA	Region	Period							
		1999-2000*		2001-2008*		2009-2014*		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<P3	Puna	403	4.36 (3.96-4.79)	272	3.01 (2.67-3.38)	149	2.68 (2.28-3.13)	824	3.45 (3.23-3.69)
	Quebrada	346	5.16 (4.65-5.7)	206	3.28 (2.86-3.74)	94	2.17 (1.77-2.64)	646	3.73 (3.46-4.02)
	Valle	1652	2.47 (2.35-2.59)	1359	2 (1.9-2.11)	813	1.71 (1.60-1.83)	1824	2.14 (2.05-2.24)
	Ramal	850	2.6 (2.44-2.78)	638	2.04 (1.89-2.2)	336	1.59 (1.42-1.76)	3824	2.1 (2.03-2.17)
	Jujuy	3252	2.81 (2.72-2.91)	2475	2.16 (2.08-2.25)	1392	1.77 (1.68-1.87)	7118	2.31 (2.25-2.36)
<P10	Puna	1234	13.35 (12.67-14.05)	971	10.74 (10.12-11.39)	526	9.45 (8.70-10.24)	2731	11.45 (11.05-11.86)
	Quebrada	978	14.57 (13.74-15.43)	654	10.42 (9.68-11.19)	329	7.61 (6.85-8.43)	1961	11.33 (10.86-11.81)
	Valle	5027	7.51 (7.31-7.71)	4229	6.24 (6.06-6.42)	2398	5.05 (4.86-5.25)	5162	6.07 (5.91-6.23)
	Ramal	2317	7.1 (6.82-7.38)	1876	6 (5.74-6.27)	969	4.57 (4.30-4.86)	11654	6.4 (6.28-6.51)
	Jujuy	9556	8.27 (8.11-8.43)	7730	6.76 (6.61-6.90)	4222	5.38 (5.22-5.54)	21508	6.96 (6.88-7.06)

*Significant differences between sexes ($p < 0.05$) among periods for $< P3$ and $< P10$ in Jujuy and its regions.

CI: confidence interval.

SGA: small for gestational age.

n: number.

only observed in Valle, while in Quebrada and Ramal, it was only observed for one category and one period (*Tables 2 and 3*).

At the departmental level, it was observed that the behavior of SGA in both categories was similar to that of their region of origin. In the last period, all departments reached a prevalence of SGA < P3 and < P10 below the clinical and epidemiological cutoff points (3% and 10%, respectively), except in Cochínoca in both categories (3.4% and 11%, respectively) and in Rinconada for SGA < P3 (3.5%) (*Figure 1*).

The analysis of the secular trend of the prevalence of SGA < P3 and < P10 using the median spline smoothing method showed a downward trend in both categories in the 4 regions and at the provincial level. The Joinpoint analysis corroborated such reduction with an APC of 2.5% (< P3) and 2.3% (< P10) for the total at

a provincial level, while at the regional level it ranged from 1.9% (Valle) to 5.2% (Quebrada) per year of SGA < P3 (*Figure 2*). For SGA < P10, the APC ranged from 1.9% (Puna) to 3.5% (Quebrada) per year (*Figure 3*). No significant inflection points were noted in the models for each region, i.e., the best fit was observed with a single downward trend or at 0 joinpoint.

DISCUSSION

Despite the importance of analyzing IUGR –given that, compared to NBIs with normal intrauterine growth, those with IUGR have an increased risk for adverse effects in early childhood and childhood in terms of mortality, morbidity, growth, obesity, hypertension, diabetes, heart and lung disease, and stroke in adulthood,^{23,24}— there are scarce records of SGA assessment using the INTERGROWTH-21st standard.^{4,7,9,22}

TABLE 2. Prevalence of small for gestational age infants < P3 (95% CI) by sex, region, and period. Jujuy 1991–2014

Region	Sex	Period							
		1999-2000		2001-2008		2009-2014		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Puna	Male	191	4.07 (3.53-4.66)	132	2.87 (2.42-3.38)	75	2.68 (2.13-3.32)	398	3.2 (2.98-3.62)
	Female	212	4.66 (4.07-5.3)	140	3.15 (2.67-3.7)	74	2.68 (2.12-3.33)	426	3.62 (3.3-3.97)
Quebrada	Male	147	4.34* (3.69-5.07)	106	3.36 (2.77-4.03)	47	2.17 (1.62-2.85)	300	3.44* (3.08-3.84)
	Female	199	5.99* (5.22-6.83)	100	3.2 (2.63-3.86)	47	2.18 (1.63-2.86)	346	4.02* (3.62-4.45)
Valle	Male	907	2.65* (2.48-2.83)	705	2.04 (1.89-2.19)	452	1.88* (1.71-2.05)	962	2.21* (2.07-2.35)
	Female	745	2.27* (2.12-2.44)	654	1.97 (1.83-2.13)	361	1.55* (1.39-1.71)	862	2.08* (1.94-2.22)
Ramal	Male	442	2.63 (2.4-2.88)	336	2.1 (1.89-2.33)	184	1.7 (1.47-1.96)	2064	2.22 (2.13-2.32)
	Female	408	2.57 (2.34-2.83)	302	1.98 (1.77-2.21)	152	1.47 (1.25-1.71)	1760	1.97 (1.88-2.06)
JUJUY	Male	1687	2.86 (2.72-2.99)	1279	2.19 (2.07-2.31)	758	1.9* (1.77-2.04)	3724	2.37* (2.29-2.44)
	Female	1564	2.77 (2.64-2.91)	1196	2.14 (2.02-2.26)	634	1.64* (1.52-1.77)	3394	2.25* (2.17-2.32)

*Significant differences between sexes ($p < 0.05$).

CI: confidence interval.

SGA: small for gestational age.

n: number.

TABLE 3. Prevalence of small for gestational age infants < P10 (95% CI) by sex, region, and period. Jujuy 1991–2014

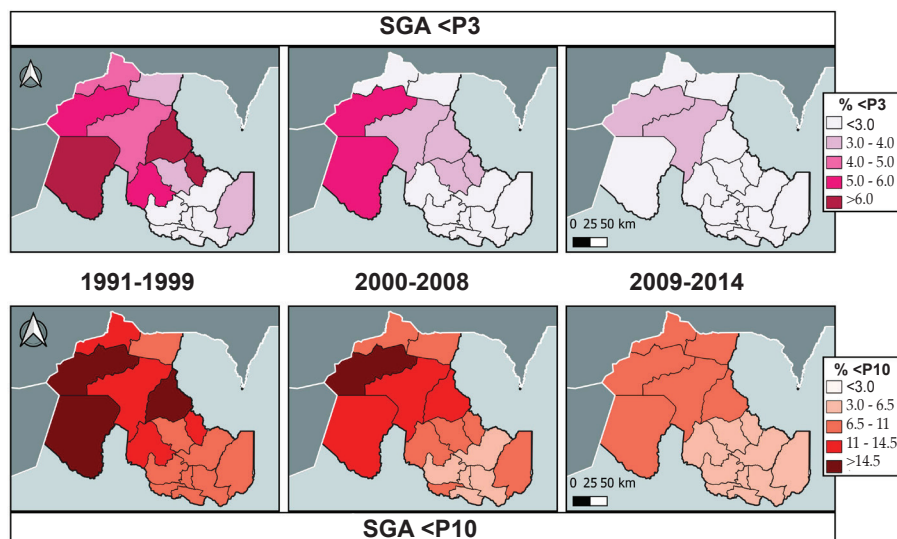
Region	Sex	Period							
		1999-2000		2001-2008		2009-2014		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Puna	Male	614	13.1 (12.14-14.07)	491	10.7 (9.80-11.59)	269	9.6 (8.55-10.73)	1374	11.4 (10.8-11.93)
	Female	620	13.6 (12.64-14.64)	480	10.8 (9.93-11.75)	257	9.3 (8.26-10.43)	1357	11.6 (10.98-12.13)
Quebrada	Male	479	14.1 (13-15.35)	335	10.6 (9.58-11.73)	166	7.65 (6.59-8.83)	980	11.3 (10.6-11.93)
	Female	499	15.0 (13.83-16.26)	319	10.2 (9.19-11.31)	163	7.56 (6.50-8.74)	981	11.4 (10.74-12.09)
Valle	Male	2713	7.93* (7.65-8.22)	2236	6.46* (6.20-6.72)	1304	5.41* (5.13-5.70)	2734	6.27* (6.05-6.5)
	Female	2314	7.06* (6.79-7.35)	1993	6.01* (5.76-6.27)	1094	4.69* (4.42-4.96)	2428	5.85* (5.63-6.08)
Ramal	Male	1232	7.34 (6.95-7.74)	972	6.08 (5.72-6.46)	530	4.9* (4.50-5.32)	6253	6.73* (6.57-6.89)
	Female	1085	6.84 (6.46-7.24)	904	5.92 (5.55-6.30)	439	4.24* (3.86-4.64)	5401	6.05* (5.9-6.21)
JUJUY	Male	5038	8.53* (8.3-8.76)	4034	6.91* (6.71-7.12)	2269	5.69* (5.46-5.92)	11341	7.2* (7.08-7.34)
	Female	4518	8.0* (7.78-8.22)	3696	6.6* (6.4-6.81)	1953	5.06* (4.84-5.28)	10167	6.72* (6.60-6.85)

*Significant differences between sexes ($p < 0.05$).

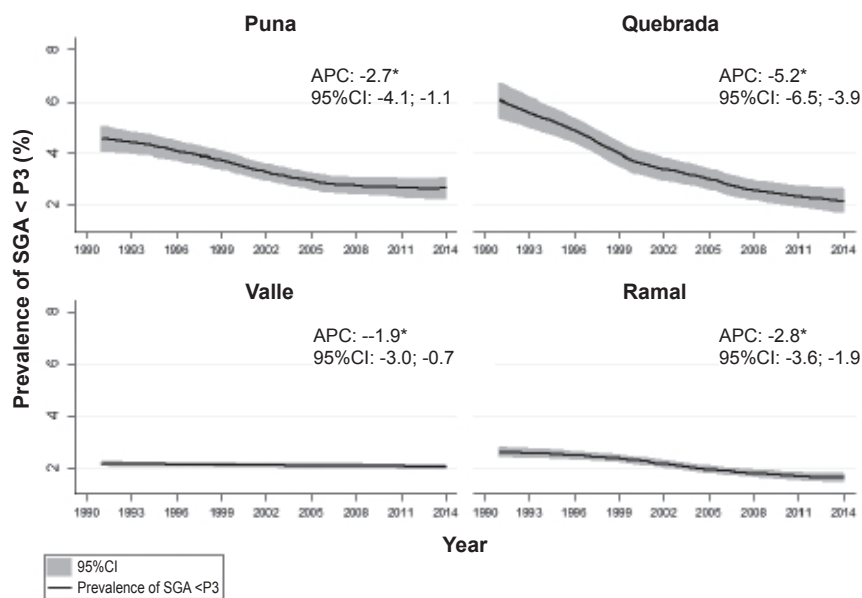
CI: confidence interval.

SGA: small for gestational age.

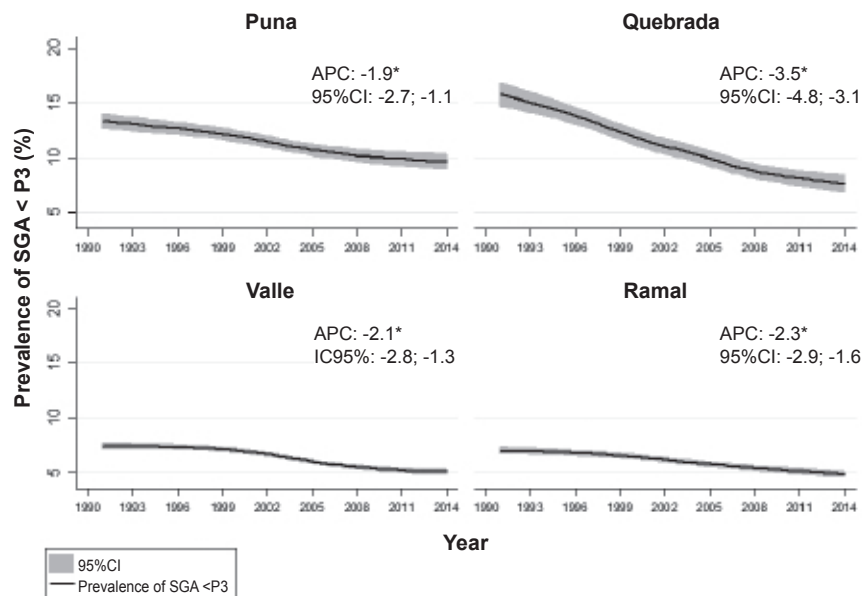
n: number.

FIGURE 1. Spatial distribution of small for gestational age infants (SGA < P3 and < P10) by department and period. Jujuy 1991–2014

SGA: small for gestational age.

FIGURE 2. Secular trend (1991–2014) of the prevalence of small for gestational age infants < P3 (95% CI) by region

APC: annual percent change.
 SGA: small for gestational age.
 CI: confidence interval.

FIGURE 3. Secular trend (1991–2014) of the prevalence of small for gestational age infants < P10 (95% CI) by region

APC: annual percent change.
 SGA: small for gestational age.
 CI: confidence interval.

In this study, the prevalence of SGA in Jujuy was 7% (P10) and 2.3% (P3) for the entire study period. In a global study of this indicator, for 2010, the prevalence of SGA (< P10) observed in Latin America and the Caribbean (12.5%, CI: 9.4–16.3) and in Argentina (11.3%, CI: 8.2–15) was higher than that found in this study, both at the provincial and regional level. Only in the Puna region and for the last period (2009–2014), the prevalence (9.5%) observed met the CIs indicated in the study mentioned above.²⁵ In another global study, for 2012,⁷ the authors estimated that the prevalence of SGA was 19.3% (CI: 17.6–31.9) in low- and middle-income countries, as well as in Latin America and the Caribbean. Although the prevalence values reported were lower, 8.6% (CI: 6.7–19.3) for Latin America and the Caribbean and 7.6% (CI: 6.3–16.6) for Argentina, compared to 2010, they continue to be higher than those observed in this study for Jujuy and its regions.

The only national data analyzing the category of SGA < P3 are those provided in the studies by Revollo et al.,⁴ and Martínez et al.²⁶ The former found a higher prevalence of LBW (SGA < P3) at a regional level, almost twice as high, among preterm infants compared to term NBIs.⁴ While the study by Martínez et al., conducted based on the records of the Perinatal Information System of Jujuy in the 2009–2014 period, found a prevalence of SGA < P3 slightly lower (1.27%) than that observed in this study (1.8%) for the same period, they also reported a 1.3 times higher rate of the same indicator in the highlands (> 2000 MASL) compared to the lowlands.²⁶

Across all the periods analyzed, the prevalence of SGA (< P10, < P3) was higher in the Puna and Quebrada regions; although this could be conditioned by unfavorable socioeconomic factors, it is not possible to rule out its relation to growth characteristics imposed by high-altitude hypoxia. This means that the distribution of BW deviates towards the left of the curve in the Puna and Quebrada regions, and that, therefore, any of the percentiles used to diagnose SGA would capture a greater number of NBIs with this condition. On the other hand, it has been well-established that a decreased BW with altitude is accompanied by a higher prevalence of SGA.^{21,22,27}

The prevalence of SGA, in both categories, showed a significant decrease over time throughout Jujuy. Although there are not many records of the secular trend of SGA (< P10 and < P3), available studies show disparate results and refer to very few countries.^{28–31} In Utah, USA,

between 2000 and 2008, a decrease in BW was observed along with an increase in the prevalence of SGA.³¹ In France, between 1972 and 2003, BW fluctuated until 1995 and then remained constant, while the prevalence of SGA decreased until 1995 and then increased until the end of the period.³² In both studies, the authors did not find an explanation to identify the factors responsible for such discordant changes.

The significant decrease in the prevalence of SGA observed in this study in the province of Jujuy and its regions can be interpreted as an improvement in living conditions, reflected in the decrease in unmet basic needs (UBN) at the departmental and regional level in the past 3 national censuses of population and housing (1991, 2001, and 2010). In 1991, by comparison, inequalities were greater in Jujuy: the Puna region and its departments had the highest UBN values. In 2001, in general, there was a decrease in this indicator with less interdepartmental heterogeneity, but it persisted in the Puna departments of Susques and Rinconada, with high UBN values. The downward trend continued in 2010.³³ According to Golovanevsky et al., such dynamic of living conditions would be influenced by agricultural activities and the strong urbanization process experienced by the province of Jujuy since 1960.³³

The regional evolution of UBNs is similar to that of SGA found in this study (*Figure 2*), although a sharper decline in the prevalence of SGA was observed here, with APC values higher than those observed at the provincial level and at the remaining regions, both in terms of SGA < P10 and < P3, as observed in the Quebrada region. This region, which joins the Puna with the valleys of the province of Jujuy, has historically been an outstanding tourist destination, which became even more popular when it was declared a World Cultural and Natural Heritage site by UNESCO in 2003, which has undoubtedly had an impact on local development.

Although Quebrada showed the greatest decrease in the prevalence of SGA, it continues to be one of the highest in the province, together with Puna, compared to the Valley and Ramal regions. This is consistent with the results reported by Revollo et al. (2017) based on Argentine birth certificates from 2013, where the lowest SGA prevalence was observed in the Central and Patagonia regions (the most developed regions of Argentina). These comparisons support the idea that socioeconomic disadvantage remains one of

the main determinants of SGA, even in developed countries.^{34,35}

The relationship between SGA and socioeconomic conditions studied here would indicate that its analysis could become a proxy for socioeconomic development; however, this assumption requires validation through other socioeconomic and morbidity and mortality indicators. The main strength of this study is its prolonged time coverage (24 years) and the large volume of data analyzed, accounting for all births in the province of Jujuy that occurred between 1991 and 2014. The main limitation of this study is working with secondary data, which highlights the importance and value of data recording.

CONCLUSIONS

The prevalence of SGA, regardless of the cut-off point used to establish it ($< P3$ or $< P10$), decreased significantly in the study period, both at the provincial and regional level.

It was observed that altitude is itself a determining factor of size at birth, since the Puna and Quebrada regions always show the highest prevalence of SGA and that, only at the end of the study period, such prevalence reached the baseline value of SGA found in Valle and Ramal. ■

REFERENCES

- Organización Mundial de la Salud. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría: informe de un Comité de Expertos de la OMS. Geneva: OMS; 1995.
- Grande MdelC, Román MD. Nutrición y Salud Materno Infantil. 2.ª ed. Córdoba: Brujas; 2015.
- Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967; 71(2):159-63.
- Revollo GB, Martínez JI, Grandi C, Alfaro EL, Dipierri JE. Prevalence of underweight and small for gestational age in Argentina: Comparison between the INTERGROWTH-21st standard and an Argentine reference. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(6):547-55.
- Zeitlin J, Bonamy AKE, Piedvache A, Cuttini M, et al. Variation in term birthweight across European countries affects the prevalence of small for gestational age among very preterm infants. *Acta Paediatr*. 2017; 106(9):1447-55.
- Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG*. 2001; 108(8):830-4.
- Lee AC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ*. 2017; 358:j3677.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo, Comité de Estudios Fetoneurales. Propuesta de actualización de la evaluación antropométrica del recién nacido. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(1):89-95.
- Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014; 384(9946):857-68.
- Grandi C, Dipierri J. Propuesta de actualización de la evaluación antropométrica del recién nacido. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(4):e274-5.
- del Pino M, Nieto R, Meritano J, Rabosto Moleon R, et al. Recomendaciones para la evaluación del tamaño al nacer y del crecimiento posnatal de los recién nacidos prematuros. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(5):S142-52.
- Bejarano IF, Alfaro EL, Dipierri JE, Grandi C. Variabilidad interpoblacional y diferencias ambientales, maternas y perinatales del peso al nacimiento. *Rev Hosp Matern Infant Ramón Sardá*. 2009; 28(1):29-39.
- Beall C. Optimal birthweights in Peruvian populations at high and low altitudes. *Am J Phys Anthropol*. 1981; 56(3):209-16.
- Giussani DA, Phillips PS, Anstee S, Barker DJP. Effects of altitude versus economic status on birth weight and body shape at birth. *Pediatr Res*. 2001; 49(4):490-4.
- Keyes LE, Armaza FJ, Niermeyer S, Vargas E, et al. Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Pediatr Res*. 2003; 54(1):20-5.
- Soria R, Julian CG, Vargas E, Moore LG, Giussani DA. Graduated effects of high-altitude hypoxia and highland ancestry on birth size. *Pediatr Res*. 2013; 74(6):633-8.
- Villamonte W, Jerí M, Lajo L, Monteagudo Y, Diez G. Peso al nacer en recién nacidos a término en diferentes niveles de altura en el Perú. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2011; 57(3):144-50.
- Villamonte-Calanche W, Yabar-Galdos G, Jerí-Palomino M, Wilson NA. Anthropometric reference curves for term neonates born at 3400 meters above sea level. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(12):1946-51.
- Alvarez DPB, Dipierri JE, Bejarano IF, Alfaro EL. Variación altitudinal del peso al nacer en la provincia de Jujuy. *Arch Argent Pediatr*. 2002; 100(6):440-7.
- Moreno Romero S, Marrodán Serrano M, Dipierri J. Peso al nacimiento en ecosistemas de altura. Noroeste argentino: Susques. *Obs Medioambient*. 2003; 6:161-76.
- Grandi C, Dipierri J, Luchtenberg G, Moresco A, Alfaro Gómez EL. Efecto de la altitud sobre el peso al nacer y eventos perinatales adversos en dos poblaciones argentinas. *Rev Fac Cienc Méd*. 2013; 70(2):55-62.
- Martínez JI, Revollo GB, Alfaro EL, Grandi C, Dipierri JE. Proportionality indices, geographic altitude, and gestational age in newborns from Jujuy, Argentina. *Am J Hum Biol*. 2020; 33(1):e23454.
- Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest*. 1995; 25(7):457-63.
- Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small for gestational age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 56(2):298-312.
- Lee ACC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health*. 2013; 1(1):e26-36.
- Martínez JI, Román EM, Alfaro EL, Grandi C, Dipierri JE. Geographic altitude and prevalence of underweight, stunting and wasting in newborns with the INTERGROWTH-21st standard. *J Pediatr (Rio J)*. 2019; 95(3):366-73.
- Julian CG, Vargas E, Armaza JF, Wilson MJ, et al. High-altitude ancestry protects against hypoxia-associated reductions in fetal growth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92(5):F372-7.

-
28. Agay-Shay K, Rudolf M, Rubin L, Haklai Z, Grotto I. Trends in Fetal Growth Between 2000 to 2014 in Singleton Live Births from Israel. *Sci Rep*. 2018; 8(1):1089.
29. Ananth CV, Balasubramanian B, Demissie K, Kinzler WL. Small-for-gestational-age births in the United States: an age-period-cohort analysis. *Epidemiology*. 2004; 15(1):28-35.
30. Donahue SMA, Kleinman KP, Gillman MW, Oken E. Trends in Birth Weight and Gestational Length Among Singleton Term Births in the United States: 1990–2005. *Obstet Gynecol*. 2010; 115(2 Part 1):357-64.
31. Morisaki N, Esplin MS, Varner MW, Henry E, Oken E. Declines in Birth Weight and Fetal Growth Independent of Gestational Length. *Obstet Gynecol*. 2013; 121(1):51-8.
32. Diouf I, Charles MA, Blondel B, Heude B, Kaminski M. Discordant time trends in maternal body size and offspring birthweight of term deliveries in France between 1972 and 2003: data from the French National Perinatal Surveys. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011; 25(3):210-7.
33. Golovanevsky L, Bergesio L, Reid Rata Y. Mapa de la dinámica poblacional en Jujuy: cambios y continuidades en el empleo y las condiciones de vida. III Seminario Internacional Desigualdad y Movilidad Social en América Latina. 13 al 15 de mayo de 2015. Bariloche, 2015. In Memoria Académica. [Accessed on: August 25th, 2022]. Available at: http://www.memoria.fahce.unlp.edu.ar/trab_eventos/ev.9376/ev.9376.pdf
34. Beard JR, Lincoln D, Donoghue D, Taylor D, et al. Socioeconomic and maternal determinants of small-for-gestational age births: Patterns of increasing disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(5):575-83.
35. Räisänen S, Gissler M, Sankilampi U, Saari J, et al. Contribution of socioeconomic status to the risk of small for gestational age infants – a population-based study of 1,390,165 singleton live births in Finland. *Int J Equity Health*. 2013; 12:28.

Botulismo del lactante: estudio descriptivo en una unidad de cuidados intensivos pediátricos

Carla E. Ávila^a , María M. Cárdenas^a , Germán H. Kaltenbach^a , Lorena Lazzarini^b , Nora Pierangeli^b 

RESUMEN

Introducción. El botulismo del lactante (BL) es la forma más frecuente de botulismo humano en Argentina. El objetivo es describir aspectos esenciales del diagnóstico y tratamiento de pacientes con BL internados en el servicio de terapia intensiva pediátrica (STIP).

Métodos. Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se utilizó la base de datos del STIP con diagnóstico de BL en el período 2005-2020. Se registraron variables demográficas, métodos de diagnóstico, días de asistencia respiratoria mecánica convencional (ARMC), de ventilación no invasiva (VNI), estadía en STIP, mortalidad al alta hospitalaria.

Resultados. Se registraron 21 pacientes con BL; 14 pacientes fueron varones, con una mediana de edad de 5 meses (RIC 2-6 m). El diagnóstico se realizó mediante técnica de bioensayo y se detectó la toxina en suero en 12 pacientes. Uno solo no requirió ARMC; 1 paciente fue traqueostomizado; 18 pacientes recibieron antibióticos; 5 recibieron VNI. Ningún paciente recibió antitoxina y no hubo fallecidos. La mediana de estadía hospitalaria fue 66 días (RI: 42-76); de internación en STIP, 48 días (RI: 29-78); y de ARMC, 37 días (RI: 26-64). La demora en la confirmación diagnóstica fue $15,8 \pm 4,8$ días.

Conclusiones. La totalidad de los pacientes fueron diagnosticados con la técnica de bioensayo, que generó un tiempo de demora diagnóstica que excede los lapsos recomendados para la administración del tratamiento específico. Ningún paciente recibió tratamiento específico. El BL presentó baja mortalidad, pero tiempos de ARM e internación prolongados, que se asocian a infecciones sobreagregadas y uso frecuente de antibióticos.

Palabras clave: botulismo; lactante; unidades de cuidados intensivos pediátricos; ventilación mecánica; diagnóstico.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02656>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02656.eng>

Cómo citar: Ávila CE, Cárdenas MM, Kaltenbach GH, Lazzarini L, Pierangeli N. Botulismo del lactante: estudio descriptivo en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Arch Argent Pediatr 2023;121(3):e202202656.

^a Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Provincial Neuquén, Neuquén, Argentina; ^b Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina.

Correspondencia: Carla E. Ávila: carlaeavila19@gmail.com

Financiamiento: Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional del Comahue.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 5-4-2022

Aceptado: 27-8-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El botulismo del lactante (BL) es una enfermedad infecciosa neuromuscular aguda reversible, en la cual *Clostridium botulinum* coloniza el epitelio intestinal y produce *in situ* la toxina botulínica, que es absorbida por el torrente sanguíneo y origina el bloqueo de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y en el sistema nervioso autónomo.¹ La gravedad varía desde hipotonía leve hasta parálisis flácida súbita con riesgo de muerte. Los casos graves pueden requerir ARMC y se estima que el BL puede ser la causa de muerte de entre el 3 % y el 5 % de los niños que mueren con diagnóstico de síndrome de muerte súbita.² Alrededor del 98 % de los bebés afectados presentan entre 1 y 6 meses de edad, pero el BL se informa desde la primera semana de vida y hasta los 12 meses de edad.

El BL ha sido documentado en cuatro continentes; Estados Unidos, Argentina, Australia, Italia, Canadá y Japón son los países que reportaron el mayor número de casos.^{1,3} Argentina presenta una tasa de incidencia calculada en 2,41 casos/100 000 nacidos vivos, incluso superior a la de EE. UU.² Si se excluye EE. UU., nuestro país presenta el 70 % de los casos en el mundo. En el año 1999, esta enfermedad fue incorporada al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica como evento de notificación obligatoria inmediata. Las provincias con mayor incidencia entre el año 2013 y el 2019 en orden decreciente fueron Neuquén, La Pampa, San Luis, Mendoza y Río Negro.²

La mayoría de los afectados son lactantes alimentados a pecho que residen en zonas rurales y/o periurbanas. Se ha establecido una relación entre la presencia de esporas de *C. botulinum* en el suelo y la incidencia de la enfermedad en varias regiones de nuestro país. La toxina A ha sido la prevalente en los suelos y fue detectada en todos los casos de BL.^{4,5} Algunos alimentos pasibles de estar contaminados, como la miel, fórmulas lácteas y algunas hierbas medicinales (manzanilla), han sido reportados como fuentes probables de esporas responsables de los cuadros de BL en diversas publicaciones.⁶⁻⁸

Los criterios de laboratorio para el diagnóstico de BL incluyen la detección de toxinas en heces o suero, o el aislamiento de *C. botulinum* de las heces.^{8,9} El bioensayo de neutralización en ratones (BNR) se considera el estándar de oro para el diagnóstico. Este método se basa en la inyección en ratones –que desarrollarán signos de botulismo– de muestras obtenidas

de pacientes sospechosos. El tipo de toxina se determina mediante la neutralización de la toxina con antitoxinas específicas. En Argentina constituye la estrategia diagnóstica y actualmente se desarrolla en dos laboratorios: en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Instituto Nacional De Enfermedades Infecciosas ANLIS Carlos G. Malbrán, Servicio Bacteriología Sanitaria) y en la provincia de Mendoza (Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Patología, Área Microbiología, Universidad Nacional de Cuyo).

Fernández y cols. reportaron 146 casos de BL en los que se aisló por cultivo *C. botulinum* y se detectó toxina tipo A en el 100 % de las muestras de materia fecal y en el 63 % de las muestras de suero.¹⁰

A diferencia de otras formas clínicas de botulismo, el BL presenta una mortalidad menor del 1 %. Jackson y cols., en una serie de 35 años, encontraron una mortalidad del 0,8 % entre 2352 pacientes.¹¹ Sin embargo, se asocia a una morbilidad importante, ya que requiere tiempos prolongados de internación, de ARM y de alimentación a través de sondas nasointestinales.¹²

Actualmente el tratamiento disponible para el BL consiste en las medidas de sostén mientras dure la afección muscular y el tratamiento específico con antitoxina. Existe escasa evidencia acerca de las complicaciones otorrinolaringológicas asociadas a ARM prolongada o sobre la frecuencia y eventuales beneficios de realizar traqueostomía en estos pacientes.^{13,14}

A pesar de la frecuencia de BL en nuestro país, no hay trabajos que describan aspectos relevantes del diagnóstico y manejo clínico. El objetivo de este trabajo es describir aspectos esenciales del diagnóstico y tratamiento durante la internación de una cohorte de pacientes con diagnóstico de BL internados en el STIP del Hospital Provincial Neuquén.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, realizado entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2020 a pacientes internados en el Servicio de Terapia Intensiva (STIP) del Hospital Provincial Neuquén (HPN) con diagnóstico confirmado de BL. El STIP cuenta con 15 camas.

Recolección y análisis de datos

Los investigadores utilizaron un instrumento para la recolección de datos de las historias

clínicas de los pacientes. Se registraron los siguientes datos: características demográficas de la población (edad y sexo); variables relacionadas con el tratamiento de los pacientes: métodos diagnósticos, uso de VNI, uso de traqueostomía, administración de tratamiento específico con antitoxina, días de demora entre ingreso y toma de muestras para el diagnóstico, y días de demora en confirmar el diagnóstico desde el ingreso; variables relacionadas con los resultados: mortalidad, días de ARM, estadía en STIP y estadía hospitalaria.

Aspectos éticos

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética y de Docencia e Investigación de la institución. Los datos obtenidos no se utilizaron con fines distintos a los que motivaron su obtención y los investigadores preservaron la identidad de los titulares de los datos.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a la población. Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) según su distribución. Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes.

Los datos se recopilaron en Excel 2010 y para su procesamiento se usó InfoStat y R.

RESULTADOS

Entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2020, se identificaron 21 pacientes con diagnóstico de BL internados en el STIP del HPN; 14 pacientes (66,7 %) fueron varones, con una mediana de edad de 5 meses (RIC: 2-6 m). Todos los casos fueron causados por *C. botulinum* tipo A.

El diagnóstico se confirmó en todos casos por la técnica BNR a través de muestras remitidas al Instituto Carlos Malbrán. En todos los pacientes se aisló toxina A en materia fecal y en 12 pacientes (57 %) se aisló la toxina también en suero.

A 4 pacientes (19 %) se les realizó electromiografía (EMG), de los cuales 2 tuvieron resultado presuntivo de BL antes de recibir resultado confirmatorio. A 2 pacientes se les realizaron evaluaciones diagnósticas adicionales: electroencefalograma (EEG), resonancia magnética (RMN) y tomografía axial computada (TAC) de cerebro.

Un solo paciente no requirió ARM ni VNI; 5 pacientes (24 %) recibieron VNI además de ARM durante un tiempo medio de $6,6 \pm 1,52$ días. En todos los casos, el ingreso a VNI fue electivo inmediato a la desvinculación de ARM. Un solo paciente (5 %) fue traqueostomizado por estenosis subglótica. En algún momento de su evolución, 18 pacientes (85 %) recibieron antibióticos; ningún paciente recibió tratamiento específico con antitoxina humana ni equina.

En nuestra serie no hubo fallecidos. La permanencia en ARM tuvo una mediana de 37 días (RIC: 26-64); la internación en STIP tuvo una mediana de 48 días (RIC: 29-78) y la estadía hospitalaria, una mediana de 66 días (RIC: 42-76).

El promedio de días entre el ingreso y envío de las muestras fue de $2,9 \pm 2,7$ días; sin embargo, desde el ingreso a la confirmación diagnóstica transcurrió una media de $15,8 \pm 4,8$ días (tiempo en confirmación diagnóstica), demora relacionada con la logística del envío de las muestras biológicas a centros de diagnóstico situados a grandes distancias de nuestra institución.

DISCUSIÓN

El BL es una enfermedad potencialmente grave, que puede requerir cuidados intensivos y ARM. En nuestro país, entre 1982 y 2011 han sido notificados 659 casos, todos causados por el serotipo A. Se considera a Neuquén como una de las zonas endémicas por el alto número de casos notificados.

Nuestro estudio describe aspectos sobre el diagnóstico, tratamiento y resultados de pacientes con BL.

Todos los casos se confirmaron por la técnica BNR en el Instituto Carlos Malbrán con un tiempo de confirmación diagnóstica que excede los recomendados para administrar el tratamiento específico. Los datos obtenidos confirman que la demora no se relaciona con dificultades para obtener las muestras (a pesar de que los pacientes sufren constipación), sino con variables relacionadas con la logística del envío de muestras.

Con la estrategia diagnóstica utilizada, resulta difícil plantearse el uso de tratamiento específico en los plazos en los que se recomienda, aunque se puede proponer optimizar los tiempos y conseguir un resultado de tipificación preliminar. Además de la demora, se podrían agregar problemas de costos y el dilema ético en relación con el uso de animales vivos.¹⁵ Desde la década

de 2000, se está investigando un método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con alta sensibilidad para la detección y determinación del tipo de toxina en las heces, lo que reduce el tiempo del diagnóstico a menos de 24 horas y evita el uso de animales.¹⁶ Sin embargo, los métodos de PCR convencional tienen ciertas limitaciones, como la incapacidad de distinguir entre genes de toxinas biológicamente activos y genes de toxinas silenciosas. En la última década, se ha logrado un progreso significativo en las tecnologías de detección de neurotoxina botulínica, pero ninguna ha reemplazado completamente el BNR.¹⁷ Varios métodos en desarrollo se están investigando como alternativas válidas y costoefectivas, sin uso de animales.¹⁵

En relación con el tratamiento, la cohorte descrita no recibió tratamiento específico; un solo paciente no requirió ARMC y 5 pacientes requirieron VNI, presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) con cánula nasal electiva luego de la extubación.

Se observó una mediana de ARMC, de estadía en STIP y de días de estadía hospitalaria mayor a la reportada en otros estudios. Vanella *et al.*,¹⁸ reportan en su trabajo en Mendoza para los pacientes sin tratamiento específico una media sensiblemente menor de ARMC ($25 \pm 4,5$ días) de estadía en terapia ($28 \pm 4,3$ días) y hospitalaria ($52 \pm 6,8$ días). El estudio retrospectivo reporta una reducción estadísticamente significativa de los tiempos de ARMC, estadía en terapia y hospitalaria en el grupo que recibió tratamiento específico con antitoxina botulínica derivada de suero equino (EqBA). Los autores destacan la importancia de la rapidez de la prueba diagnóstica, ya que solo recibieron la EqBA los pacientes con diagnóstico confirmado de BL (realizado en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo).

La antitoxina es beneficiosa cuando es administrada precozmente, mientras la toxina se encuentra en el plasma y antes de que sea internalizada a la terminal colinérgica presináptica. EE. UU. produce un derivado humano de antitoxina botulínica (BabyBIG®) aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del BL desde el 2003. Un estudio de seguridad y eficacia realizado en California durante 5 años evidenció que su uso temprano reducía la media de la estadía hospitalaria y los tiempos de ARM.¹⁹⁻²¹

La EqBA se utiliza ampliamente en el botulismo alimentario y se presenta como una alternativa válida a la BabyBIG® para el BL.²² Vanella de Cuetos *et al.*, en un estudio de cohorte retrospectivo, observaron que la administración de EqBA redujo la estadía hospitalaria, la estadía en la unidad de cuidados intensivos, el tiempo de ARM y la alimentación artificial en comparación con terapia solo de apoyo. Solo 1 de 31 bebés tratados con EqBA tuvo efectos adversos leves (erupción cutánea transitoria).¹⁸ Griesse *et al.*, en una revisión sistemática del uso de EqBA en pacientes pediátricos, reportaron eventos adversos frecuentes y graves en pacientes con otras formas de botulismo, pero no BL.²³ Se ha informado que entre el 1 % y el 2 % de los pacientes que recibieron EqBA sufrieron anafilaxia.^{18,24}

Por otra parte, Arnon *et al.*, reportan, en los pacientes sin tratamiento específico, una media de estadía hospitalaria de 5,7 semanas (40 días) y de ARMC de 4,4 semanas (31 días), y demuestran una reducción estadísticamente significativa de ambas con el uso de antitoxina humana. En el estudio, los pacientes recibieron la antitoxina con sospecha diagnóstica y debían tener menos de 3 días de hospitalización. Este trabajo incluye pacientes con BL tipo B, con evolución más leve que el tipo A.¹⁹ Si bien la BabyBIG® es considerada como el pilar de tratamiento, es costosa, de difícil acceso y los trabajos que avalan su eficacia fueron realizados en California, donde es producida.²²

En nuestro estudio, 12 pacientes presentaron toxina en suero (similar a otros reportes de BL tipo A). Este hallazgo no impactó en los días de ARM o internación a diferencia de otros informes.

En la serie no falleció ningún paciente, lo que es esperable para la mortalidad reportada en general para estos pacientes, menor del 1 %.^{2,19,25} Un paciente requirió traqueostomía por presentar estenosis subglótica como complicación de ARM prolongada.

Este estudio tiene limitaciones. Al ser observacional retrospectivo sobre una muestra de pacientes con BL obtenida en un único centro, los hallazgos no pueden extrapolarse a todos los niños con esta enfermedad. Sin embargo, consideramos algunos hallazgos relevantes, como objetivar las dificultades en la accesibilidad para el método diagnóstico estándar de oro para el BL.

Se podría suponer que estas dificultades son comunes a muchos centros que atienden a estos pacientes, por lo que se podría impulsar

a nivel local el desarrollo de las estrategias que permitan un diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad.

En muchos casos, la antitoxina es administrada con sospecha clínica, sin confirmación diagnóstica de BL. Un estudio del Departamento de Salud Pública de California, que analizó 1226 pacientes que durante diez años recibieron antitoxina humana, reportó que el 6,2 % no tenían BL por laboratorio y estableció diagnósticos alternativos en el 58 % de estos pacientes (atrofia muscular espinal tipo 1, trastornos metabólicos, enfermedades infecciosas).²⁵

Las técnicas de electrodiagnóstico, como la electroneuromiografía (ENMG), pueden ser de utilidad mientras se aguarda la confirmación diagnóstica,^{26,27} aunque la sensibilidad del método es variable y, además, no siempre disponible en todos los centros.^{28,29} En los primeros años del estudio, los pacientes fueron evaluados con ENMG, pero en la actualidad esta técnica no se realiza en nuestro centro.

Debido a que Neuquén es una zona endémica, es importante implementar estrategias para poder realizar el diagnóstico en fases tempranas – mediante la optimización de la logística del envío de las muestras o del logro de tipificaciones preliminares– y administrar en forma segura el tratamiento específico.

CONCLUSIONES

En la serie descrita, se observa que la totalidad de los pacientes fueron diagnosticados con la técnica de BNR, que generó importantes tiempos de demora diagnóstica que exceden los lapsos recomendados para la administración del tratamiento específico. El BL presenta baja mortalidad, pero tiempos de ARM e internación prolongados, que se asocian a infecciones sobreagregadas y uso frecuente de antibióticos y eventuales complicaciones asociadas como estenosis subglótica. Resulta relevante contar con accesibilidad a los métodos diagnósticos disponibles que permitan confirmar los casos de BL tempranamente para poder administrar el tratamiento específico de manera segura. ■

REFERENCIAS

- Koepke R, Sobel J, Arnon SS. Global occurrence of infant botulism, 1976-2006. *Pediatrics*. 2008; 122(1):e73-e82.
- Argentina. Ministerio de Salud. Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica del Botulismo del Lactante. Buenos Aires, 2012. [Acceso: 5 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.toxicologia.org.ar/wp-content/uploads/2016/05/guia-prevencion-diagnostico-botulismo-lactante.pdf>
- Drivenes B, Krause TG, Andersson M, Müller L, et al. Infant botulism in Denmark from 1995 to 2015. *Dan Med J*. 2017; 64(9):A5404.
- Lúquez C, Bianco MI, Sagua MD, Barzola CP, et al. Relationship Between the Incidence of Infant Botulism and the Presence of Botulinum-toxin Producing Clostridia in the Soil of Argentina from 1982-2005. *J Pediatr Neurol*. 2007; 5:279-86.
- Lúquez C, Bianco MI, de Jong L, Sagua MD, et al. Distribution of botulinum toxin-producing clostridia in soils of Argentina. *Appl Environ Microbiol*. 2005; 71(7):4137-9.
- Johnson EA, Tepp WH, Bradshaw M, Gilbert E, et al. Characterization of Clostridium botulinum strains associated with an infant botulism case in the United Kingdom. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(6):2602-7.
- Sagua MD, Lúquez C, Barzola CP, Bianco MI, Fernández RA. Phenotypic characterization of Clostridium botulinum strains isolated from infant botulism cases in Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2009; 41(3):141-7.
- Cardenas Aranzana M, Isla Tejera B, Gil Navarro MV, López Laso E. Botulismo infantil tratado con inmunoglobulina botulínica humana. *Farm Hosp*. 2007; 31(6):379-87.
- Centers for Disease Control and Prevention: Botulism in the United States, 1899-1996. Handbook for Epidemiologists, Clinicians, and Laboratory Workers, Atlanta, GA. Centers for Disease Control and Prevention, 1998. [Acceso: 5 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/botulism/pdf/bot-manual.pdf>
- Fernández RA, Ciccarelli AS, de Centorbi ONP, Centorbi H, et al. Infant botulism in Argentina 1982-1997. *Anaerobe*. 1999; 5:177-9.
- Jackson KA, Mahon BE, Copeland J, Fagan RP. Botulism mortality in the USA, 1975-2009. *Botulinum J*. 2015; 3(1):6-17.
- Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(8):1167-73.
- Anderson TD, Shah UK, Schreiner MS, Jacobs IN. Airway complications of infant botulism: ten-year experience with 60 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 126(3):234-9.
- Wohl DL, Tucker JA. Infant botulism: considerations for airway management. *Laryngoscope*. 1992; 102(11):1251-4.
- Hobbs RJ, Thomas CA, Halliwell J, Gwenin CD. Rapid Detection of Botulinum Neurotoxins-A Review. *Toxins*. 2019; 11(7):418.
- Lindstrom M, Keto R, Markkula A, Nevas M, et al. Multiplex PCR assay for detection and identification of Clostridium botulinum types A, B, E, and F in food and fecal material. *Appl Environ Microbiol*. 2001; 67(12):5694-9.
- Thirunavukkarasu N, Johnson E, Pillai S, Hodge D, et al. Botulinum Neurotoxin Detection Methods for Public Health Response and Surveillance. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018; 6:80.
- Vanella de Cuetos EE, Fernández R, Bianco MI, Sartori OJ, et al. Equine Botulinum Antitoxin for the Treatment of Infant Botulism. *Clin Vaccine Immunol*. 2011; 18(11):1845-9.
- Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med*. 2006; 354(5):462-71.
- Chalk CH, Benstead TJ, Pound JD, Keezer MR. Medical treatment for botulism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4(4):CD008123.
- Tseng-Ong L, Mitchell WG. Infant botulism: 20 years' experience at a single institution. *J Child Neurol*. 2007; 22(12):1333-7.
- Moneim J. Question 1: In infant botulism, is equine-derived botulinum antitoxin (EqBA) an effective alternative therapy to human-derived botulinum immune globulin (BIG)? *Arch*

- Dis Child*. 2018; 103(9):907-9.
23. Griesse SE, Kisselburgh HM, Bartenfeld MT, Thomas E, et al. Pediatric Botulism and Use of Equine Botulinum Antitoxin in Children: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017; 66(Suppl 1):S17-29.
 24. Schussler E, Sobel J, Hsu J, Yu P, et al. Workgroup Report by the Joint Task Force Involving American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); Food Allergy, Anaphylaxis, Dermatology and Drug Allergy (FADDA) (Adverse Reactions to Foods Committee and Adverse Reactions to Drugs, Biologicals, and Latex Committee); and the Centers for Disease Control and Prevention Botulism Clinical Treatment Guidelines Workgroup-Allergic Reactions to Botulinum Antitoxin: A Systematic Review." *Clin Infect Dis*. 2017; 66(Suppl 1):S65-72.
 25. Khouri JM, Payne JR, Arno SS. More Clinical Mimics of Infant Botulism. *J Pediatr*. 2018; 193:178-82.
 26. Dilella R, Pozzato M, Baselli L, Chidini G, et al. Infant Botulism: Checklist for Timely Clinical Diagnosis and New Possible Risk Factors Originated from a Case Report and Literature Review. *Toxins (Basel)*. 2021; 13(12):860.
 27. Chaudhry V, Crawford TO. Stimulation single-fiber EMG in infant botulism. *Muscle Nerve*. 1999; 22(12):1698-703.
 28. Chaudhry R. Botulism: A diagnostic challenge. *Indian J Med Res*. 2011; 134(1):10-2.
 29. Bernardor J, Neveu J, Haas H, Pitelet G, et al. Infant botulism: Two case reports and electroneuromyogram findings. *Arch Pediatr*. 2018; 25(5):340-3.

Infant botulism: a descriptive study in a pediatric intensive care unit

Carla E. Ávila^a , María M. Cárdenas^a , Germán H. Kaltenbach^a , Lorena Lazzarini^b , Nora Pierangeli^b 

ABSTRACT

Introduction. Infant botulism (IB) is the most common form of human botulism in Argentina. Our objective was to describe the main aspects of diagnosis and management of patients with IB admitted to the pediatric intensive care unit (PICU).

Methods. Observational, descriptive, and retrospective study. The PICU database with IB diagnosis in 2005–2020 period was used. Demographic variables, diagnostic methods, days of conventional mechanical ventilation (CMV), non-invasive ventilation (NIV), length of stay in the PICU and mortality upon hospital discharge were recorded.

Results. In total, 21 patients with IB were recorded; 14 were male, their median age was 5 months (IQR: 2–6 m). Diagnosis was made by bioassay, and the toxin was identified in the serum of 12 patients. Only 1 patient did not require CMV; 1 patient had a tracheostomy; 18 patients received antibiotics; 5 received NIV. No patient was administered antitoxin and no patient died. The median length of stay in the hospital was 66 days (IQR: 42–76); in the PICU, 48 days (IQR: 29–78); and the median use of CMV, 37 days (IQR: 26–64). The delay until diagnostic confirmation was 15.8 ± 4.8 days.

Conclusions. All patients were diagnosed using the bioassay technique, which resulted in a diagnostic delay that exceeds the recommended period for the administration of a specific treatment. No patient received a specific treatment. IB was related to a low mortality, but also to prolonged use of MV and length of hospital stay, which were associated with cross infections and frequent antibiotic use.

Key words: botulism; infant; pediatric intensive care units; mechanical ventilation; diagnosis.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02656.eng>

To cite: Ávila CE, Cárdenas MM, Kaltenbach GH, Lazzarini L, Pierangeli N. Infant botulism: a descriptive study in a pediatric intensive care unit. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202656.

^a Department of Pediatric Intensive Care, Hospital Provincial Neuquén, Neuquén, Argentina; ^b School of Medical Sciences, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina.

Correspondence to Carla E. Ávila: carlaeavila19@gmail.com

Funding: School of Medical Sciences of Universidad Nacional del Comahue.

Conflict of interest: None.

Received: 4-5-2022

Accepted: 8-27-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Infant botulism (IB) is an acute, reversible neuromuscular infection resulting from the colonization of the intestinal tract by *Clostridium botulinum*, which subsequently produces botulinum toxin *in situ*, which is absorbed into the bloodstream and causes blockage of acetylcholine release at the neuromuscular junction and in the autonomic nervous system.¹ The severity of IB ranges from mild hypotonia to life-threatening sudden flaccid paralysis. Severe IB cases may require conventional mechanical ventilation (CMV). It has been estimated that IB may be the cause of death in 3–5% of children who die with a diagnosis of sudden death syndrome.² About 98% of babies with IB are 1 to 6 months old, although IB has been reported as early as 1 week of life and as late as 12 months of age.

IB has been documented in 4 continents, with the United States, Argentina, Australia, Italy, Canada, and Japan reporting the highest number of cases.^{1,3} Argentina has an estimated incidence rate of 2.41 cases/100 000 live births, which is even higher than that of the USA.² Excluding the USA, our country accounts for 70% of the cases worldwide. In 1999, this disease was incorporated into the National Epidemiological Surveillance System as an immediately notifiable disease. By descending order, the highest incidence rates between 2013 and 2019 in Argentine provinces were reported in Neuquén, La Pampa, San Luis, Mendoza, and Río Negro.²

Most IB patients are breastfed infants residing in rural and/or peri-urban areas. A relationship has been established between the presence of *C. botulinum* spores in the soil and the incidence of IB in several regions of our country. Type A toxin has been the prevalent toxin found in soils and was detected in all cases of IB.^{4,5} Some foods likely to be contaminated, such as honey, milk formulas, and some herbs (chamomile), have been reported as potential sources of spores responsible for IB cases in several publications.^{6–8}

Laboratory criteria for the diagnosis of IB include the detection of toxins in stools or serum or the isolation of *C. botulinum* from stools.^{8,9} The mouse bioassay (MBA) is considered the gold standard for diagnosis. This method is based on the injection of mice with samples obtained from suspected patients, with the subsequent development of botulism signs by the mice. The type of toxin is determined by neutralizing the toxin with specific antitoxins. This is the

diagnostic approach implemented in Argentina and is currently carried out in 2 laboratories: in the City of Buenos Aires (Instituto Nacional De Enfermedades Infecciosas ANLIS Carlos G. Malbrán, Department of Health Bacteriology) and in the province of Mendoza (School of Medical Sciences, Department of Pathology, Area of Microbiology, Universidad Nacional de Cuyo).

Fernandez et al. reported 146 cases of IB in which *C. botulinum* was isolated by culture and type A toxin was detected in 100% of stool samples and in 63% of serum samples.¹⁰

Unlike other clinical forms of botulism, the mortality due to IB is less than 1%. In a 35-year series, Jackson et al. observed a mortality rate of 0.8% in 2352 patients.¹¹ However, IB is associated with significant morbidity, prolonged length of stay at the hospital, prolonged use of mechanical ventilation (MV) and of nasogastric tube feeding.¹²

Currently, the treatment available for IB consists of supportive measures for the duration of the muscle condition and specific treatment with antitoxin. There is little evidence about ENT complications associated with prolonged MV or the frequency and eventual benefits of performing a tracheostomy in these patients.^{13,14}

Despite the frequency of IB in Argentina, there are no studies describing the relevant aspects of diagnosis and clinical management. The objective of this study is to describe essential aspects of the diagnosis and treatment of IB during the hospitalization of a cohort of patients diagnosed with IB and admitted to the PICU of Hospital Provincial Neuquén (HPN).

POPULATION AND METHODS

This was an observational, descriptive, and retrospective study conducted between January 1st, 2005 and December 31st, 2020 in patients with a confirmed diagnosis of IB and admitted to the PICU of HPN. The PICU has 15 beds.

Data collection and analysis

The investigators used an instrument to collect data from the patients' medical records. The following data were recorded: population demographic characteristics (age and sex); variables related to patient management: diagnostic methods, use of non-invasive ventilation (NIV), performance of tracheostomy, administration of specific antitoxin treatment, days of delay between admission and sampling for diagnosis, and days of delay until confirmation

of diagnosis since admission; variables related to outcomes: mortality, days of MV, length of stay in the PICU, and length of stay in the hospital.

Ethical aspects

The study was approved by the hospital's Ethics Committee and the Teaching and Research Committee. Data were not used for other purposes than those described for their collection, and investigators protected the identity of data holders.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to describe the population statistics. Continuous variables were estimated as mean and standard deviation (SD) or as median and interquartile range (IQR), based on their distribution. Categorical variables were expressed as frequency and percentage.

Data were collected in Excel 2010 and processed using InfoStat and R.

RESULTS

Between January 1st, 2005 and December 31st, 2020, 21 patients diagnosed with IB and admitted to the PICU of HPN were identified; 14 patients (66.7%) were male, with a median age of 5 months (IQR: 2–6 m). All cases were caused by type A *C. botulinum*.

Diagnosis was confirmed in all cases by the MBA technique using samples sent to Instituto Carlos Malbrán. Type A toxin was isolated in the stools of all patients; in 12 patients (57%), the toxin was also isolated in serum.

An electromyography (EMG) was performed in 4 patients (19%); of these, 2 had a presumptive result of IB before receiving the confirmation. Additional diagnostic assessments were done in 2 patients: electroencephalogram (EEG), magnetic resonance imaging (MRI), and computed tomography (CT) of the brain.

Only 1 patient did not require MV nor NIV; 5 patients (24%) received NIV in addition to CMV for a mean of 6.6 ± 1.52 days. In all cases, initiation of NIV was elective immediately after weaning from CMV. Only 1 patient (5%) underwent tracheostomy due to subglottic stenosis. At some point during the course of their disease, 18 patients (85%) received antibiotics; no patient received specific treatment with human or equine antitoxin.

No patient in our series died. The median duration of CMV use was 37 days (IQR: 26–64), the median length of stay in the PICU was

48 days (IQR: 29–78), and the median length of hospital stay was 66 days (IQR: 42–76).

The average number of days between admission and sample shipment was 2.9 ± 2.7 days; however, the mean delay between admission and diagnostic confirmation was 15.8 ± 4.8 days (time to diagnostic confirmation); such delay was related to the logistics of sending the biological samples to diagnostic centers located at a great distance from our facility.

DISCUSSION

IB is a potentially severe disease and may require intensive care and CMV. In Argentina, 659 cases were reported between 1982 and 2011, all of them caused by serotype A. Neuquén is considered an endemic area due to the high number of cases reported.

Our study describes aspects related to the diagnosis, treatment, and outcome of patients with IB.

All cases were confirmed by the MBA technique at the Instituto Carlos Malbrán with a diagnostic confirmation delay that exceeds that recommended for the administration of a specific treatment. The data obtained here confirm that such delay is not related to difficulties in obtaining the samples (despite the fact that patients suffer from constipation), but to variables related to the logistics of shipping the samples.

With the diagnostic strategy used, it is difficult to consider the administration of a specific treatment in the time frame in which it is recommended, although such time may be optimized to obtain a preliminary result of typing tests. In addition to the delay, we may also consider cost-related issues and an ethical dilemma regarding the use of live animals.¹⁵ Since the 2000s, a polymerase chain reaction (PCR) method with high sensitivity for the detection and determination of the type of toxin in stools has been under investigation, which would reduce the time to diagnosis to less than 24 hours and avoid the use of animals.¹⁶ However, conventional PCR methods have certain limitations, such as the inability to distinguish between biologically active toxin genes and silent toxin genes. In the past decade, significant progress has been made in botulinum neurotoxin detection technologies, but none has been able to completely replace the MBA.¹⁷ Several methods are being developed and investigated as valid and cost-effective, non-animal alternatives.¹⁵

In relation to treatment, the cohort described

here did not receive any specific treatment; only 1 patient did not require CMV and 5 patients required NIV, continuous positive airway pressure (CPAP) with elective nasal cannula after extubation.

A longer median CMV use, length of PICU stay, and length of hospital stay were observed than those reported in other studies. In their study conducted in Mendoza, Vanella et al.,¹⁸ reported a significantly shorter median CMV use (25 ± 4.5 days), length of stay in the PICU (28 ± 4.3 days), and length of hospital stay (52 ± 6.8 days) in patients who did not receive a specific treatment. That retrospective study reported a statistically significant reduction in duration of CMV use and length of stay in the PICU and in the hospital in the group that received a specific treatment with equine botulinum antitoxin (EqBA). The authors emphasized the importance of a rapid diagnostic test, since only patients with a confirmed diagnosis of IB (performed at the School of Medical Sciences of Universidad Nacional de Cuyo) received the EqBA.

The antitoxin is beneficial when administered early, while the toxin is in the plasma and before it is internalized to the cholinergic presynaptic terminal. The USA has been producing since 2003 a human derivative of botulinum antitoxin (BabyBIG®), which has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of IB. A 5-year safety and efficacy study conducted in California showed that its early use reduced the mean length of hospital stay and the duration of MV use.^{19–21}

EqBA is widely used in foodborne botulism and is considered a valid alternative to BabyBIG® for IB.²²

Vanella de Cuetos et al., in a retrospective cohort study, observed that the administration of EqBA reduced the length of hospital stay, the length of stay in the intensive care unit, MV duration, and artificial feeding compared to supportive therapy alone. Only 1 of 31 infants treated with EqBA developed mild adverse effects (transient rash).¹⁸ Griese et al., in a systematic review of the use of EqBA in pediatric patients, reported common severe adverse events in patients with other forms of botulism, but not IB.²³ Anaphylaxis has been reported in 1–2% of patients receiving EqBA.^{18,24}

In addition, Arnon et al., reported, in patients who did not receive a specific treatment, a mean length of hospital stay of 5.7 weeks (40 days) and

a mean CMV duration of 4.4 weeks (31 days), and demonstrated a statistically significant reduction of both variables with the use of human antitoxin. In that study, patients received the antitoxin due to diagnostic suspicion and had to be admitted to the hospital for at least 3 days. That study included patients with type B IB, whose course is milder than that of type A.¹⁹ Although BabyBIG® is considered the gold standard treatment, it is expensive and difficult to access, and the studies that support its effectiveness were carried out in California, where it is produced.²²

In our study, 12 patients showed toxin in serum (similar to other reports of type A IB). Unlike other reports, this finding did not have an impact on the duration of MV use or the length of hospital stay.

No patient died in our series, which is to be expected given that the overall mortality rate reported in these patients is less than 1%.^{2,19,25} One patient required tracheostomy due to subglottic stenosis as a complication of prolonged MV.

This study has limitations. Given its retrospective, observational design with a sample of patients with IB from a single center, it is not possible to extrapolate the findings to all children with this disease. Notwithstanding this, some findings are relevant, such as objectively establishing the difficulties in access to the gold standard diagnostic method for IB.

It may be assumed that such difficulties are common to many facilities that care for these patients, so that the development of strategies that allow an early diagnosis could be promoted at the local level.

In many cases, antitoxin is administered based on clinical suspicion, without a diagnostic confirmation of IB. A study conducted by the California Department of Public Health, which analyzed 1226 patients who received human antitoxin for 10 years, reported that 6.2% of them did not have a laboratory confirmation of IB and established alternative diagnoses in 58% of these patients (spinal muscular atrophy type 1, metabolic disorders, infectious diseases).²⁵

Electrodiagnostic techniques, such as electromyoneurography (EMNG), may be useful while waiting for the diagnostic confirmation,^{26,27} although its sensitivity is variable and, moreover, it is not always available in all facilities.^{28,29} In the early years of the study, patients were assessed using an EMNG, but this technique is not currently performed in our hospital.

Since Neuquén is an endemic area, it is important to implement strategies for an early diagnosis –by optimizing the logistics of sample shipment or achieving preliminary typing– and to safely administer the specific treatment.

CONCLUSIONS

In the series described here, all patients were diagnosed using the MBA technique, which resulted in important diagnostic delays that exceeded the recommended period for the administration of a specific treatment. IB is related to a low mortality, but also to prolonged use of MV and length of hospital stay, which are associated with cross infections and frequent antibiotic use, as well as potential associated complications, such as subglottic stenosis. It is important to have access to available diagnostic methods that allow the early confirmation of IB cases in order to administer a specific treatment in a safe manner. ■

REFERENCES

- Koepke R, Sobel J, Arnon SS. Global occurrence of infant botulism, 1976-2006. *Pediatrics*. 2008; 122(1):e73-e82.
- Argentina. Ministerio de Salud. Guía de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Vigilancia Epidemiológica del Botulismo del Lactante. Buenos Aires, 2012. [Accessed on: October 5th, 2020]. Available at: <https://www.toxicologia.org.ar/wp-content/uploads/2016/05/guia-prevencion-diagnostico-botulismo-lactante.pdf>
- Drivenes B, Krause TG, Andersson M, Müller L, et al. Infant botulism in Denmark from 1995 to 2015. *Dan Med J*. 2017; 64(9):A5404.
- Lúquez C, Bianco MI, Sagua MD, Barzola CP, et al. Relationship Between the Incidence of Infant Botulism and the Presence of Botulinum-toxin Producing *Clostridia* in the Soil of Argentina from 1982-2005. *J Pediatr Neurol*. 2007; 5:279-86.
- Lúquez C, Bianco MI, de Jong L, Sagua MD, et al. Distribution of botulinum toxin-producing *Clostridia* in soils of Argentina. *Appl Environ Microbiol*. 2005; 71(7):4137-9.
- Johnson EA, Tepp WH, Bradshaw M, Gilbert E, et al. Characterization of *Clostridium botulinum* strains associated with an infant botulism case in the United Kingdom. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(6):2602-7.
- Sagua MD, Lúquez C, Barzola CP, Bianco MI, Fernández RA. Phenotypic characterization of *Clostridium botulinum* strains isolated from infant botulism cases in Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2009; 41(3):141-7.
- Cardenas Aranzana M, Isla Tejera B, Gil Navarro MV, López Laso E. Botulismo infantil tratado con inmunoglobulina botulínica humana. *Farm Hosp*. 2007; 31(6):379-87.
- Centers for Disease Control and Prevention: Botulism in the United States, 1899-1996. Handbook for Epidemiologists, Clinicians, and Laboratory Workers, Atlanta, GA. Centers for Disease Control and Prevention, 1998. [Accessed on: October 5th, 2020]. Available at: <https://www.cdc.gov/botulism/pdf/bot-manual.pdf>
- Fernández RA, Ciccarelli AS, de Centorbi ONP, Centorbi H, et al. Infant botulism in Argentina 1982-1997. *Anaerobe*. 1999; 5:177-9.
- Jackson KA, Mahon BE, Copeland J, Fagan RP. Botulism mortality in the USA, 1975-2009. *Botulinum J*. 2015; 3(1):6-17.
- Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(8):1167-73.
- Anderson TD, Shah UK, Schreiner MS, Jacobs IN. Airway complications of infant botulism: ten-year experience with 60 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 126(3):234-9.
- Wohl DL, Tucker JA. Infant botulism: considerations for airway management. *Laryngoscope*. 1992; 102(11):1251-4.
- Hobbs RJ, Thomas CA, Halliwell J, Gwenin CD. Rapid Detection of Botulinum Neurotoxins-A Review. *Toxins*. 2019; 11(7):418.
- Lindstrom M, Keto R, Markkula A, Nevas M, et al. Multiplex PCR assay for detection and identification of *Clostridium botulinum* types A, B, E, and F in food and fecal material. *Appl Environ Microbiol*. 2001; 67(12):5694-9.
- Thirunavukkarasu N, Johnson E, Pillai S, Hodge D, et al. Botulinum Neurotoxin Detection Methods for Public Health Response and Surveillance. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018; 6:80.
- Vanella de Cuetos EE, Fernández R, Bianco MI, Sartori OJ, et al. Equine Botulinum Antitoxin for the Treatment of Infant Botulism. *Clin Vaccine Immunol*. 2011; 18(11):1845-9.
- Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med*. 2006; 354(5):462-71.
- Chalk CH, Benstead TJ, Pound JD, Keezer MR. Medical treatment for botulism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4(4):CD008123.
- Tseng-Ong L, Mitchell WG. Infant botulism: 20 years' experience at a single institution. *J Child Neurol*. 2007; 22(12):1333-7.
- Moneim J. Question 1: In infant botulism, is equine-derived botulinum antitoxin (EqBA) an effective alternative therapy to human-derived botulism immune globulin (BIG)? *Arch Dis Child*. 2018; 103(9):907-9.
- Griese SE, Kisselburgh HM, Bartenfeld MT, Thomas E, et al. Pediatric Botulism and Use of Equine Botulinum Antitoxin in Children: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017; 66(Suppl 1):S17-29.
- Schussler E, Sobel J, Hsu J, Yu P, et al. Workgroup Report by the Joint Task Force Involving American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); Food Allergy, Anaphylaxis, Dermatology and Drug Allergy (FADDA) (Adverse Reactions to Foods Committee and Adverse Reactions to Drugs, Biologicals, and Latex Committee); and the Centers for Disease Control and Prevention Botulism Clinical Treatment Guidelines Workgroup-Allergic Reactions to Botulinum Antitoxin: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017; 66(Suppl 1):S65-72.
- Khoury JM, Payne JR, Arno SS. More Clinical Mimics of Infant Botulism. *J Pediatr*. 2018; 193:178-82.
- Dilena R, Pozzato M, Baselli L, Chidini G, et al. Infant Botulism: Checklist for Timely Clinical Diagnosis and New Possible Risk Factors Originated from a Case Report and Literature Review. *Toxins (Basel)*. 2021; 13(12):860.
- Chaudhry V, Crawford TO. Stimulation single-fiber EMG in infant botulism. *Muscle Nerve*. 1999; 22(12):1698-703.

28. Chaudhry R. Botulism: A diagnostic challenge. *Indian J Med Res.* 2011; 134(1):10-2.
29. Bernardor J, Neveu J, Haas H, Pitelet G, et al. Infant

botulism: Two case reports and electroneuromyogram findings. *Arch Pediatr.* 2018; 25(5):340-3.

Pubertad precoz relacionada con la pandemia por COVID-19. Encuesta a endocrinólogos pediátricos argentinos

Andrea J. Arcari^a, María S. Rodríguez Azrak^b, Elisabeth M. Boulgourdjian^c, Mariana Costanzo^d, Gabriela V. Guercio^d, Mirta G. Gryngarten^a

RESUMEN

Introducción. La pubertad se manifiesta inicialmente por la aparición de los caracteres sexuales secundarios, como consecuencia de cambios hormonales que progresivamente conducen a la madurez sexual completa. En Argentina y el mundo, la pandemia ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2 generó un confinamiento que pudo haber interferido en el inicio y tempo del desarrollo puberal.

Objetivo. Describir la percepción de los endocrinólogos pediatras del país sobre las consultas por sospecha de pubertad precoz y/o pubertad de rápida progresión durante la pandemia.

Materiales y métodos. Estudio descriptivo, observacional, transversal. Encuesta anónima a endocrinólogos pediatras pertenecientes a la Sociedad Argentina de Pediatría y/o a la Asociación de Endocrinología Pediátrica Argentina, en diciembre de 2021.

Resultados. Respondieron la encuesta 83 de 144 endocrinólogos pediátricos (tasa de respuesta 58 %). Todos consideraron que aumentó la consulta por desarrollo precoz o temprano, ya sea en sus variantes telarca precoz (84 %), pubarca precoz (26 %) y/o pubertad precoz (95 %). El 99 % acuerda con que se ha dado en mayor medida en niñas. La totalidad de los encuestados también considera que aumentó el diagnóstico de pubertad precoz central. El 96,4 % considera que ha aumentado el número de pacientes tratados con análogos de GnRH.

Conclusión. Nuestros resultados sobre la percepción de endocrinólogos pediatras coinciden con datos publicados en otras regiones sobre el aumento del diagnóstico de pubertad precoz durante la pandemia por COVID-19. Se reafirma la necesidad de generar registros nacionales de pubertad precoz central, difundir las evidencias para su detección y abordaje oportuno.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; pubertad precoz; trastornos del desarrollo sexual.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02767>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02767.eng>

Cómo citar: Arcari AJ, Rodríguez Azrak MS, Boulgourdjian EM, Costanzo M, et al. Pubertad precoz relacionada con la pandemia por COVID-19. Encuesta a endocrinólogos pediátricos argentinos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202767.

^a Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Hospital Nacional de Agudos Dr. E. Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^c Comité Nacional de Endocrinología Pediátrica, Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^d Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Andrea J. Arcari: aarcari@cedie.org.ar

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 18-7-2022

Aceptado: 1-9-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La pubertad, período de transición entre la niñez y la adultez, se manifiesta inicialmente por la aparición de los caracteres sexuales secundarios, como consecuencia de cambios hormonales que progresivamente conducen a la madurez sexual completa. La edad de la pubertad en el ser humano está fuertemente influenciada por factores genéticos, étnicos, nutricionales y del medioambiente.¹

Actualmente se define pubertad precoz central (PPC) en las niñas la aparición de desarrollo mamario en estadio 2 de la escala de Tanner (de carácter progresivo) antes de los 8 años asociada al aumento de la velocidad de crecimiento y avance de la maduración esquelética. En los niños, la PPC se caracteriza por aumento del tamaño testicular mayor o igual a 4 ml antes de los 9 años.¹⁻³

En la niña, la edad de 8 años es aceptada ampliamente como límite para el inicio del desarrollo puberal. Si bien en EE. UU. y Europa, desde el siglo XIX, se ha registrado un adelanto en la edad de la menarca (tendencia secular), como consecuencia de las mejores condiciones de vida, en las últimas tres décadas esta tendencia parece haber cesado.^{4,5} En Argentina, el último estudio de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) en mujeres adolescentes sanas de todo el país muestra un promedio de edad de la menarca de 12,45 años;⁶ se observa poca diferencia con respecto a los datos anteriores de 1980, que reportaban un promedio de edad de la menarca de 12,53 años.⁷ Si bien los factores genéticos indudablemente juegan un papel importante en la edad de inicio puberal, existe consenso en que otras variables también tienen un impacto en la edad de inicio y progresión (tempo) puberal. Entre estas variables se encuentran el peso, la nutrición fetal y en la infancia, los hábitos alimentarios, la actividad física, los factores psicológicos y la exposición a campos electromagnéticos (CEM) y/o productos químicos considerados disruptores endócrinos. En Argentina y el mundo, la pandemia por COVID-19 originada a fines del 2019 en China generó un confinamiento que pudo haber impactado en dichos factores e interferido en el inicio y tempo del desarrollo puberal.

Estudios recientes realizados en Europa⁸⁻¹⁰ encontraron mayor incidencia de nuevos casos de PPC y una tasa más rápida de la progresión de la pubertad en pacientes con diagnóstico previo, durante y después del confinamiento por COVID-19, en comparación con años previos.

Los autores plantean la hipótesis de que factores vinculados al aislamiento estricto al que ha sido sometida la población italiana por la pandemia por COVID-19 como el aumento del índice de masa corporal (IMC) y el uso de dispositivos electrónicos podrían haber afectado (adelantado/acelerado) el inicio y la progresión de la pubertad.

Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar las causales que estuvieron involucradas en este hallazgo y la interacción entre ellas.⁸

OBJETIVO

Describir la percepción de los endocrinólogos pediatras del país sobre las consultas por sospecha de pubertad precoz y/o pubertad de rápida progresión durante la pandemia y convocar a los interesados en participar en estudios posteriores en relación con esta temática.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, transversal.

Durante el mes de diciembre de 2021, se realizó una encuesta anónima enviada a través de correo electrónico a los profesionales endocrinólogos pediatras pertenecientes a la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) y/o a la Asociación de Endocrinología Pediátrica Argentina (ADEPA). Se invitó a participar a la totalidad de los profesionales que cumplieran los criterios de inclusión, sobre la base de la nómina de endocrinólogos pediátricos de los padrones de SAP y ADEPA. El envío de las respuestas fue documentado como acto de aceptación para participar del estudio. Se trató de una encuesta autoadministrada y con un encabezado que invitaba a responder el cuestionario. Se excluyó a quienes rechazaron participar y a médicos residentes o en formación. El formato de encuesta anónima se utilizó con el objetivo de mitigar los sesgos de reporte especialmente sobre los estudios complementarios que se solicitan al inicio.

Se incluyeron dentro de las variables para registrar los siguientes datos: procedencia, lugar de trabajo (efectores públicos o privados), modalidad de atención (presencial o por teleconsulta), motivos de consulta prevalentes previos y durante la pandemia, modificación de número de consulta por pubertad precoz y pubertad rápidamente progresiva, sexo de los casos con PPC, posibles causas, estudios diagnósticos solicitados y tratamiento instaurado (*Material suplementario*).

Se definió período prepandemia al comprendido entre marzo 2019 y marzo 2020, y período pandemia al comprendido entre marzo 2020 y septiembre 2021, considerando el retorno a la actividad escolar presencial según normativas de la República Argentina.

Análisis estadístico

Las variables continuas se reportaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, de acuerdo con la distribución observada. Las variables categóricas se reportaron como cantidad absoluta (n), porcentaje (%).

Consideraciones éticas

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.

RESULTADOS

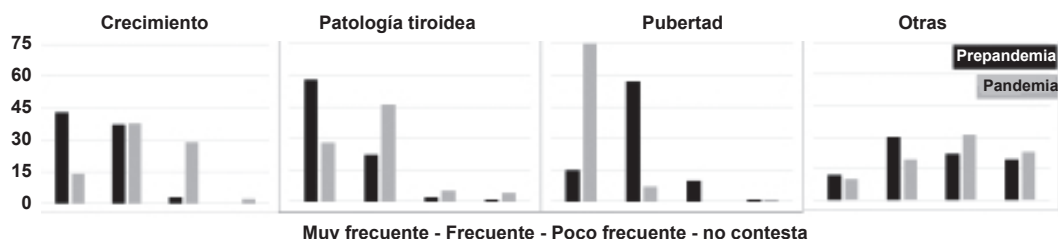
Respondieron la encuesta 83 de 144 endocrinólogos pediátricos miembros de ADEPA y/o SAP (tasa de respuesta 58 %). Las características de la población se describen en la *Tabla 1*.

Con respecto a los distintos motivos de consulta previa y durante la pandemia, se ha notado mayor frecuencia de consulta en relación con el desarrollo puberal y descenso en otros motivos históricamente más frecuentes, como son la patología tiroidea o del crecimiento (*Figura 1*).

TABLA 1. Características demográficas y laborales de los profesionales encuestados

Provincia/s donde trabaja	N = 83	%
Buenos Aires	27	32,5
Ciudad de Buenos Aires	27	32,5
Buenos Aires y Ciudad de Buenos Aires	9	10,8
Córdoba	4	4,8
Santa Fe	3	3,6
Mendoza	3	3,6
Neuquén	2	2,4
Buenos Aires, Chubut, La Pampa, Río Negro	1	1,2
Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Entre Ríos	1	1,2
Mendoza y San Luis	1	1,2
Jujuy	1	1,2
Misiones	1	1,2
Neuquén y Río Negro	1	1,2
San Juan	1	1,2
Santa Cruz	1	1,2
Ámbito de trabajo		
Público y privado	56	67,5
Privado	25	30,1
Público	2	2,4
Modalidad de trabajo		
Controles presenciales y teleconsulta	69	83
Controles presenciales	14	17
Teleconsultas	0	0

FIGURA 1. Motivos de consulta en endocrinología pediátrica antes y durante la pandemia



Los 83 endocrinólogos pediátricos consideraron que aumentó la consulta por desarrollo precoz o temprano, ya sea en sus variantes telarca precoz (84 %), pubarca precoz (26 %) y/o pubertad precoz (95 %). El 99 % acuerda con que se ha dado en mayor medida en niñas. La totalidad de los encuestados también considera que aumentó el diagnóstico de PPC.

En las *Tablas 2 y 3* se enumeran las posibles causas, expresadas en porcentajes, que según los encuestados podrían estar relacionadas con el aumento de la incidencia de pubertad precoz y de la consulta por sospecha de pubertad precoz respectivamente.

El 96,4 % considera que ha aumentado el número de pacientes tratados con análogos

TABLA 2. Causas posiblemente relacionadas al aumento en la incidencia de pubertad precoz asociada a la pandemia por COVID-19

	N	%
Aumento de la obesidad/sobrepeso en la población infantil	72	86,7
Aumento de exposición a pantallas de dispositivos electrónicos	70	84,3
Estrés psicoemocional relacionado a la pandemia y al aislamiento	64	77,1
Cambios de las rutinas de sueño y alimentación	59	71,1
Aumento de exposición a disruptores endócrinos	56	67,5
Otros: desconoce, mayor observación de los padres	5	<3,5

TABLA 3. Causas posiblemente relacionadas al aumento de las consultas especializadas por presunción de pubertad precoz y/o acelerada durante la pandemia por COVID-19

	N	%
Aumento de la prevalencia en los últimos 5 años	45	54,9
Aumento de la concientización de los padres en el tema	48	58,5
Aumento de la concientización de los pediatras en el tema	50	60,1
La disponibilidad de tratamientos accesibles, confiables y seguros	24	29,3
Otros: Aumento relacionado directamente a la pandemia	4	4,8
Marketing de la industria farmacéutica	1	1,2

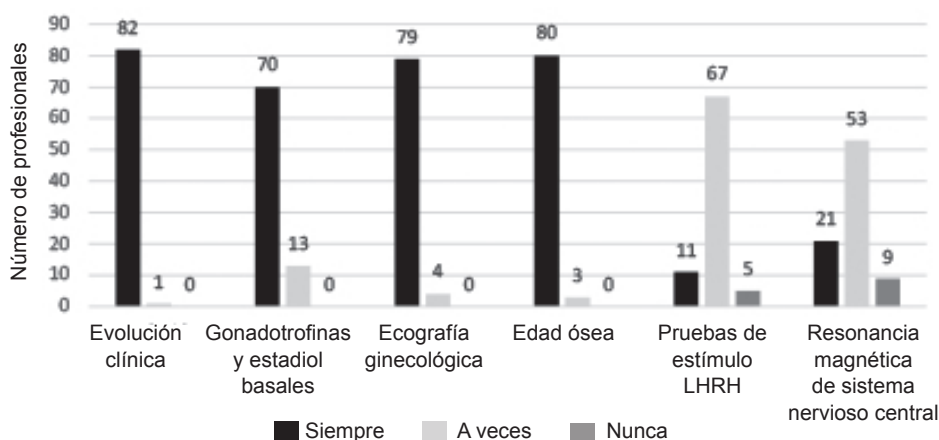
de GnRH (por la sigla en inglés de hormona liberadora de gonadotropina).

Para realizar el diagnóstico de pubertad precoz, la mayoría de los endocrinólogos se basan en la evolución clínica y estudios complementarios, como ecografía ginecológica, edad ósea y niveles séricos basales de gonadotropinas (*Figura 2*). Se observa que 5/83 y 9/83 especialistas nunca solicitan otros estudios, como pruebas de estímulo con LHRH (por la sigla en inglés de hormona liberadora de la hormona luteinizante) y la resonancia magnética nuclear de hipófisis y sistema nervioso central, en su práctica clínica.

DISCUSIÓN

Las encuestas a profesionales de la salud han sido usadas en múltiples contextos y regiones, y constituyen una primera aproximación a los temas de interés, sirven como generadoras de hipótesis para futuros proyectos. Esta encuesta llegó a los profesionales de las diferentes provincias argentinas que son miembros de las sociedades participantes. Este estudio permitió evaluar la percepción de los diferentes profesionales en cuanto a los cambios en los motivos de consulta previos y durante la pandemia por COVID-19.

La mayoría de los endocrinólogos infantiles que han respondido la encuesta trabajan en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y en la provincia de Buenos Aires de acuerdo con la

FIGURA 2. Criterios utilizados para el diagnóstico de pubertad precoz

LHRH: por la sigla en inglés de hormona liberadora de la hormona luteinizante.

distribución mayoritaria de los profesionales en dichas áreas.

Se observó alta concordancia respecto al aumento de la consulta por pubertad precoz durante la pandemia en comparación con otros motivos de consulta y en relación con el período anterior a la pandemia cercano al 100 %.

Otros estudios internacionales han publicado resultados similares. Stagi y col.,⁸ describen en niñas italianas un aumento en la incidencia de nuevos casos de pubertad precoz y una tasa de progresión puberal acelerada antes y durante el aislamiento por COVID-19 comparado con el mismo período evaluado en los 5 años previos. También en población italiana, Verzani y col.,⁹ han registrado un aumento del número de consultas de pacientes con sospecha de pubertad precoz durante el año 2020 comparando con igual período del año 2019 (224 consultas vs. 93 consultas), principalmente en niñas (215 vs. 87).

En un estudio realizado en Turquía, Acar y col.,¹⁰ reportaron un aumento en el número de niñas con diagnóstico de PPC (más del doble) en el período de pandemia (abril 2020-marzo 2021) comparado con los tres años previos.

Nuestro estudio presenta algunas debilidades, por ejemplo, no haber logrado una representación nacional, por lo cual los resultados podrían no ser representativos de otras regiones del país. Si bien no se ha realizado un análisis de confiabilidad, se cumplieron los procesos de validación de forma, contenido y prueba del cuestionario. Si bien aún no contamos con un registro local o nacional que evalúe la incidencia de PPC en comparación con los datos prepandemia, los resultados de esta encuesta afirman la observación del incremento en las consultas por sospecha de pubertad

precoz y/o temprana entre los profesionales médicos especialistas en endocrinología infantil.¹¹

En conclusión, nuestros resultados sobre la percepción de los endocrinólogos pediatras se alinean con los datos publicados en otras regiones sobre el aumento del diagnóstico de pubertad precoz durante la pandemia por COVID-19. Asimismo, reafirman la necesidad de generar registros nacionales a través del trabajo colaborativo nacional bajo la tutela de ambas sociedades científicas y difundir las evidencias en pos de una detección y abordaje oportuno de esta condición. ■

Agradecimientos

Los autores queremos agradecer especialmente al Comité Nacional de Endocrinología Infantil de Sociedad Argentina de Pediatría y a la Comisión Directiva de la Asociación de Endocrinología Pediátrica Argentina por su valiosa colaboración para la elaboración y difusión de la encuesta. También agradecemos a los endocrinólogos infantiles del país que han respondido la encuesta.

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2767_AO_Arcari_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. En: Williams EH, Foster DW, Kroeneneberg H, Larsen PR, Zorab R, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1998. Págs.1509-25.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44(235):291-303.
3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal

- changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45(239):13-23.
4. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen C, et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012; 77(3):137-45.
5. Bräuner EV, Busch AS, Eckert-Lind C, Koch T, et al. Trends in the Incidence of Central Precocious Puberty and Normal Variant Puberty Among Children in Denmark, 1998 to 2017. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(10):e2015665.
6. Del Pino M, Bay L, Lejarraga H, Kovalskys I, et al. Peso y estatura de una muestra nacional de 1971 adolescentes de 10 a 19 años: las referencias argentinas continúan vigentes. *Arch Argent Pediatr*. 2005; 103(4):323-30.
7. Lejarraga H, Cusminsky M, Castro EP. Age of onset of puberty in urban Argentinian girls. *Ann Hum Biol*. 1980; 7(4):579-81.
8. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):165.
9. Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, et al. Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1):52.
10. Acar S, Özkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021; 35(2):249-51.
11. Guercio G. Comentario bibliográfico: Mayor incidencia de Pubertad Precoz y Acelerada en niñas durante y después del aislamiento por la pandemia del Coronavirus 2019 (COVID-19) en Italia. *Med Infant*. 2021; XXVIII(2):252-4.

Precocious puberty in relation to the COVID-19 pandemic. A survey among Argentine pediatric endocrinologists

Andrea J. Arcari^a , María S. Rodríguez Azrak^b , Elisabeth M. Boulgourdjian^c , Mariana Costanzo^d , Gabriela V. Guercio^d , Mirta G. Gryngarten^a

ABSTRACT

Introduction. Puberty is manifested initially by the onset of secondary sexual characteristics as a result of hormonal changes that progressively lead to complete sexual maturity. In Argentina and worldwide, the lockdown resulting from the SARS-CoV-2 pandemic may have interfered in the onset and timing of pubertal development.

Objective. To describe the perception of pediatric endocrinologists in Argentina regarding consultations for suspected precocious and/or rapidly progressive puberty during the pandemic.

Materials and methods. Descriptive, observational, cross-sectional study. Anonymous survey among pediatric endocrinologists members of the *Sociedad Argentina de Pediatría* and/or the *Asociación de Endocrinología Pediátrica Argentina* administered in December 2021.

Results. Out of 144 pediatric endocrinologists, 83 completed the survey (rate of response: 58%). All of them considered that consultation for precocious or early puberty increased, either in terms of early thelarche (84%), early pubarche (26%), and/or precocious puberty (95%). Ninety-nine percent agreed that this has occurred to a greater extent in girls. All survey respondents also consider that the diagnosis of central precocious puberty has increased. In total, 96.4% of respondents consider that the number of patients treated with GnRH analogs has increased.

Conclusion. Our results about the perception of pediatric endocrinologists are consistent with data published in other regions on the increase in the diagnosis of precocious puberty during the COVID-19 pandemic. We underscore the need to develop national registries of central precocious puberty, and to disseminate the evidence for a timely detection and management.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; precocious puberty; disorder of sex development.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02767.eng>

To cite: Arcari AJ, Rodríguez Azrak MS, Boulgourdjian EM, Costanzo M, et al. Precocious puberty in relation to the COVID-19 pandemic. A survey among Argentine pediatric endocrinologists. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202767.

^a Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina; ^b Hospital Nacional de Agudos Dr. E. Tornú, City of Buenos Aires, Argentina; ^c National Committee of Pediatric Endocrinology, Sociedad Argentina de Pediatría, City of Buenos Aires, Argentina; ^d Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Andrea J. Arcari: aarcari@cedie.org.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-18-2022

Accepted: 9-1-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial - Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Puberty, a transitional period from childhood to adulthood, is manifested initially by the onset of secondary sexual characteristics as a result of hormonal changes that progressively lead to complete sexual maturity. The age of puberty in humans is strongly influenced by genetic, ethnic, nutritional, and environmental factors.¹

Central precocious puberty (CPP) in girls is currently defined as the onset of Tanner stage 2 of breast development (progressive in nature) before the age of 8 years associated with increased growth velocity and progression of skeletal maturation. CPP in boys is characterized by an increase in testicular size greater than or equal to 4 mL before 9 years old.¹⁻³

In girls, the age of 8 years has been widely accepted as the cutoff for the onset of pubertal development. Although in the USA and Europe, since the 19th century, there has been an advance in the age of menarche (a secular trend) as a consequence of better living conditions, this trend seems to have ceased over the past 3 decades.^{4,5} In Argentina, the most recent study by the *Sociedad Argentina de Pediatría*, (SAP) conducted in healthy female adolescents from all over the country has shown that the average age at the onset of menarche is 12.45 years.⁶ Little difference is observed from previous data from 1980, which reported an average age at the onset of menarche of 12.53 years.⁷ While genetic factors undoubtedly play an important role in the age of puberty onset, there is consensus that other variables also influence the age of puberty onset and progression (tempo). These variables include weight, fetal and infant nutrition, dietary habits, physical activity, psychological factors, and exposure to electromagnetic fields (EMF) and/or chemical substances considered endocrine disruptors. In Argentina and worldwide, the COVID-19 pandemic that emerged at the end of 2019 in China resulted in a lockdown that may have impacted these factors and interfered in the onset and tempo of pubertal development.

Recent studies carried out in Europe⁸⁻¹⁰ found a higher incidence of new cases of CPP and a faster rate of progression of puberty in patients with a previous diagnosis during and after the COVID-19 lockdown, compared to previous years.

The hypothesis proposed by the authors is that factors linked to the strict lockdown to which the Italian population has been subjected by the COVID-19 pandemic, such as increased body mass index (BMI) and the use of electronic

devices, could have affected (advanced/accelerated) the onset and progression of puberty.

However, further studies are required to determine the causative factors involved in this finding and the interaction among them.⁸

OBJECTIVE

To describe the perception of pediatric endocrinologists in Argentina regarding consultations for suspected precocious and/or rapidly progressive puberty during the pandemic and invite those interested in participating in further studies on this topic.

MATERIALS AND METHODS

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

During December 2021, an anonymous survey was sent by e-mail to pediatric endocrinologists members of the SAP and/or the *Asociación de Endocrinología Pediátrica Argentina*, (ADEPA). All health care providers who met the inclusion criteria were invited to participate based on the list of pediatric endocrinologists enrolled in the SAP and the ADEPA. The submission of answers was documented as an agreement to participate in the study. This was a self-administered survey that included a header inviting participants to complete the questionnaire. Those who refused to participate and resident physicians or physicians in training were excluded. The anonymous survey format was used in order to mitigate any reporting bias, especially regarding the ancillary studies requested at the beginning.

The following data were recorded in relation to variables: place of origin, work setting (public or private health care providers), modality of care (in person or teleconsultation), prevalent reasons for consultation before and during the pandemic, change in the number of consultations for precocious puberty and rapidly progressive puberty, sex of individuals with CPP, potential causes, diagnostic studies requested, and treatment provided (*Supplementary material*).

The pre-pandemic period was defined as the period between March 2019 and March 2020, and the pandemic period, as that between March 2020 and September 2021, considering the return to in-person classes according to the regulations established by Argentina.

Statistical analysis

Continuous variables were described as mean and standard deviation or as median and

interquartile range, according to the distribution observed. Categorical variables were described as absolute number (n) and percentage (%).

Ethical considerations

This study was approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.

RESULTS

The survey was completed by 83 of 144 pediatric endocrinologists members of the ADEPA and/or the SAP (rate of response: 58%). The population characteristics are described in *Table 1*.

Regarding the different reasons for consultation before and during the pandemic, a greater frequency of consultation was noted in relation to pubertal development and a decrease was observed in other historically more frequent reasons, such as thyroid or growth disorders (*Figure 1*).

The 83 pediatric endocrinologists considered that consultation for precocious or early puberty increased, either in terms of early thelarche (84%), early pubarche (26%), and/or precocious puberty (95%). Ninety-nine percent agreed that this has occurred to a greater extent in girls. All survey respondents also consider that the diagnosis of CPP has increased.

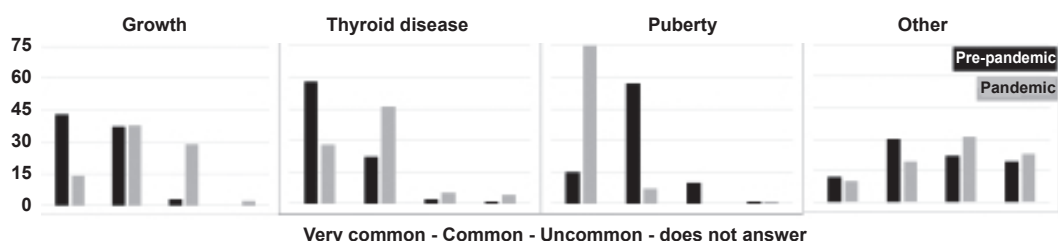
TABLE 1. Demographic and occupational characteristics of surveyed health care providers

Province(s) where they work	N = 83	%
Buenos Aires	27	32.5
City of Buenos Aires	27	32.5
Buenos Aires, City of Buenos Aires	9	10.8
Córdoba	4	4.8
Santa Fe	3	3.6
Mendoza	3	3.6
Neuquén	2	2.4
Buenos Aires, Chubut, La Pampa, Río Negro	1	1.2
Buenos Aires, the City of Buenos Aires, Entre Ríos	1	1.2
Mendoza, San Luis	1	1.2
Jujuy	1	1.2
Misiones	1	1.2
Neuquén, Río Negro	1	1.2
San Juan	1	1.2
Santa Cruz	1	1.2

Work setting		
Public and private	56	67.5
Private	25	30.1
Public	2	2.4

Work modality		
In-person consultation and teleconsultation	69	83
In-person consultation	14	17
Teleconsultation	0	0

FIGURE 1. Reasons for consultation with Pediatric Endocrinology before and after the pandemic



Tables 2 and 3 list potential causes (expressed as percentage) that respondents considered may have been related to the increase in the incidence of precocious puberty and consultation for suspected precocious puberty, respectively.

In total, 96.4% of respondents consider that the number of patients treated with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs has

increased.

To diagnose precocious puberty, most endocrinologists rely on the clinical course and ancillary studies, such as gynecological ultrasound, bone age, and baseline serum gonadotropin levels (*Figure 2*). It was observed that 5/83 and 9/83 specialists never request other studies as part of their clinical practice, such as

TABLE 2. Causes possibly related to an increased incidence of precocious puberty associated with the COVID-19 pandemic

	N	%
Increase in overweight/obesity in the pediatric population	72	86.7
Increased exposure to electronic device screens	70	84.3
Psychoemotional stress related to the pandemic and lockdown	64	77.1
Changes in sleep and dietary routine	59	71.1
Increased exposure to endocrine disruptors	56	67.5
Other: unknown, greater parental observation	5	< 3.5

TABLE 3. Causes possibly related to an increase in specialty consultations due to suspected accelerated and/or precocious puberty during the COVID-19 pandemic

	N	%
Increased prevalence in the past 5 years	45	54.9
Increased awareness about the topic among parents	48	58.5
Increased awareness about the topic among pediatricians	50	60.1
Availability of affordable, reliable, and safe treatments	24	29.3
Other: Increase directly related to the pandemic	4	4.8
Pharmaceutical industry marketing	1	1.2

luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) stimulation tests and pituitary and central nervous system magnetic resonance imaging.

DISCUSSION

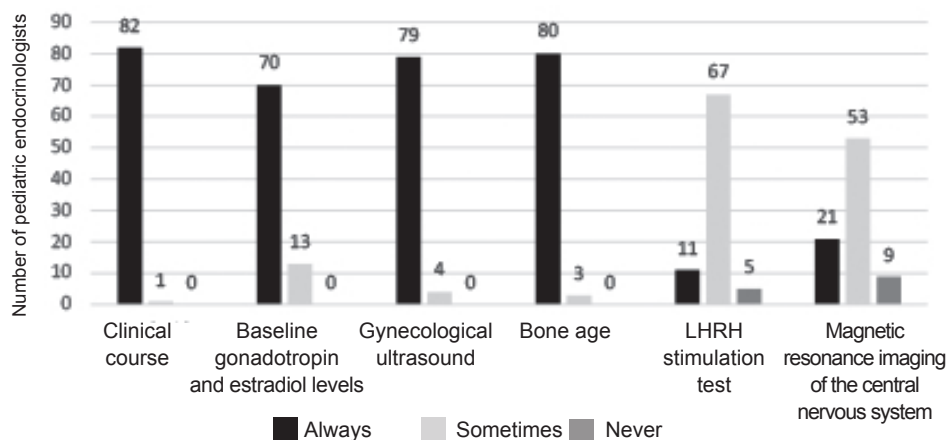
Surveys administered to health care providers have been used in multiple settings and regions, and make up the first approach to such topics of interest, serving as hypothesis generators for future projects. The survey was sent to health care providers from different Argentine provinces that are members of the participating organizations. This study has allowed us to assess the perception of different pediatric endocrinologists regarding changes in the reasons for consultation before

and during the COVID-19 pandemic.

Most pediatric endocrinologists who completed the survey work in the City of Buenos Aires and in the province of Buenos Aires, which is consistent with the majority distribution of health care providers in these areas.

A high level of agreement was observed regarding the increase in consultation for precocious puberty during the pandemic, compared to other reasons for consultation and in relation to the pre-pandemic period close to 100%.

Other international studies have published similar results. Stagi et al.,⁸ described, in Italian girls, an increase in the incidence of new cases

FIGURE 2. Criteria used for precocious puberty diagnosis

LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone.

of precocious puberty and an accelerated rate of progression of puberty before and during the COVID-19 lockdown, as compared to the same period assessed in the previous 5 years. Also in the Italian population, Verzani et al.,⁹ recorded an increase in the number of consultations of patients with suspected precocious puberty during 2020, compared to the same period of 2019 (224 versus 93 consultations), mainly in girls (215 versus 87).

In a study conducted in Turkey, Acar et al.,¹⁰ reported a more than two-fold increase in the number of girls diagnosed with CPP in the pandemic period (April 2020–March 2021) compared to the previous 3 years.

Our study has some weaknesses: for example, it was not possible to achieve national representation, so the results may not be representative of other regions of Argentina. Although we did not conduct a reliability analysis, we performed validation processes for form, content, and questionnaire testing. Although we do not have a local or national registry yet to assess the incidence of CPP compared to the pre-pandemic period, the results of this survey confirm the observation of an increase in consultations for suspected precocious and/or early puberty among health care providers specialized in pediatric endocrinology.¹¹

In conclusion, our results about the perception of pediatric endocrinologists are consistent with data published in other regions on the increase in the diagnosis of precocious puberty during the COVID-19 pandemic. In addition, they underscore the need to develop national registries through national collaborative work with

the support of both scientific organizations and to disseminate the evidence for the timely detection and management of this condition. ■

Acknowledgments

The authors would like to give special thanks to the National Committee of Pediatric Endocrinology of the *Sociedad Argentina de Pediatría* and the Steering Committee of the *Asociación de Endocrinología Pediátrica Argentina* for their valuable collaboration to develop and distribute the survey. We would also like to thank the pediatric endocrinologists who completed the survey in Argentina.

Supplementary material available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2767_AO_Arcari_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Williams EH, Foster DW, Kroeneneberg H, Larsen PR, Zorab R, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1998. Pages 1509-25.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44(235):291-303.
3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45(239):13-23.
4. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen C, et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012; 77(3):137-45.
5. Bräuner EV, Busch AS, Eckert-Lind C, Koch T, et al. Trends in the Incidence of Central Precocious Puberty and Normal Variant Puberty Among Children in Denmark, 1998 to 2017. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(10):e2015665.
6. Del Pino M, Bay L, Lejarraga H, Kovalskys I, et al. Peso y

- estatura de una muestra nacional de 1971 adolescentes de 10 a 19 años: las referencias argentinas continúan vigentes. *Arch Argent Pediatr*. 2005; 103(4):323-30.
7. Lejarraga H, Cusminsky M, Castro EP. Age of onset of puberty in urban Argentinian girls. *Ann Hum Biol*. 1980; 7(4):579-81.
 8. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):165.
 9. Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, et al. Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1):52.
 10. Acar S, Özkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021; 35(2):249-51.
 11. Guercio G. Comentario bibliográfico: Mayor incidencia de Pubertad Precoz y Acelerada en niñas durante y después del aislamiento por la pandemia del Coronavirus 2019 (COVID-19) en Italia. *Med Infant*. 2021; XXVIII(2):252-4.

Pubertad precoz y pubertad rápidamente progresiva durante el confinamiento por la pandemia por COVID-19

Nadia Geniuk^a, Melissa de Jesús Suárez Mozo^b, Mónica N. Pose^b, Santiago Vidaurreta^b

RESUMEN

Introducción. Durante la pandemia por COVID-19, observamos un aumento de consultas por pubertad precoz (PP). Nuestro objetivo fue determinar la frecuencia de PP y su progresión antes y durante la pandemia.

Métodos. Estudio retrospectivo, observacional y analítico. Se evaluaron las historias clínicas de los pacientes que consultaron en Endocrinología Infantil entre abril de 2018 y marzo de 2021. Se analizaron las consultas por sospecha de PP durante la pandemia (período 3) y se compararon con 2 años previos (períodos 1 y 2). Se recolectaron datos clínicos y estudios complementarios de la evaluación inicial y su progresión.

Resultados. Se analizaron 5151 consultas. Se observó un aumento de consultas por sospecha de PP durante el período 3 (21 % vs. 10 % y 11 %, $p < 0,001$). Los pacientes que consultaron por sospecha de PP durante el período 3 aumentaron 2,3 veces (80 vs. 29 y 31, $p < 0,001$). El 95 % fueron niñas; esa población fue analizada. Se incluyeron 132 pacientes que fueron similares en edad, peso, talla, edad ósea y determinaciones hormonales en los 3 períodos. En el período 3, se observó un menor índice de masa corporal, mayor porcentaje de estadio mamario Tanner 3-4 y mayor longitud uterina. Se indicó tratamiento al diagnóstico en el 26 % de los casos. En el resto, se controló su evolución. Durante el seguimiento, se observó una evolución rápidamente progresiva con mayor frecuencia durante el período 3 (47 % vs. 8 % vs. 13 %; $p: 0,02$).

Conclusiones. Evidenciamos un aumento de la PP y una evolución rápidamente progresiva en niñas durante la pandemia.

Palabras clave: pubertad precoz; pandemias; COVID-19.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02840>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02840.eng>

Cómo citar: Geniuk N, Suárez Mozo MJ, Pose MN, Vidaurreta S. Pubertad precoz y pubertad rápidamente progresiva durante el confinamiento por la pandemia por COVID-19. Arch Argent Pediatr 2023;121(3):e202202840.

^a Servicio de Endocrinología Pediátrica; ^b Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Nadia Geniuk: ngeniuk@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 1-9-2022

Aceptado: 12-10-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.
Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original.
No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.
Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La pubertad es un hito importante del desarrollo en el cual existe una maduración progresiva de los caracteres sexuales secundarios que conlleva al logro de la capacidad reproductiva.¹ El evento primario es la activación del eje hipotalámico-hipofiso-gonadal, debido a la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotrofinas por parte del hipotálamo.² No se conocen completamente los mecanismos responsables del inicio de la pubertad, pero se ha descripto una interacción entre factores genéticos y ambientales, como la nutrición, la actividad física, situaciones de estrés, exposición lumínica y disruptores endocrinos.^{1,3}

La pubertad precoz se define como el inicio de cambios puberales progresivos a una edad menor a 2 desviaciones estándar de la media para la población, en las niñas antes de los 8 años y antes de los 9 en los varones.¹ El momento de la pubertad normal ha cambiado en los últimos siglos; datos históricos demuestran una disminución en la edad de la menarca desde los 17 años en el siglo XIX hasta los 13 años a mediados del siglo XX.^{4,5} En los últimos 50 años, esta tendencia en la edad de la menarca se ha estabilizado, sin embargo, la edad de inicio del desarrollo mamario en niñas parece haber disminuido durante las dos últimas décadas,⁶⁻⁸ lo cual podría indicar que el período puberal se ha prolongado.⁹⁻¹¹ Con respecto a los varones, la edad de inicio del desarrollo genital se ha mantenido alrededor de 11,5 años sin observarse una tendencia secular hacia una edad más temprana en el inicio de la pubertad.¹²⁻¹⁴

En 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia por COVID-19; en marzo de ese año en Argentina se decretó la emergencia sanitaria y se implementó el aislamiento de la población para prevenir contagios. Durante este período, las actividades cotidianas se vieron afectadas. La prohibición de circular, excepto para tareas esenciales, la imposibilidad de realizar actividades deportivas y escolares de forma presencial, etc., generaron cambios en el estilo de vida, en los hábitos de actividad física y de alimentación; esto sumado a la situación de estrés vivida por el acecho de la pandemia y al impacto del aislamiento que expone a carencias en la socialización.

Coincidente con este período de tiempo, hemos observado un aumento de consultas por sospecha de pubertad precoz y desarrollo puberal rápidamente progresivo. La misma situación se vio reflejada en varias publicaciones científicas

de diferentes países.¹⁵⁻²⁰ La falta de información disponible acerca de este fenómeno en niños de nuestro país nos motivó a evaluar la frecuencia de consultas por sospecha de pubertad precoz y su progresión en nuestra población durante el año de confinamiento por la pandemia comparando los resultados con datos de años anteriores.

MÉTODOS

Pacientes

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico. Se evaluaron todas las consultas realizadas en Endocrinología Infantil del Hospital Universitario CEMIC durante los meses del confinamiento por la pandemia por COVID-19 entre abril de 2020 y marzo de 2021 (período 3) y se compararon con las consultas realizadas en el mismo período los 2 años previos. (Período 1: abril de 2018-marzo de 2019. Período 2: abril de 2019-marzo de 2020).

En los pacientes que consultaron por sospecha de pubertad precoz, se incluyeron las niñas con inicio del desarrollo mamario antes de los 8 años o entre los 8 y 9 años con evolución rápidamente progresivamente (cambio de estadio puberal en menos de 6 meses) y los niños con aumento del volumen testicular (>4 ml) antes de los 9 años, que consultaron espontáneamente o derivados por su pediatra. Se excluyeron pacientes que consultaron por telarca menores de 3 años, pubarca u olor sudoral, y pacientes con antecedente de enfermedades neurológicas, intervenciones neuroquirúrgicas y/o radioterapia en sistema nervioso central, enfermedades oncológicas y otras alteraciones endocrinas que puedan interferir con el desarrollo puberal.

El estudio se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki, fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de CEMIC e inscripto en la Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires (PRIISA.BA).

Recolección de datos

Los datos se recolectaron retrospectivamente de los registros de la historia clínica. Se clasificaron los motivos de consulta agrupándolos en las categorías de consulta más frecuentes en endocrinología infantil. En los pacientes que consultaron por sospecha de pubertad precoz, se registraron los antecedentes de adopción, prematuridad, retardo de crecimiento intrauterino y otros antecedentes patológicos, edad de la menarca materna y talla media parental.

Al momento de la primera consulta, se registró el sexo, la edad, los datos antropométricos de peso, talla e índice de masa corporal, tanto en unidades de medidas como en desviación estándar de acuerdo a la Guía para la Evaluación del Crecimiento Físico de la Sociedad Argentina de Pediatría.²¹ El estadio puberal se registró teniendo en cuenta la clasificación de estadio de Tanner de mamas, vello pubiano y desarrollo del pene.²² Se constató el volumen testicular con orquidómetro de Prader y la presencia de vello axilar.

Se registraron los resultados de los estudios complementarios al momento de la evaluación inicial. Se constataron los datos del tamaño uterino y volumen ovárico determinados por ecografía ginecológica; se consideraron valores de inicio puberal una longitud uterina >35 mm y un volumen ovárico >2 cm³.²³ La edad ósea se determinó a través de la radiografía de mano y muñeca izquierda comparándola con el atlas de Greulich y Pyle.²⁴ Se registraron los valores hormonales de hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH), estradiol y testosterona determinados por inmunoensayo quimioluminiscente en los pacientes que se encontraban disponibles. Se consideró como inicio puberal una determinación basal de LH >0,3 UI/l.²⁵

Al completar la evaluación inicial, los pacientes con diagnóstico de pubertad precoz/temprana rápidamente progresiva recibieron indicación de tratamiento con análogo de hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), mientras que en los pacientes sin evidencia de progresión se mantuvo conducta expectante registrando su evolución con parámetros clínicos, auxológicos, radiológicos, ecográficos y bioquímicos. Durante el seguimiento, se definió como “rápidamente progresivo” cuando se constató un cambio entre estadios puberales en un período de tiempo

menor a 6 meses, acompañado de velocidad de crecimiento mayor al percentil 97, cambios ecográficos, radiológicos y/o bioquímicos.

Análisis estadístico

Se utilizó el *software* estadístico Stata 15.0. Las medidas de resumen para variables cualitativas fueron frecuencia absoluta y proporciones expresadas como porcentajes. Para variables cuantitativas, se calcularon media y desviación estándar para variables con distribución normal, y mediana y percentil para variables con distribución no gaussiana.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con la prueba de chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Para variables cuantitativas, se obtuvieron con la prueba de Kruskal-Wallis.

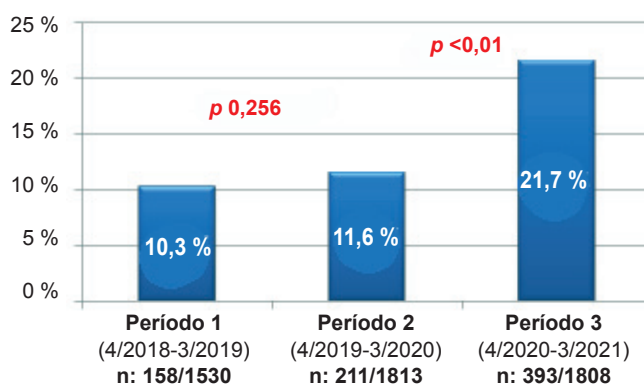
Se obtuvo un intervalo de confianza del 95 % según distribución de Poisson. Con modelo de regresión de Poisson, se obtuvo la significancia estadística, considerándose un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Consultas por sospecha de pubertad precoz

Se registraron 5151 consultas en Endocrinología Infantil: 1530 consultas en el período 1 (abril de 2018-marzo de 2019), 1813 en el período 2 (abril de 2019-marzo de 2020) y 1808 en el período 3 (abril de 2020-marzo de 2021). Al analizar el porcentaje de consultas por sospecha de pubertad precoz en cada período, se observó el 10,3 % (158/1530) en el período 1, el 11,6 % (211/1813) en el período 2 y el 21,7 % (393/1808) en el período 3. El porcentaje de consultas por sospecha de pubertad precoz se ha mantenido constante entre los períodos 1 y 2, y presentó un aumento significativo en el período 3, correspondiente al año de confinamiento (*Figura 1*).

FIGURA 1. Porcentaje de consultas por sospecha de pubertad precoz



Las consultas por sospecha de pubertad precoz correspondieron a un total de 140 pacientes. Veintinueve pacientes consultaron por primera vez en el período 1; 31, en el período 2, y 80, en el período 3. Se observó un aumento de 2,3 veces en la cantidad de pacientes que consultaron por primera vez por sospecha de pubertad precoz en el período 3 respecto a los períodos previos, en los que se mantuvo estable ($p < 0,001$).

Al comparar todos los motivos de consulta en endocrinología durante el período 3 en relación con el año previo (período 2), se observó un aumento significativo exclusivamente en las consultas por sospecha de pubertad precoz (Figura 2).

Características de la población

Se compararon las características de los pacientes que consultaron por primera vez en los 3 períodos. Un total de 140 pacientes consultaron por sospecha de pubertad precoz; un paciente fue excluido por presentar antecedente de traumatismo de cráneo grave. De los 139 pacientes, el 95 % (n: 132) eran niñas y 5 % eran varones (n: 7). Al observarse una diferencia significativa en el aumento de las consultas exclusivamente en niñas, se decidió analizar esta población. El total de pacientes evaluadas fue de 132.

Las características de las pacientes al momento de su evaluación inicial se describen en la Tabla 1. La edad de las niñas al momento de la

FIGURA 2. Consultas en el Servicio de Endocrinología Infantil

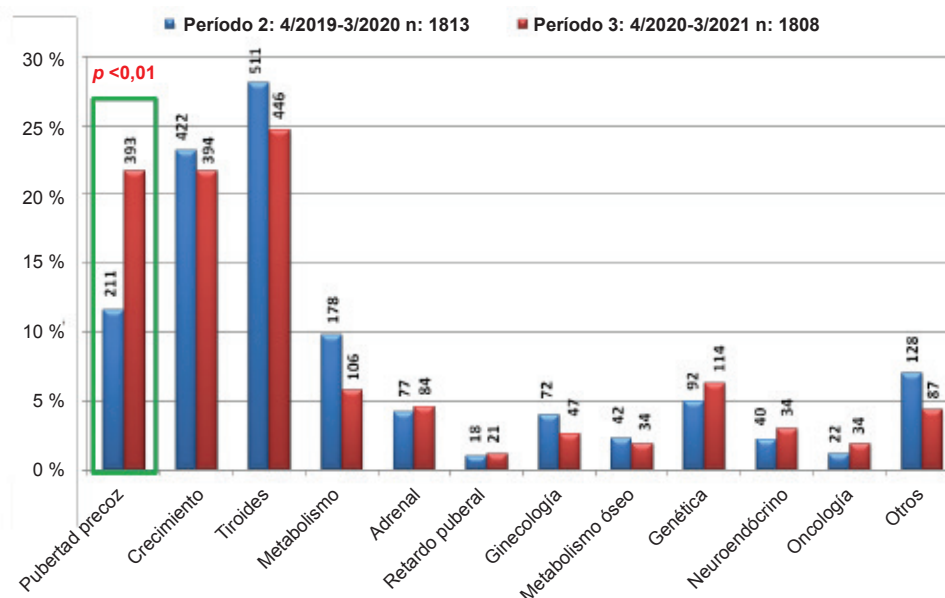


Tabla 1. Evaluación inicial de pacientes con sospecha de pubertad precoz

Período	1	2	3	P
n	27	28	77	<0,01
Edad en años, media y DE	8,09 ± 1	8,2 ± 0,6	8,2 ± 1,2	0,912
Peso: puntaje Z, media y DE	1,6 ± 1,4	1,2 ± 1,2	0,9 ± 1,5	0,104
Talla: puntaje Z, media y DE	1,5 ± 1,2	1,5 ± 1,2	1,2 ± 1	0,308
Δ Talla-TOG, DE	0,9 ± 1,3	0,9 ± 1,4	0,8 ± 0,9	0,925
IMC: puntaje Z, media y DE	1,3 ± 1	1 ± 0,9	0,7 ± 1,2	0,033
Pretérmino, %	3,7	0	6,5	0,535
RCIU, %	7,4	3,6	7,8	0,801
Adopción, %	0	7,1	3,9	0,391
Menarca materna temprana, %	12,5	13,0	16,4	0,936
Edad ósea en años, media y DE	8,9 ± 2	9,5 ± 1,8	9,3 ± 1,7	0,506
Longitud uterina en mm, media y DE	29,6 ± 9,9	34,6 ± 6,7	36,2 ± 9,9	0,012
Volúmen ovárico en cm ³ , media y DE	2,4 ± 1	2,3 ± 1,4	2,7 ± 2,2	0,560

DE: desviación estándar. TOG: talla objetivo genética. IMC: índice de masa corporal. RCIU: retardo de crecimiento intrauterino.

primera consulta fue similar en los 3 grupos. Los datos antropométricos fueron similares en puntaje de desviación estándar de peso, talla y delta talla-talla objetivo genética, entre las pacientes de los 3 períodos. En la evaluación inicial del estado nutricional, se observó un menor índice de masa corporal (IMC) en el grupo de pacientes del período 3 respecto de las de los períodos 1 y 2.

Se evaluaron los antecedentes de riesgo para desarrollar pubertad precoz (prematuridad, bajo peso al nacer, adopción y antecedente de menarca materna temprana) sin observarse diferencias entre los grupos.

La edad ósea al momento del diagnóstico fue similar en las pacientes de los 3 períodos, así como la diferencia entre edad ósea y edad cronológica. En la evaluación ecográfica, se observó en las pacientes del período 3 un tamaño uterino mayor, mientras que el volumen ovárico fue similar en los 3 períodos. Se analizaron las determinaciones basales de FSH, LH y estradiol de las pacientes en las que se encontraban disponibles (6/27 en el período 1, 7/28 en el período 2 y 33/77 en el período 3) sin observarse diferencias significativas entre los 3 grupos, aunque es baja la cantidad de determinaciones para extrapolar conclusiones. Nueve pacientes habían presentado la menarca antes de la primera consulta a una edad promedio de 8,9 años sin observarse diferencia entre los 3 grupos ($p: 0,290$). Respecto al grado de desarrollo puberal que presentaban las pacientes al momento del examen físico inicial, se constató la presencia de desarrollo mamario estadio de Tanner 3-4 en mayor porcentaje en el grupo del

período 3 (78 %) respecto a los períodos 1 y 2 (51 % y 64 %) ($p: 0,02$). El estadio de Tanner de vello pubiano no mostró diferencias en los 3 grupos ($p: 0,626$).

Evolución

De las 132 pacientes que consultaron por sospecha de pubertad precoz, 105 (79,5 %) completaron la evaluación inicial (examen físico, evaluación antropométrica, edad ósea y ecografía ginecológica). Al finalizar la evaluación inicial en 28 pacientes (26 %), se constató pubertad precoz/temprana rápidamente progresiva y se indicó tratamiento con análogo de GnRH; esta indicación fue similar en los 3 períodos. En el resto de las pacientes ($n: 77$), se mantuvo una conducta expectante. Se obtuvo registro de la evolución en 63 pacientes (81,8 %) durante un período promedio de 13,5 meses. Durante el período 1, se registró la evolución de 13 pacientes; durante el período 2, de 23 (12 de las cuales se encontraban en seguimiento desde el período anterior), y durante el período 3, de 58 pacientes (10 en seguimiento desde el período 1 y 9 desde el período 2) (Figura 3). Durante el seguimiento, se constató una evolución rápidamente progresiva en el 49 % de las pacientes con una diferencia significativa en las pacientes seguidas durante el período 3 (Figura 4). En las pacientes en las que se registró una rápida progresión puberal, el tratamiento fue indicado para evitar la menarca temprana, excepto en 6 pacientes del período 3 que llevaban 13 meses de seguimiento en promedio desde la primera consulta.

Figura 3. Seguimiento

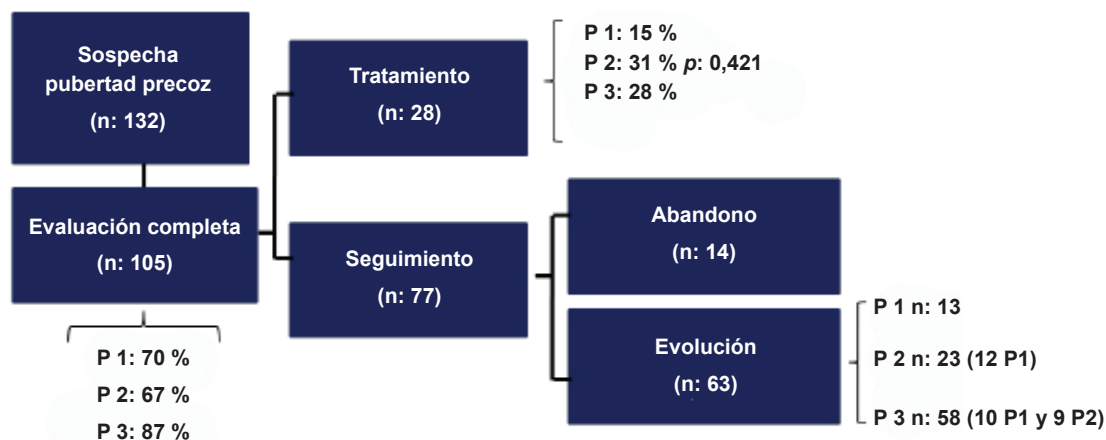
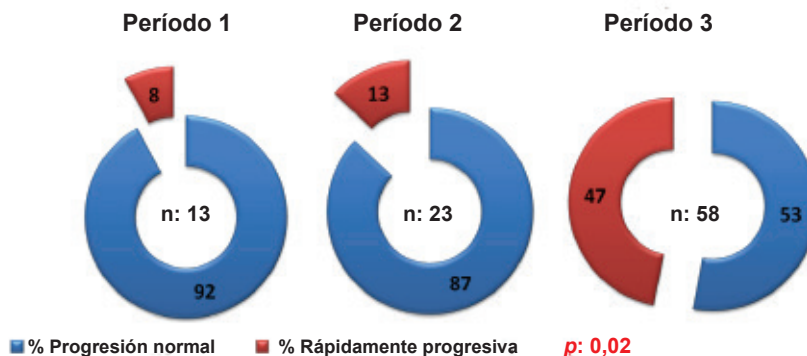


FIGURA 4. Evolución de las pacientes con sospecha de pubertad precoz



DISCUSIÓN

Constatamos un aumento significativo de consultas por sospecha de pubertad precoz durante el período de la pandemia; este incremento se observó solo en niñas y coincide con los trabajos publicados en diferentes países.¹⁵⁻²⁰ Probablemente, podría haber un impacto en el desarrollo puberal de los varones que no se vio reflejado en las consultas realizadas durante el primer año de la pandemia, ya que el inicio del desarrollo puberal en los varones es menos evidente para los padres y muchos niños postergaron los controles pediátricos habituales durante este período. La observación a largo plazo del desarrollo puberal de los varones nos permitirá observar su impacto.

Los cambios en el estilo de vida impuestos por el aislamiento que generó la pandemia podrían actuar en la maduración puberal. El sobrepeso y la obesidad están asociados a adelanto de los hitos puberales,²⁶ sin embargo, en nuestro trabajo no encontramos un efecto negativo del confinamiento en el estado nutricional de este grupo de pacientes que presentaron un menor IMC. En publicaciones previas, tampoco se observó incremento del IMC en las pacientes que consultaron en la pandemia respecto a los años previos.¹⁵⁻²⁰ De todos modos, la limitación para realizar actividad física podría modificar la composición corporal, que no fue evaluada en nuestras pacientes, e impactar en las neuronas GnRh a través de moléculas como la grelina, como se describe en el trabajo de Chen *et al.*, en niñas de la población china.²⁰

Otro factor que podría estar relacionado al aumento de casos de pubertad precoz es la exposición a dispositivos electrónicos. Los niños en Argentina, durante el año 2020, cursaron sus actividades exclusivamente de forma virtual con

una mayor exposición a pantallas que se asocia a disminución en los niveles de melatonina en niños.²⁷ Durante la infancia, un descenso fisiológico de los niveles de melatonina precede el inicio de la pubertad²⁸ y podría ser un factor modulador de la actividad de la neurona GnRH como lo demuestran trabajos en animales²⁹ e *in vitro*.³⁰

La pandemia y el aislamiento social impuesto tuvieron un efecto negativo en la salud mental de muchos niños con aumento de síntomas de ansiedad y depresión.³¹ La exposición crónica a situaciones de estrés se asoció a comienzo más temprano del desarrollo puberal³² y podría ser otro de los factores relacionados al aumento de la pubertad precoz.

Las niñas que consultaron durante el año de la pandemia se presentaron con un mayor impacto estrogénico observado en el estadio de Tanner mamario y en la longitud uterina, y las niñas seguidas durante este período mostraron con mayor frecuencia rápida progresión de los cambios puberales respecto a las pacientes evaluadas en los períodos previos. Datos similares fueron corroborados por Stagi *et al.*, en su publicación.¹⁵

Estudios a largo plazo nos permitirán dilucidar los mecanismos que llevaron a este aumento de la pubertad precoz durante la pandemia por COVID-19, así como su evolución.

CONCLUSIONES

Nuestro trabajo es el primero en Argentina en evaluar la frecuencia de consultas por sospecha de pubertad precoz en un único centro, y demostró un incremento de 2,3 veces durante el confinamiento por COVID-19 en comparación con dos años anteriores. Este aumento se vio reflejado exclusivamente en niñas. ■

REFERENCIAS

- Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr*. 2012; 77(3):137-45.
- Kaplowitz P, Bloch C, Sills IN, Bloch CA, et al. Evaluation and Referral of Children with Signs of Early Puberty. *Pediatrics*. 2016; 137(1):e20153732.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003; 24(5):668-93.
- Tanner JM. Trend towards earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. *Nature*. 1973; 243(5402):95-6.
- Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med*. 1982; 306(17):1033-5.
- Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, et al. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl*. 2006; 29(1):247-55.
- Mul D, Fredriks AM, Van BS, Oostdijk W, et al. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res*. 2001; 50(4):479-86.
- Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, et al. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics*. 2003; 111(1):110-3.
- Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 2009; 123(5):e932-9.
- Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, C Bourdony J, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997; 99(4):505-12.
- Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics*. 2002; 110(5):911-9.
- Zachmann M, Prader A, Kind HP, Häfliger H, Budliger H. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. *Helv Paediatr Acta*. 1974; 29(1):61-72.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45L239)13-23.
- Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison J. Pubertal staging in boys. *J Pediatr*. 1995; 127(1):100-2.
- Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lock down for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):165.
- Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, et al. Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1):52.
- Chioma L, Bizzarri C, Verzani M, Fava D, et al. Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience. *Endocr Connect*. 2022; 11(2):e210650.
- Acar S, Özkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021; 35(2):249-51.
- Neto CPO, Azulay RSS, Almeida AGFP, Tavares MGR, et al. Differences in Puberty of Girls before and during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(8):4733.
- Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, et al. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:839895.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la Evaluación del Crecimiento Físico. 3ra ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
- Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976; 51(3):170-9.
- De Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154(6):891-8.
- Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd ed. California: Stanford University Press. 1959.
- Harrington J, Palmert M, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child*. 2014; 99(1):15-20.
- Brix N, Ernst A, Braskhøj Lauridsen LL, Thorlund Parner E, et al. Childhood overweight and obesity and timing of puberty in boys and girls: cohort and sibling-matched analyses. *Int J Epidemiol*. 2020; 49(3):834-44.
- Salti R, Tarquini R, Stagi S, Perfetto F, et al. Age-dependent association of exposure to television screen with children's urinary melatonin excretion? *Neuro Endocrinol Lett*. 2006; 27(1-2):73-80.
- Waldhauser F, Weiszenbacher G, Frisch H, Zeithuber U, et al. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet*. 1984; 1(8373):362-5.
- Hadinia SH, Carneiro PRO, Fitzsimmons CJ, Bédécarrats GY, Zuidhof MJ. Post-photostimulation energy intake accelerated pubertal development in broiler breeder pullets. *Poult Sci*. 2020; 99(4):2215-29.
- Roy D, Belsham DD. Melatonin receptor activation regulates GnRH gene expression and secretion in GT1-7 GnRH neurons. Signal transduction mechanisms. *J Biol Chem*. 2002; 277(1):251-8.
- Ma L, Mazidi M, Li K, Li Y, et al. Prevalence of mental health problems among children and adolescents during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021; 293:78-89.
- Sun Y, Fang J, Wan Y, Su P, Tao F. Role of polygenic risk in susceptibility to accelerated pubertal onset following chronic stress exposure. *Eur J Endocrinol*. 2019; 181(2):129-37.

Rapidly progressive precocious puberty during the COVID-19 lockdown

Nadia Geniuk^a, Melissa de Jesús Suárez Mozo^b, Mónica N. Pose^b, Santiago Vidaurreta^b

ABSTRACT

Introduction. During the COVID-19 pandemic, an increase in consultations for precocious puberty (PP) was observed. Our objective was to determine the frequency of PP and its progression before and during the pandemic.

Methods. Retrospective, observational, analytical study. The medical records of patients who consulted with the Department of Pediatric Endocrinology between April 2018 and March 2021 were assessed. Consultations for suspected PP during the pandemic (period 3) were analyzed and compared to the 2 previous years (periods 1 and 2). Clinical data and ancillary tests done in the initial assessment and PP progression information were collected.

Results. Data from 5151 consultations were analyzed. An increase in consultations for suspected PP was observed during period 3 (21% versus 10% and 11%, $p < 0.001$). Patients who consulted for suspected PP during period 3 increased 2.3-fold (80 versus 29 and 31, $p < 0.001$). In total, 95% were female; this was the population analyzed. We included 132 patients with similar age, weight, height, bone age, and hormonal characteristics in the 3 periods. During period 3, a lower body mass index, a higher percentage of Tanner breast stage 3–4, and a greater uterine length were observed. Treatment was indicated upon diagnosis in 26% of the cases. In the rest, their evolution was monitored. During follow-up, a rapidly progressive course was observed more frequently in period 3 (47% versus 8% versus 13%, $p: 0.02$).

Conclusions. We observed an increase in PP and a rapidly progressive evolution in girls during the pandemic.

Key words: precocious puberty; pandemics; COVID-19.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02840.eng>

To cite: Geniuk N, Suárez Mozo MJ, Pose MN, Vidaurreta S. Rapidly progressive precocious puberty during the COVID-19 lockdown. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202840.

^a Department of Pediatric Endocrinology; ^b Department of Pediatrics; Hospital Universitario CEMIC, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Nadia Geniuk: ngeniuk@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-1-2022

Accepted: 10-12-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–NoDerivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Puberty is an important developmental milestone during which secondary sexual characteristics develop progressively, leading to the attainment of reproductive capacity.¹ The primary event is the activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis due to the pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone by the hypothalamus.² The mechanisms responsible for the onset of puberty have not been fully explained, but an interaction between genetic and environmental factors, such as nutrition, physical activity, stressful situations, exposure to light, and endocrine disruptors, has been described.^{1,3}

Precocious puberty is defined as the onset of progressive pubertal changes at an age of less than 2 standard deviations from the mean for the population; before 8 years of age in girls and before 9 years of age in boys.¹ The timing of normal puberty has changed over the past few centuries; according to historical data, the age of menarche decreased from 17 years in the 19th century to 13 years in the mid-20th century.^{4,5} Over the past 50 years, such trend in the age of menarche has stabilized; however, the age of onset of breast development in girls appears to have decreased over the past two decades,^{6–8} which may indicate that the pubertal period has lengthened.^{9–11} In relation to boys, the age of onset of genital development has remained around 11.5 years, with no secular trend towards an earlier age of pubertal onset.^{12–14}

In 2020, the World Health Organization declared the COVID-19 pandemic. In March 2020, a health emergency was declared in Argentina and a population lockdown was implemented to prevent the infection. During this period, daily activities were affected. The prohibition to circulate, except for essential activities, the impossibility to play sports and attend school in person, etc., resulted in changes in lifestyle, physical activity, and eating habits, in addition to the stressful situation experienced due to the pandemic and the impact of a lockdown that revealed socialization deficiencies.

During this period of time, we have observed an increase in consultations for suspected precocious puberty and rapidly progressive pubertal development. The same situation was reflected in several scientific publications in different countries.^{15–20} There is lack of available information about this phenomenon in children in Argentina. The objective was to assess

the frequency of consultations for suspected precocious puberty and its progression in our population during the year of lockdown due to the pandemic, comparing the results with data from previous years.

METHODS

Patients

This was a retrospective, observational, and analytical study. We assessed all the consultations made at the Department of Pediatric Endocrinology of Hospital Universitario CEMIC during the months of the COVID-19 pandemic lockdown between April 2020 and March 2021 (period 3) and compared them to the consultations made in the same period in the 2 previous years. (Period 1: April 2018-March 2019. Period 2: April 2019-March 2020).

Patients who consulted for suspected precocious puberty included girls with onset of breast development before 8 years old or between 8 and 9 years old with rapidly progressive puberty (change of pubertal stage in less than 6 months) and boys with increased testicular volume (> 4 mL) before 9 years old, who made a spontaneous consultation or were referred by their pediatrician. Patients who consulted for thelarche younger than 3 years, pubarche, or sweat odor, and patients with a history of neurological diseases, neurosurgical procedures and/or radiotherapy in the central nervous system, cancer, and other endocrine disorders that may interfere with pubertal development were excluded.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, approved by the Research Ethics Committee of CEMIC, and registered in the Computerized Health Research Registry Platform of Buenos Aires.

Data collection

Data were collected retrospectively from the medical records. The reasons for consultation were classified and grouped according to the most frequent consultation categories in pediatric endocrinology. For patients who consulted for suspected precocious puberty, their history of adoption, prematurity, intrauterine growth retardation, and other medical history, maternal age at menarche, and mean parental height were recorded.

At the time of the first consultation, sex, age, anthropometric data (weight, height, and body mass index) were recorded, both in units of measurement and standard deviation according

to the Guideline for the Assessment of Physical Growth by the Sociedad Argentina de Pediatría.²¹ The pubertal stage was recorded taking into account the Tanner stage of breast development, pubic hair, and male genitals.²² Testicular volume—as measured using the Prader orchidometer—and the presence of axillary hair were recorded.

The results of the ancillary tests at the time of the initial assessment were recorded. A gynecological ultrasound was done to determine uterine size and ovarian volume; a uterine length > 35 mm and an ovarian volume > 2 cm³ were considered values indicative of pubertal onset.²³ The bone age was determined by an X-ray of the left hand and wrist and compared to the Greulich and Pyle atlas.²⁴ Recorded hormonal values, where available, included luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol, and testosterone as determined by chemiluminescent immunoassay. A baseline LH determination > 0.3 IU/L was considered pubertal onset.²⁵

Upon completion of the initial assessment, in patients with a diagnosis of rapidly progressive precocious puberty, treatment with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog was indicated, while in patients without evidence of progression, an expectant management was adopted, recording their evolution with clinical, auxological, radiologic, ultrasound, and biochemical parameters. During follow-up, “rapidly progressive puberty” was defined as a change between pubertal stages in a period of less than 6 months, accompanied by growth velocity greater than the 97th percentile and ultrasound, radiologic and/or biochemical changes.

Statistical analysis

The statistical software used was Stata 15.0. Summary statistics for qualitative variables were absolute frequency and proportions, expressed as percentages. In relation to quantitative variables, mean and standard deviation were estimated for those with normal distribution, whereas median and percentile, for those with non-Gaussian distribution.

The association between qualitative variables was assessed with the χ^2 test and Fisher's exact test. Quantitative variables were estimated using the Kruskal-Wallis test.

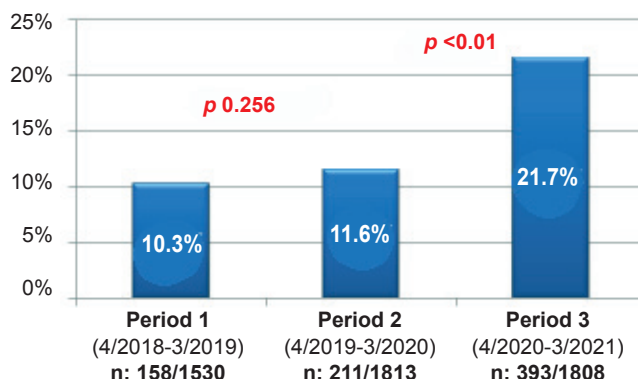
A 95% confidence interval was obtained based on Poisson distribution. The statistical significance was established using a Poisson regression model, considering a p value < 0.05.

RESULTS

Consultations due to suspected precocious puberty

A total of 5151 consultations with the Department of Pediatric Endocrinology were registered: 1530 in period 1 (April 2018-March 2019), 1813 in period 2 (April 2019-March 2020), and 1808 in period 3 (April 2020-March 2021). The analysis of the percentage of consultations for suspected precocious puberty in each period found that 10.3% (158/1530) occurred in period 1; 11.6% (211/1813), in period 2; and 21.7% (393/1808), in period 3. The percentage of consultations for suspected precocious puberty remained constant between periods 1 and 2, whereas it increased significantly in period 3, which was the year of the lockdown (*Figure 1*).

FIGURE 1. Percentage of consultations due to suspected precocious puberty



Consultations for suspected precocious puberty corresponded to a total of 140 patients. Twenty-nine patients consulted for the first time in period 1, 31 in period 2, and 80 in period 3. There was a 2.3-fold increase in the number of patients who consulted for the first time for suspected precocious puberty in period 3, compared to the previous periods, during which the number of patients who consulted for the first time for suspected precocious puberty remained stable ($p < 0.001$).

When comparing all the reasons for consultation with Endocrinology during period 3 in relation to the previous year (period 2), a significant increase was observed exclusively in

consultations for suspected precocious puberty (Figure 2).

Characteristics of the population

The characteristics of the patients who consulted for the first time in the 3 periods were compared. A total of 140 patients consulted for suspected precocious puberty; 1 patient was excluded because of a history of severe head injury. Out of 139 patients, 95% (n: 132) were female and 5%, male (n: 7). Since a significant difference was observed in the increase of consultations exclusively in girls, it was decided to analyze this population. A total of 132 patients were assessed.

FIGURE 2. Consultations with the Department of Pediatric Endocrinology

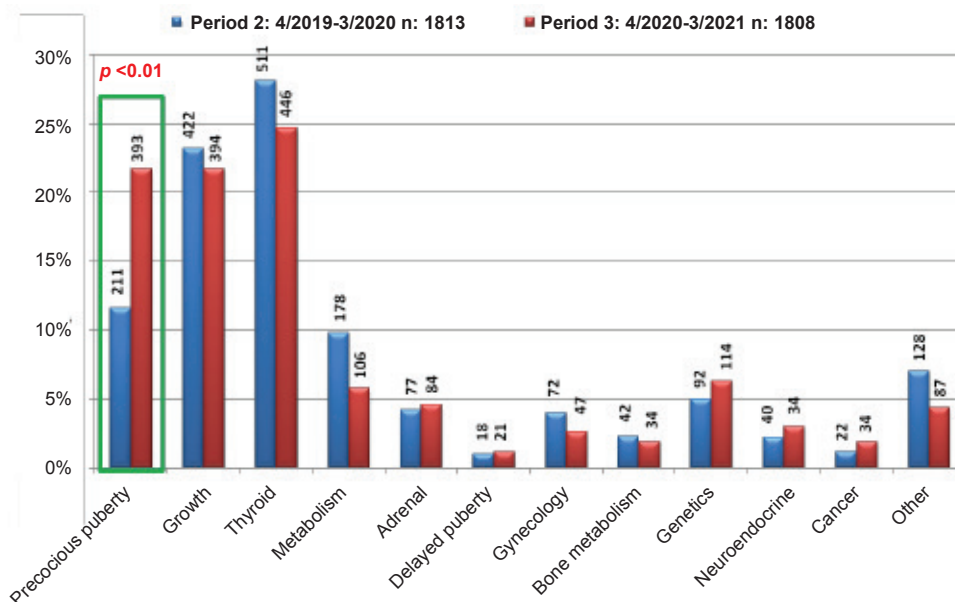


TABLE 1. Initial assessment of patients with suspected precocious puberty

Period	1	2	3	P
n	27	28	77	< 0.01
Age in years, mean and SD	8.09 ± 1	8.2 ± 0.6	8.2 ± 1.2	0.912
Weight: Z-score, mean and SD	1.6 ± 1.4	1.2 ± 1.2	0.9 ± 1.5	0.104
Height: Z-score, mean and SD	1.5 ± 1.2	1.5 ± 1.2	1.2 ± 1	0.308
Δ of GTH-height, mean and SD	0.9 ± 1.3	0.9 ± 1.4	0.8 ± 0.9	0.925
BMI: Z-score, mean and SD	1.3 ± 1	1 ± 0.9	0.7 ± 1.2	0.033
Preterm, %	3.7	0	6.5	0.535
IUGR, %	7.4	3.6	7.8	0.801
Adoption, %	0	7.1	3.9	0.391
Maternal early menarche, %	12.5	13.0	16.4	0.936
Bone age in years, mean and SD	8.9 ± 2	9.5 ± 1.8	9.3 ± 1.7	0.506
Cervical length in mm, mean and SD	29.6 ± 9.9	34.6 ± 6.7	36.2 ± 9.9	0.012
Ovarian volume in cm ³ , mean and SD	2.4 ± 1	2.3 ± 1.4	2.7 ± 2.2	0.560

SD: standard deviation. GTH: genetic target height. BMI: body mass index. IUGR: intrauterine growth restriction.

The characteristics of patients at the time of their initial assessment are described in *Table 1*. The age of the girls at the time of the first consultation was similar in the 3 groups. Anthropometric data were similar in terms of standard deviation scores for weight, height, and the delta of genetic target height-height among the patients in the 3 periods. In the initial assessment of nutritional status, a lower body mass index (BMI) was observed in the group of patients in period 3 compared to those in periods 1 and 2.

The history of risk factors for precocious puberty (prematurity, low birth weight, adoption, and history of maternal early menarche) were assessed and no differences were observed among the groups.

The bone age at diagnosis was similar in the 3 periods, as well as the difference between bone age and chronological age. In the ultrasound assessment, a larger uterine size was observed in the patients of period 3, while ovarian volume was similar across all 3 periods. The basal determinations of FSH, LH, and estradiol of the patients for whom these were available were analyzed (6/27 in period 1, 7/28 in period 2, and 33/77 in period 3) and no significant differences were observed among the 3 groups, although the number of measurements was low to extrapolate conclusions. Nine patients had had the menarche before the first consultation, at an average age of 8.9 years, with no difference among the 3 groups ($p: 0.290$). In relation to the degree of pubertal development at the time of the initial physical

examination, the presence of Tanner breast stage 3–4 was observed in a higher percentage in period 3 (78%) compared to periods 1 and 2 (51% and 64%) ($p: 0.02$). No differences among the 3 groups were observed in the Tanner pubic hair stage ($p: 0.626$).

Evolution

Of the 132 patients who consulted for suspected precocious puberty, 105 (79.5%) completed the initial assessment (physical examination, anthropometric assessment, bone age, and gynecological ultrasound). At the end of the initial assessment in 28 patients (26%), rapidly progressive precocious puberty was found and treatment with GnRH analog was prescribed; this indication was similar in the 3 periods. In the rest of the patients ($n: 77$), an expectant management was adopted. The evolution of 63 patients (81.8%) was recorded during an average period of 13.5 months. The evolution of 13 patients was recorded during period 1; 23 patients (12 of whom were in follow-up from the previous period), during period 2; and 58 patients (10 in follow-up from period 1 and 9 from period 2), during period 3 (*Figure 3*). During follow-up, a rapidly progressive evolution was observed in 49% of the patients, with a significant difference in the patients followed during period 3 (*Figure 4*). In the patients with rapidly progressive puberty, treatment was indicated to prevent early menarche, except in 6 patients in period 3 who had been receiving follow-up for an average of 13 months since the first consultation.

FIGURE 3. Follow-up

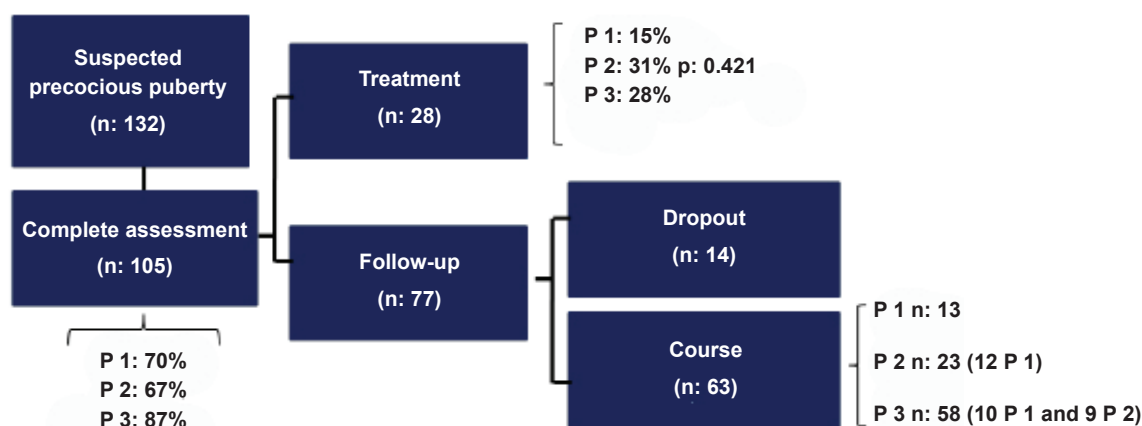
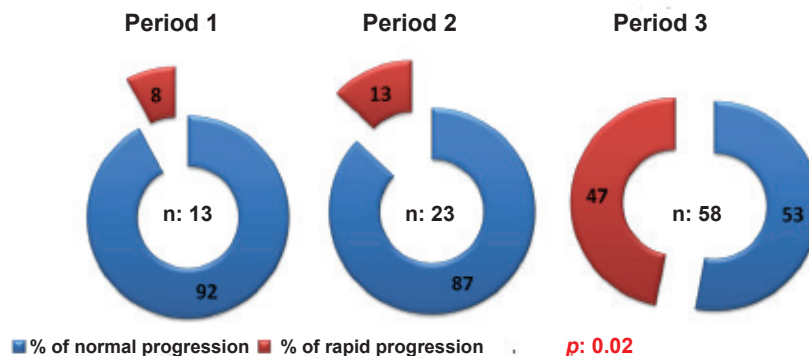


FIGURE 4. Course of patients with suspected precocious puberty

DISCUSSION

We observed a significant increase in consultations for suspected precocious puberty during the pandemic period; such increase was observed only in girls and is consistent with other studies published in different countries.^{15–20} It is probable that there was also an impact on pubertal development in boys that was not reflected in the consultations made during the first year of the pandemic, since the onset of puberty in boys is less evident to parents and many routine pediatric check-ups were postponed during this period. A long-term observation of pubertal development in boys will allow us to note its impact.

The lifestyle changes imposed by the isolation resulting from the pandemic could have affected pubertal maturation. Overweight and obesity are associated with earlier pubertal milestones;²⁶ however, in our study, we did not observe a negative effect of lockdown on the nutritional status of this group of patients, who had a lower BMI. According to previous publications, no increase was observed in the BMI of patients who consulted during the pandemic, compared to previous years.^{15–20} In any case, the restrictions on physical activity could have modified body composition, but this was not assessed in our patients, and could have impacted GnRH neurons through molecules such as ghrelin, as described in the study by Chen et al. in Chinese girls.²⁰

Another factor that could be related to the increase in cases of precocious puberty is exposure to electronic devices. During 2020, in Argentina, children exclusively carried out their activities online, with a greater exposure to screens, which is associated with a decrease in melatonin levels in children.²⁷ During childhood, a physiological decrease in melatonin levels

precedes the onset of puberty²⁸ and could be a modulating factor of GnRH neuron activity, as shown by animal²⁹ and *in vitro* studies.³⁰

The pandemic and the social isolation had a negative effect on the mental health of many children, with increased symptoms of anxiety and depression.³¹ Chronic exposure to stressful situations has been associated with earlier onset of puberty³² and could be another factor related to the increase in precocious puberty.

The girls who consulted during the year of the pandemic had a greater estrogenic effect, as observed in Tanner breast stage and uterine length, and the girls who received follow-up during this period more frequently showed a rapid progression of pubertal changes compared to the patients assessed in previous periods. Similar data were corroborated by Stagi et al. in their publication.¹⁵

Long-term studies will allow us to elucidate the mechanisms that led to such increase in precocious puberty during the COVID-19 pandemic, as well as its course.

CONCLUSIONS

This is the first study in Argentina to assess the frequency of consultations for suspected precocious puberty in a single site, and demonstrated a 2.3-fold increase during the COVID-19 lockdown compared to the 2 previous years. This increase was reflected exclusively in girls. ■

REFERENCES

1. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012; 77(3):137-45.
2. Kaplowitz P, Bloch C, Sills IN, Bloch CA, et al. Evaluation and Referral of Children with Signs of Early Puberty.

- Pediatrics*. 2016; 137(1):e20153732.
3. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003; 24(5):668-93.
 4. Tanner JM. Trend towards earlier menarche in London, Olso, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. *Nature*. 1973; 243(5402):95-6.
 5. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med*. 1982; 306(17):1033-5.
 6. Juul A, Teilmann G, Scheike T, Hertel NT, et al. Pubertal development in Danish children: comparison of recent European and US data. *Int J Androl*. 2006; 29(1):247-55.
 7. Mul D, Fredriks AM, Van BS, Oostdijk W, et al. Pubertal development in The Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res*. 2001; 50(4):479-86.
 8. Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, et al. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics*. 2003; 111(1):110-3.
 9. Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*. 2009; 123(5):e932-9.
 10. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, C Bourdony J, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*. 1997; 99(4):505-12.
 11. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics*. 2002; 110(5):911-9.
 12. Zachmann M, Prader A, Kind HP, Häfliger H, Budliger H. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. *Helv Paediatr Acta*. 1974; 29(1):61-72.
 13. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45L239)13-23.
 14. Biro FM, Lucky AW, Huster GA, Morrison J. Pubertal staging in boys. *J Pediatr*. 1995; 127(1):100-2.
 15. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lock down for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):165.
 16. Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, et al. Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1):52.
 17. Chioma L, Bizzarri C, Verzani M, Fava D, et al. Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience. *Endocr Connect*. 2022; 11(2):e210650.
 18. Acar S, Özkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021; 35(2):249-51.
 19. Neto CPO, Azulay RSS, Almeida AGFP, Tavares MGR, et al. Differences in Puberty of Girls before and during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(8):4733.
 20. Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, et al. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:839895.
 21. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la Evaluación del Crecimiento Físico. 3.ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
 22. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976; 51(3):170-9.
 23. De Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154(6):891-8.
 24. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd ed. California: Stanford University Press. 1959.
 25. Harrington J, Palmert M, Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty. *Arch Dis Child*. 2014; 99(1):15-20.
 26. Brix N, Ernst A, Braskhøj Lauridsen LL, Thorlund Parner E, et al. Childhood overweight and obesity and timing of puberty in boys and girls: cohort and sibling-matched analyses. *Int J Epidemiol*. 2020; 49(3):834-44.
 27. Salti R, Tarquini R, Stagi S, Perfetto F, et al. Age-dependent association of exposure to television screen with children's urinary melatonin excretion? *Neuro Endocrinol Lett*. 2006; 27(1-2):73-80.
 28. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Frisch H, Zeithuber U, et al. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet*. 1984; 1(8373):362-5.
 29. Hadinia SH, Carneiro PRO, Fitzsimmons CJ, Bédécarrats GY, Zuidhof MJ. Post-photostimulation energy intake accelerated pubertal development in broiler breeder pullets. *Poult Sci*. 2020; 99(4):2215-29.
 30. Roy D, Belsham DD. Melatonin receptor activation regulates GnRH gene expression and secretion in GT1-7 GnRH neurons. Signal transduction mechanisms. *J Biol Chem*. 2002; 277(1):251-8.
 31. Ma L, Mazidi M, Li K, Li Y, et al. Prevalence of mental health problems among children and adolescents during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021; 293:78-89.
 32. Sun Y, Fang J, Wan Y, Su P, Tao F. Role of polygenic risk in susceptibility to accelerated pubertal onset following chronic stress exposure. *Eur J Endocrinol*. 2019; 181(2):129-37.

Análisis de la incidencia de pubertad precoz central tratada con análogos de hormona liberadora de gonadotropina. Impacto de la pandemia por COVID-19

María Benedetto^a , Valentina Riveros^a, Alfredo Eymann^a , Sergio Terrasa^b , Guillermo Alonso^c 

RESUMEN

Introducción. Desde inicios de la pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19), fue comunicado en varios países un incremento de las consultas de niñas con pubertad precoz central idiopática (PPCI), sin que contáramos con datos argentinos. Este aumento estaría vinculado con los cambios en el estilo de vida y los niveles de estrés resultantes del aislamiento que afectó particularmente a la población infantil.

Objetivos. 1) Describir la evolución de la incidencia de PPCI con requerimiento de inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (EHHG) en niñas entre 2010 y 2021 en una cohorte del Área Metropolitana de Buenos Aires. 2) Comparar las características de las niñas, con dicho diagnóstico realizado durante la pandemia, con las de un grupo control.

Métodos. Serie de tiempo interrumpida y estudio de casos y controles.

Resultados. La incidencia anual fue estable entre 2010 y 2017. Desde 2017 hubo un ascenso anual que promedió el 59,9 % (IC95 % 18,6-115,5) y pareciera haberse acelerado durante la pandemia. Constatamos asociación entre haber desarrollado PPCI y haber requerido tratamiento inhibitorio entre el 01 de junio de 2020 y el 31 de mayo de 2021, y dos variables: edad de menarca materna (OR 0,46; IC95 % 0,28-0,77) y antecedente familiar de PPCI (OR 4,42; IC95 % 1,16-16,86).

Conclusión. Evidenciamos desde 2017 un aumento significativo en la incidencia de PPCI con requerimiento de inhibición del EHHG. El incremento en la exposición a diversos desencadenantes ambientales durante la pandemia por COVID-19 podría haber ejercido mayor influencia en las niñas con alguna predisposición genética.

Palabras clave: pubertad precoz; pandemias; SARS-CoV-2; aislamiento social; COVID-19.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02849>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02849.eng>

Cómo citar: Benedetto M, Riveros V, Eymann A, Terrasa S, Alonso G. Análisis de la incidencia de pubertad precoz central tratada con análogos de hormona liberadora de gonadotropina. Impacto de la pandemia por COVID-19. Arch Argent Pediatr 2023;121(3):e202202849.

^a Servicio de Clínica Pediátrica; ^b Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Departamento de Investigación; ^c Sección Endocrinología Pediátrica; Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Guillermo Alonso: guillermo.alonso@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 8-9-2022

Aceptado: 1-11-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Se denomina pubertad precoz en niñas al desarrollo y progresión de cambios puberales antes de los 8 años de edad. También se sugiere evaluación y/o tratamiento a niñas con rápida progresión de estos cambios aun cuando hayan comenzado después de los 8 años.^{1,2}

Los mecanismos que inician la pubertad incluyen un sistema neuroendocrino que culmina con el aumento de la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotrofinas hipotalámica. Estos sistemas están regulados por variables genéticas y ambientales.³⁻⁵

En marzo de 2020, la pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19) determinó que diferentes Gobiernos tomarán medidas que implicaron aislamiento social. En Argentina, se instrumentó el cierre de actividades escolares presenciales, restricción a actividades recreativas y confinamiento domiciliario entre el 20 de marzo y el 30 de noviembre de 2020. En algunas regiones del país, las clases escolares no retornaron a su actividad plena sino hasta julio de 2021. Estas medidas tuvieron impacto económico, social y psicológico en la población en general y en la población pediátrica en particular.⁶⁻⁹

En niños, niñas y adolescentes, se evidenciaron cambios en los hábitos alimentarios, aumento del tiempo de exposición a pantallas, conductas sedentarias, alteraciones en ciclo sueño-vigilia y síntomas relacionados con estrés.^{10,11}

En los meses que siguieron al inicio del aislamiento social, preventivo y obligatorio (ASPO), los pediatras endocrinólogos percibieron un incremento de las consultas relacionadas con el desarrollo puberal precoz o acelerado. Inicialmente, estudios italianos reportaron aumentos en la incidencia de pubertad precoz en relación con años precedentes y algunos trabajos lo relacionaron con cambios en los hábitos de los niños.^{12,13}

Dados estos antecedentes, y debido a la percepción de los profesionales de la Sección de Endocrinología Pediátrica de nuestra institución,¹⁴ investigamos en forma sistemática cambios en la incidencia de pubertad precoz en nuestro contexto.

Nos propusimos como objetivos describir la incidencia de pubertad precoz en niñas entre 2010 y 2021, y las características demográficas, clínicas y de estilo de vida de niñas con diagnóstico de pubertad precoz que requirieron ser medicadas con análogos de hormona

liberadora de gonadotrofinas (aGnRH) durante la pandemia, y compararlas con un grupo control.

MÉTODOS

El diseño de esta investigación incluyó, por un lado, una serie de tiempo interrumpido con un análisis de regresión de *joinpoint* para describir las modificaciones en la incidencia de pubertad precoz en niñas entre 2010 y 2021.

Por otro lado, se realizó un diseño de casos y controles para comparar las características demográficas y de estilo de vida de las niñas que iniciaron tratamiento con aGnRH por diagnóstico de pubertad precoz durante la pandemia con las de las niñas sin diagnóstico de pubertad precoz durante el mismo período.

Se definió pubertad precoz central idiopática (PPCI) a la aparición de telarca antes de los 8 años con alteración de los niveles de gonadotrofinas basales (LH > 0,4 U/L, quimioluminiscencia) y/o estimuladas por hormona liberadora de hormona luteinizante (LH > 4 U/L o relación LH/FSH pico > 0,4), y/o cambios ecográficos compatibles con el diagnóstico (longitud uterina > 39 mm). La decisión de iniciar tratamiento con aGnRH estuvo restringida a una rápida progresión, impacto psicoemocional o impacto significativo en la predicción de talla adulta.

Fueron consideradas casos incidentes las niñas que recibieron el diagnóstico de PPCI e iniciaron tratamiento con aGnRH entre el 01 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2021. Fueron excluidas las niñas con pubertad precoz central neurogénica o pubertad precoz periférica.

Para el estudio de casos y controles, fueron consideradas casos las niñas con diagnóstico de PPCI e inicio de tratamiento con aGnRH entre el 01 de junio de 2020 y el 31 de mayo de 2021. Se excluyó a todas aquellas con patologías asociadas, comorbilidades complejas y a aquellas cuyos padres se negaron a participar del estudio. De la misma cohorte fueron seleccionadas en forma aleatoria por cada caso dos controles de la misma edad, que durante el mismo período no tuvieron PPCI.

El equipo investigador validó la clasificación de cada paciente como caso o control a través de un proceso de revisión de la historia clínica electrónica.

El estudio se desarrolló en un hospital universitario que atiende mayormente a pacientes del Área Metropolitana de Buenos Aires. Cuenta con un seguro de salud en el que sus pacientes

se comportan como una cohorte semicautiva y dispone de una farmacia que dispensa todos los medicamentos de alto costo (aGnRH).

Se analizaron las siguientes variables: edad, índice de masa corporal (IMC), antecedente familiar de pubertad precoz, edad de menarca materna, patrón de maduración sexual del padre, uso de recipientes plásticos para calentar alimentos, uso de cosméticos presentes en el hogar y horas diarias de sueño.

También fue recabada información sobre cambios durante los tres meses previos al comienzo del aGnRH (en los casos) o durante agosto, septiembre y octubre de 2020 (en los controles) en otras cuatro variables: cambios en la dieta, puntaje de clima familiar percibido por los padres, cantidad de horas diarias de uso de pantallas y de actividad física.

Fuente de recolección de datos

Las pacientes con diagnóstico de PPCI bajo tratamiento con aGnRH durante el período 2010-2021 fueron identificadas a través de los registros de la farmacia centralizada de nuestra institución y de la revisión de las historias clínicas.

Los datos relacionados con el estilo de vida de las pacientes incluidas en el estudio de casos y controles fueron recolectados a través de entrevistas telefónicas en enero 2022, mediante un cuestionario diseñado a los fines de este estudio (*Material suplementario*).

Análisis estadístico

Para la serie de tiempo interrumpida, se calculó la incidencia de pubertad precoz mediante el cociente entre los nuevos casos (numerador) y el total de niñas de 6 a 9 años de edad del padrón del seguro de salud a la mitad de cada período (denominador). Se realizó un análisis de regresión de *joinpoint*,¹⁵ que estima su porcentaje anual de cambio y la potencial significancia estadística de algún eventual cambio en la pendiente.

Para el estudio de casos y controles, se evaluó la asociación entre el desarrollo o no de PPCI y características potencialmente vinculadas a través de una regresión logística (variables categóricas) y mediante la comparación de la diferencia entre las medias de ambos grupos (variables continuas).

El cálculo del tamaño muestral para el estudio de casos y controles se realizó de acuerdo a la bibliografía,¹² asumiendo una desviación estándar de 1,5 horas en el tiempo de exposición

a pantallas en ambos grupos. Se estimó que 22 casos y 44 controles (ratio 1:2) permitirían contar con un poder del 90 % para detectar una diferencia de al menos 90 minutos diarios en la exposición a pantallas entre ambos grupos.

De acuerdo a su distribución, las variables numéricas fueron resumidas a través de medidas de tendencia central (mediana o media) y de dispersión (intervalo intercuartílico: IIC o desviación estándar: DE). Las variables categóricas fueron resumidas a través de proporciones.

Se utilizaron los programas estadísticos de STATA 13.0 y *Joinpoint Trend Analysis Software* 4.9.

Se implementó un proceso oral de consentimiento y/o asentimiento informado. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución (número de expediente PRIISA.BA: 5494; protocolo: 6162).

RESULTADOS

En el análisis de la serie de tiempo interrumpida, fueron identificadas 102 niñas que recibieron tratamiento con aGnRH por el diagnóstico de PPCI. La mediana de edad de inicio de tratamiento fue de 8,5 años (IIC 7,9-8,8).

La incidencia anual (nuevos casos/1000 niñas susceptibles por año) de pubertad precoz con requerimiento de inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (EHHG) se mantuvo estable entre 2010 y 2017, con un porcentaje anual de cambio que promedió el 0,2 % (IC95% -11,7-13,7). A partir de 2017, se advirtió un aumento sostenido en la incidencia con un porcentaje anual de ascenso que promedió el 59,9 % (IC95% 18,6-115,5) (*Tabla 1* y *Figura 1*).

En el análisis de los casos y controles, los casos fueron 27 niñas, que comenzaron el tratamiento con aGnRH durante el ASPO. El grupo de controles estuvo integrado por 56 niñas.

Fueron invitadas a la entrevista telefónica 150 familias y aceptaron participar 83 niñas (tasa de respuesta del 53 %) (*Tabla 2*).

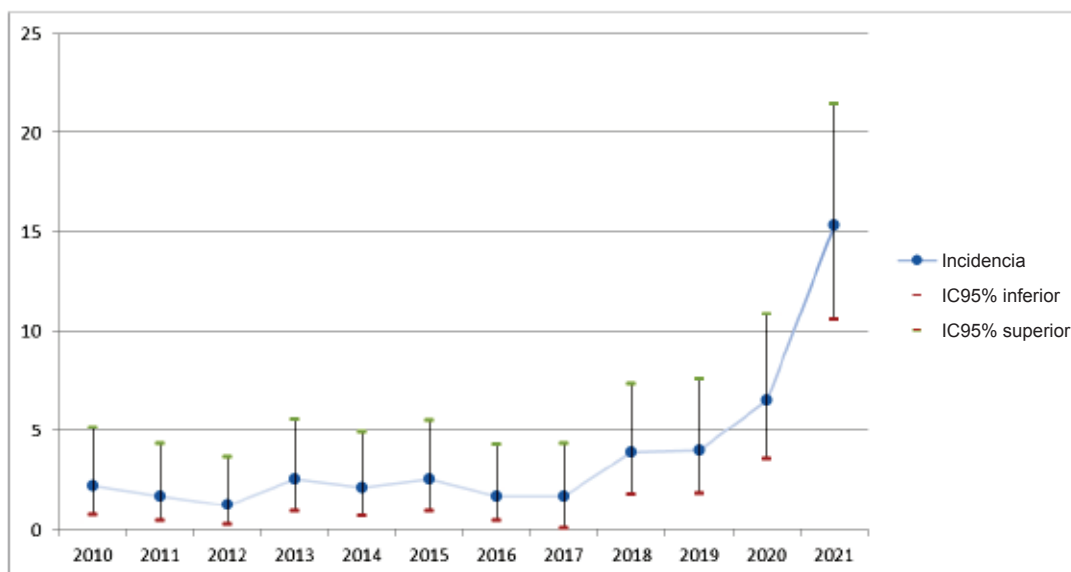
Se encontró asociación significativa entre haber desarrollado PPCI y dos variables: edad de menarca materna (OR 0,46; IC95% 0,28-0,77; $p = 0,003$) y antecedente familiar de pubertad precoz (OR 4,42; IC95% 1,16-16,86; $p = 0,003$) (*Tabla 2*). Por otra parte, no encontramos diferencias en IMC, exposición a agentes exógenos, actividad física, uso de pantallas, tiempo de sueño o clima familiar.

TABLA 1. Número de casos anuales de pubertad precoz con requerimiento de inhibición farmacológica del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal, población susceptible en cada período (número de niñas de 6 a 9 años de edad en cada período sin diagnóstico de pubertad precoz) e incidencia anual de pubertad precoz cada 1000 niñas

Año	Casos por año	Número de niñas susceptibles	Incidencia anual por cada 1000 niñas de 6 a 9 años	IC95%
2010	5	2276	2,2	0,7-5,1
2011	4	2353	1,7	0,5-4,4
2012	3	2400	1,3	0,3-3,7
2013	6	2354	2,6	0,9-5,5
2014	5	2384	2,1	0,7-4,9
2015	6	2377	2,5	0,9-5,5
2016	4	2379	1,7	0,5-4,3
2017	4	2355	1,7	0,1-4,3
2018	9	2319	3,9	1,8-7,4
2019	9	2245	4	1,8-7,6
2020	14	2156	6,5	3,6-10,9
2021	33	2154	15,3	10,6-21,5

IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

FIGURA 1. Tendencia en la incidencia anual (nuevos casos/1000 niñas susceptibles) de pubertad precoz con requerimiento de inhibición del eje hipotalámico-hipófiso-gonadal en una cohorte de niñas de 6 a 9 años



IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio mostró que la incidencia anual de pubertad precoz con requerimiento de inhibición del EHHG se mantuvo estable hasta 2017, año en el que comenzó a aumentar sostenidamente, con un porcentaje anual de ascenso que promedió el 59,9 % (IC95% 18,6-115,5).

Tomando como referencia los cinco años previos a la pandemia, Stagi y col.,¹² comunicaron un aumento del número de casos de PPCI y también de la velocidad de la progresión de la pubertad. Por otro lado, Verzani y col., también en un único centro de Italia,¹³ documentaron un aumento del 108 % en el número de consultas de niñas con sospecha de desarrollo puberal precoz

TABLA 2. Características de las pacientes incluidas en el estudio de casos y controles. Asociación entre el desarrollo de pubertad precoz con requerimiento de inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal

Variables numéricas (DE)		Casos (n = 27)	Controles (n = 56)	Diferencia ^c (IC95%)	p
Edad (años) ^a		8,1 (1)	8,1 (1,35)	0,01 (-0,56-0,59)	0,96
Índice de masa corporal en kg/m ²		17,8 (2,9)	17,7 (2,6)	-0,09 (-1,37-1,17)	0,88
Menarca materna en años		12,3 (1,1)	13,2 (1,2)	0,92 (0,37-1,48)	<0,01
Puntaje de clima familiar (0 a 10) ^b		7,6 (0,8)	7,6 (1,3)	0,06 (-0,61-0,49)	0,84
Horas de actividad física		1,2 (0,7)	1,56 (1)	0,36 (-0,09-0,81)	0,11
Horas de pantalla por día		5,1 (2,3)	5,1 (1,7)	0,03 (-0,98-0,91)	0,94
Horas de sueño	Prepandemia	9,5 (0,9)	9,2 (1)	0,27 (-0,77-0,23)	0,29
	Intrapandemia	9,6 (1)	9,7 (1)	0,13 (-0,36-0,62)	0,6
	Modificación	0,1 (0,8)	0,51 (1,3)	0,39 (-0,19-0,98)	0,18
Variables categóricas (%)		Casos (n = 27)	Controles (n = 56)	Asociación ^d (OR) (IC95%)	p
Antecedente familiar de PPCI		7/26 (26,9)	4/52 (7,7)	4,4 (1,2-16,9)	<0,01
Desarrollo puberal del padre	Precoz	1/27 (3,7)	1/56 (1,8)	0,5 (0,03-8,5)	0,6
	Promedio	25/27 (92,6)	49/56 (87,5)	1	
	Tardío	1/27 (3,7)	6/56 (10,71)	(Referencia: desarrollo promedio o tardío)	
Uso de potenciales disruptores endocrinos	Recip. plásticos	16/27 (59,3)	24/56 (42,9)	1,9 (0,8-4,9)	0,2
	Cosméticos	14/27 (51,9)	18/56 (32,1)	2,3 (0,9-5,8)	0,09
Cambios en el hábito dietario		9/27 (33,3)	30/56 (53,6)	0,4 (0,2-1,1)	0,09

DE: Desviación estándar. OR: Odds ratio.

^a Para los casos, fue registrada la edad al momento del comienzo de la inhibición del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y, para los controles, fue considerada la edad a la mitad del período (01/12/2020).^b Se consultó al familiar que realizaba la encuesta el clima familiar durante los tres meses previos al diagnóstico (casos) y durante los meses del confinamiento (controles). A mayor puntaje, mejor clima familiar.^c Estimada a través de una prueba de t para muestras independientes.^d Estimada a través de un análisis de regresión logística.

entre marzo de 2020 y septiembre de 2020, tomando como referencia el mismo período del año precedente. A partir de los datos recolectados en cinco centros italianos,¹⁶ se constató que entre 2019 y 2020 hubo un aumento del 122 % en el número de casos derivados por cambios puberales tempranos y también en el de pubertad precoz confirmada; se destaca el incremento ocurrido durante el segundo semestre de 2020.

Al reporte inicial, se sumaron recientes publicaciones de trabajos realizados en España,¹⁷ Turquía,^{18,19} China²⁰ y Brasil,²¹ que describieron similares aceleraciones del desarrollo puberal y aumento de incidencia de PPCI.

Los cambios en la nutrición, la composición corporal y la exposición a disruptores endocrinos presentes en el hogar podrían

haber desencadenado cambios hormonales amplificados por la situación de confinamiento. En nuestro estudio de casos y controles, no encontramos diferencias significativas en cuanto al uso de cosméticos por parte de las niñas con PPCI.

Umano y col.,²² comunicaron que, a pesar de que las niñas con diagnóstico de PPCI durante la pandemia no modificaron el número de horas de sueño, sí modificaron el horario en que se iban a dormir y tuvieron mayor frecuencia de trastornos del sueño, de somnolencia diurna y de trastornos respiratorios relacionados con el sueño, lo que no fue documentado en nuestra investigación.

Cacchiarelli y col.,¹⁰ describieron un aumento en los niveles de estrés relacionado con el confinamiento. La pérdida de las relaciones

sociales, el distanciamiento de la familia ampliada, el temor a la enfermedad, la pérdida de algún ser querido o la angustia ante dificultades económicas podrían haber aumentado los niveles de estrés en las niñas. En comparación con el año anterior, Chioma y col.,¹⁶ documentaron cambios conductuales y un aumento de síntomas relacionados con estrés en niñas con PPCI, aunque sin diferencia con controles sanos. Del mismo modo, nuestra encuesta relacionada con el clima familiar no mostró diferencias entre casos y controles.

En contraposición a estudios italianos,^{13,16} no documentamos en nuestro estudio diferencias significativas entre casos y controles en tiempo de uso de pantallas en un día promedio.

Además de influencias socioeconómicas y ambientales, la edad de menarca tiene un fuerte componente de heredabilidad; existe correlación entre la edad de menarca de las niñas y la de las madres.²³ Chen y col.,²⁰ describieron que la edad de menarca materna fue menor en 191 niñas con diagnóstico de PPCI durante 2020 en comparación con las 209 diagnosticadas durante los tres años precedentes. En la población de nuestro estudio, se observó menor edad de menarca materna y mayor porcentaje de antecedentes familiares de pubertad precoz en los casos en comparación con controles. Especulamos que la pandemia y el confinamiento podrían haber tenido impacto en la activación prematura del EHHG en aquellas niñas que tuvieran predisposición genética. No podemos descartar que algunos pacientes presenten formas familiares de pubertad precoz o que incluso el antecedente de pubertad precoz en la familia motive consulta y aceptación de tratamiento en mayor medida.

En nuestro estudio durante 2020 y 2021, documentamos un importante incremento en la incidencia de PPCI, que podría ser consecuencia de los cambios sucedidos durante el aislamiento, aun cuando destacamos que el aumento de dicha incidencia comenzó gradualmente desde 2017, coincidentes con reportes de Dinamarca²⁴ (aumento notable entre 2006 y 2017) y de Corea²⁵ (entre 2008 y 2013). Este último reporte, al igual que nuestro trabajo, calcula la incidencia sobre la base de la población de niñas con PPCI que efectivamente utilizaron tratamiento. Calcular la incidencia real basándose en nuevos casos diagnosticados requeriría de otro tipo de estrategia metodológica.

Deben considerarse otros factores influyentes

para determinar el aumento de la incidencia calculada a partir del número de pacientes tratados con aGnRH. La propia negativa de los padres a aceptar el tratamiento en una entidad que no compromete la vida podría ser uno de estos factores. El aGnRH es un medicamento de alto costo que recientemente ha sido incluido en el Programa Médico Obligatorio argentino, con lo cual podría especularse que esto influiría en la prescripción o aceptación de parte de los padres.²⁶ De todos modos, el sistema de salud al cual pertenecen nuestras pacientes brindó esta medicación sin cargo desde 2009. Asimismo, el uso de preparados de aplicación más espaciada podría contribuir a la aceptabilidad por parte de los pacientes. En nuestra institución, se utiliza el preparado de indicación trimestral en lugar del mensual desde el segundo semestre de 2011, lo cual no coincide estrictamente con el aumento de la incidencia desde 2017.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es que nuestra institución posee un seguro de salud que brinda cuidados a una población de pacientes que se comporta como una cohorte semicautiva. En nuestra población de estudio, tanto la evaluación clínica como las decisiones relacionadas con la indicación de tratamiento son tomadas por el mismo equipo endocrinológico. De esta forma, contamos con un denominador confiable para estimar los cambios en la incidencia de PPCI.

Por otro lado, podrían existir potenciales sesgos de información, ya que la instauración del ASPO limitó los controles de salud durante dicha época y la información fue recolectada mediante entrevistas telefónicas con el riesgo de sesgo de recuerdo. Esta misma limitación nos dificulta, en algunos casos, la evaluación del ritmo de progreso de la pubertad durante la pandemia en contraposición a otros autores que sugieren aumento de este ritmo.^{12,18,21}

En conclusión, durante el último lustro hemos evidenciado aumento de incidencia de PPCI, que pareciera haberse acelerado durante la pandemia por COVID-19. El incremento en la exposición a desencadenantes ambientales durante este período podría haber ejercido mayor influencia en niñas con alguna predisposición genética. ■

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2849_AO_Benedetto_Anexo.pdf

REFERENCIAS

- Rogol A, Blizzard R. Variations and disorders of pubertal development. In Kappy M, Blizzard R, Migeon C (eds). Wilkin's The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. 4th ed. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1994. Págs.857-918. [Acceso: 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10015396627/>
- Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358(22):2366-77.
- Livadas S, Chrousos GP. Molecular and Environmental Mechanisms Regulating Puberty Initiation: An Integrated Approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10:828.
- Klein KO, Lee PA. Gonadotropin-releasing hormone (GnRHa) therapy for central precocious puberty (CPP): Review of nuances in assessment of height, hormonal suppression, psychosocial issues, and weight gain, with patient examples. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2018; 15(4):298-312.
- Gavela-Pérez T, Garcés C, Navarro-Sánchez P, López Villanueva L, Soriano-Guillén L. Earlier menarcheal age in Spanish girls is related with an increase in body mass index between pre-pubertal school age and adolescence. *Pediatr Obes*. 2015; 10(6):410-5.
- Organización Mundial de la Salud. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19. [Acceso: 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
- Decreto 297/2020. Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio. Boletín Oficial de la República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 19 de marzo de 2020. [Acceso: 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>
- Decreto 956/2020. Aislamiento Social, Preventivo y Obligatorio y Distanciamiento Social, Preventivo y Obligatorio. Boletín Oficial República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 29 de noviembre de 2020. [Acceso: 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/237844/20201130>
- Argentina. Ministerio de Salud. Mayo de 2021. [Acceso: 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/sala-de-situacion/mayo-2021>
- Cacchiarelli San Roman N, Eymann A, Ferraris J. Impacto presente y consecuencias futuras de la pandemia en la salud de niños, niñas y adolescentes. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(6):e594-9.
- Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, et al. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(8):1382-5.
- Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):165.
- Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, et al. Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1):52.
- Benedetto M, Alonso G, Eymann A, Pérez L, Terrasa SA. Pubertad precoz en niñas: potencial impacto de la pandemia y el confinamiento por COVID-19. *Evid Actual Pract Ambul*. 2021; 24(3):e002160.
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000; 19(3):335-51.
- Chioma L, Bizzarri C, Verzani M, Fava D, et al. Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience. *Endocr Connect*. 2022; 11(2):e210650.
- Ariza Jimenez AB, Aguilar Gomez-Cardenas FJ, de la Camara Moraño C. Probable impacto de la COVID-19 sobre las derivaciones a endocrinología infantil: aumento de incidencia de pubertad precoz en un hospital de tercer nivel. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022; 69(7):542-4.
- Acinikili KY, Erbaş IM, Besci Ö, Demir K, et al. Has The Frequency of Precocious Puberty and Rapidly Progressive Early Puberty Increased in Girls During the COVID-19 Pandemic? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022; 14(3):302-7.
- Acar S, Özkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022; 35(2):249-51.
- Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, et al. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:839895.
- Neto CPdeO, Azulay RSdeS, Almeida AGFP de, Tavares M da GR, et al. Differences in Puberty of Girls before and during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(8):4733.
- Umano GR, Maddaluno I, Riccio S, Lanzaro F, et al. Central precocious puberty during COVID-19 pandemic and sleep disturbance: an exploratory study. *Ital J Pediatr*. 2022; 48(1):60.
- Dvornyk V, Waqar-ul-Haq. Genetics of age at menarche: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012; 18(2):198-210.
- Bräuner EV, Busch AS, Eckert-Lind C, Koch T, et al. Trends in the Incidence of Central Precocious Puberty and Normal Variant Puberty Among Children in Denmark, 1998 to 2017. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(10):e2015665.
- Kim YJ, Kwon A, Jung MK, Kim KE, et al. Incidence and Prevalence of Central Precocious Puberty in Korea: An Epidemiologic Study Based on a National Database. *J Pediatr*. 2019; 208:221-8.
- Resolución 3437/2021. Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 3 de diciembre de 2021. [Acceso: 17 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-3437-2021-357725/texto>

Analysis of the incidence of central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs. Impact of the COVID-19 pandemic

María Benedetto^a , Valentina Riveros^a, Alfredo Eymann^a , Sergio Terrasa^b , Guillermo Alonso^c 

ABSTRACT

Introduction. Since the onset of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, consultations of girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP) increased in several countries, but there were no data from Argentina. This increase may be related to changes in lifestyle and stress levels resulting from the lockdown, which particularly affected the child population.

Objectives. 1) To describe the progression of the incidence of ICPP requiring inhibition of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis in girls between 2010 and 2021 in a cohort from the Metropolitan Area of Buenos Aires. 2) To compare the characteristics of girls diagnosed with ICPP during the pandemic with those of a control group.

Methods. Interrupted time-series and case-control study.

Results. The annual incidence remained stable between 2010 and 2017. Since 2017, it increased to an average of 59.9% (95% CI: 18.6–115.5) and appears to have accelerated during the pandemic. We found an association between ICPP and requiring inhibitory treatment between June 1st, 2020 and May 31st, 2021 and 2 variables: maternal age at menarche (OR: 0.46, 95% CI: 0.28–0.77) and family history of ICPP (OR: 4.42, 95% CI: 1.16–16.86).

Conclusion. We evidenced a significant increase in the incidence of ICPP with requirement of HPG axis inhibition since 2017. Increased exposure to various environmental triggers during the COVID-19 pandemic may have had a greater influence in girls with some genetic predisposition.

Key words: precocious puberty; pandemics; SARS-CoV-2; lockdown; COVID-19.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02849.eng>

To cite: Benedetto M, Riveros V, Eymann A, Terrasa S, Alonso G. Analysis of the incidence of central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs. Impact of the COVID-19 pandemic. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202849.

^a Division of Clinical Pediatrics; ^b Department of Family and Community Medicine. Department of Research; ^c Division of Pediatric Endocrinology; Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Guillermo Alonso: guillermo.alonso@hospitalitaliano.org.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-8-2022

Accepted: 11-1-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial - Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Precocious puberty in girls is defined as the development and progression of pubertal changes before 8 years of age. Assessment and/or treatment is also suggested for girls with rapid progression of pubertal changes, even if they began after 8 years old.^{1,2}

The mechanisms that initiate puberty include a neuroendocrine system that results in an increased pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone by the hypothalamus. These systems are regulated by genetic and environmental variables.³⁻⁵

In March 2020, the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic led different governments to take measures that implied social isolation. Argentina established the closing of in-person school activities, restrictions on recreational activities, and stay-at-home orders between March 20th and November 30th, 2020. In some regions of the country, school activities did not resume in full until July 2021. These measures had an economic, social, and psychological impact on the population in general and on the pediatric population in particular.⁶⁻⁹

In children and adolescents, changes in eating habits, greater screen exposure, sedentary behavior, sleep-wake cycle alterations, and stress-related symptoms were observed.^{10,11}

In the months following the initiation of the lockdown, pediatric endocrinologists noticed an increase in consultations related to early or accelerated pubertal development. Initially, Italian studies reported increases in the incidence of precocious puberty in relation to previous years, and some studies related it to changes in children's habits.^{12,13}

Based on this background, and due to the perception among health care providers from the Department of Pediatric Endocrinology of our hospital,¹⁴ we systematically investigated changes in the incidence of precocious puberty in our setting.

The objective of this study was to describe the incidence of precocious puberty in girls between 2010 and 2021, and the demographic, clinical, and lifestyle characteristics of girls diagnosed with precocious puberty who required treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRHa) during the pandemic, and to compare them with a control group.

METHODS

The design of this study included, on the one

hand, an interrupted time-series with a joinpoint regression analysis to describe changes in the incidence of precocious puberty in girls between 2010 and 2021.

On the other hand, a case-control design was used to compare the demographic and lifestyle characteristics of girls who initiated treatment with GnRHa due to a diagnosis of precocious puberty during the pandemic and those of girls without a diagnosis of precocious puberty during the same period.

Idiopathic central precocious puberty (ICPP) was defined as the onset of thelarche before 8 years of age with an alteration in baseline gonadotropin levels (LH > 0.4 U/L, chemiluminescence) and/or gonadotropin levels stimulated by luteinizing hormone-releasing hormone (LH > 4 U/L or peak LH/FSH ratio > 0.4) and/or ultrasound changes compatible with ICPP diagnosis (uterine length > 39 mm). The decision to initiate treatment with GnRHa was restricted to rapid progression, psycho-emotional impact, or significant impact on adult height prediction.

Girls who were diagnosed with ICPP and started treatment with GnRHa between January 1st, 2010 and December 31st, 2021 were considered incident cases. Girls with neurogenic central precocious puberty or peripheral precocious puberty were excluded.

For the case-control study, girls diagnosed with ICPP and who started treatment with GnRHa between June 1st, 2020 and May 31st, 2021 were considered cases. All girls with associated pathologies, complex comorbidities, and whose parents refused to participate in the study were excluded. From the same cohort, 2 controls of the same age were randomly selected for each case, who were not diagnosed with ICPP during the same period.

The study team validated the classification of each patient as a case or control through a process of electronic medical record review.

The study was carried out in a teaching hospital that mainly caters to patients from the Metropolitan Area of Buenos Aires. It offers health insurance plans, making its patients behave as a semi-captive cohort, and has a pharmacy that provides all expensive drugs (GnRHa).

The following variables were analyzed: age, body mass index (BMI), family history of precocious puberty, maternal age at menarche, father's sexual maturation pattern, use of plastic containers for heating food, use of cosmetics present at home, and daily hours of sleep.

Information was also collected on any changes during the 3 months prior to the initiation of GnRHa (in cases) or during August, September, and October 2020 (in controls) in 4 other variables: changes in diet, parental family climate score as perceived by parents, number of daily hours of screen use, and physical activity.

Source of data collection

Patients diagnosed with ICPP and receiving treatment with GnRHa during the 2010–2021 period were identified through the central pharmacy records of our hospital and the review of medical records.

Data related to the lifestyle of patients included in the case-control study were collected through telephone interviews in January 2022, using a questionnaire designed for the purposes of this study (*Supplementary material*).

Statistical analysis

For the interrupted-time series, the incidence of precocious puberty was calculated by the ratio of new cases (numerator) to the total number of girls aged 6–9 years enrolled in the health insurance register in the middle of each period (denominator). A joinpoint regression analysis¹⁵ was performed to estimate its annual percent change and the potential statistical significance of any change in the slope.

For the case-control study, the association between the development or not of ICPP and potentially related characteristics was assessed by logistic regression (categorical variables) and by comparing the difference between the mean values of both groups (continuous variables).

The sample size for the case-control study was estimated according to the bibliography,¹² assuming a standard deviation of 1.5 hours in screen exposure in both groups. It was estimated that 22 cases and 44 controls (1:2 ratio) would allow a 90% power to detect a difference of, at least, 90 minutes per day in screen exposure between both groups.

According to their distribution, numerical variables were summarized through measures of central tendency (median or mean) and measures of dispersion (interquartile range [IQR] or standard deviation [SD]). Categorical variables were summarized as proportions.

The statistical software STATA 13.0 and the Joinpoint trend analysis software 4.9 were used.

An oral informed consent and/or assent process was implemented. The protocol was

approved by our hospital's Ethics Committee (PRIISA.BA [Platform for Electronical Registration of Health Research in Buenos Aires] file number: 5494; protocol: 6162).

RESULTS

In the analysis of the interrupted-time series, 102 girls who received treatment with GnRHa due to a diagnosis of ICPP were identified. The median age at treatment initiation was 8.5 years (IQR: 7.9–8.8).

The annual incidence (new cases/1000 susceptible girls per year) of precocious puberty with requirement of HPG axis inhibition remained stable between 2010 and 2017, with an annual percent change that averaged 0.2% (95% CI: 11.7–13.7). As of 2017, a sustained increase in ICPP incidence was noticed, with an annual percentage rise that averaged 59.9% (95% CI: 18.6–115.5) (*Table 1* and *Figure 1*).

In the case-control analysis, cases corresponded to 27 girls who initiated treatment with GnRHa during the lockdown. The control group consisted of 56 girls.

A total of 150 families were invited to conduct the telephone interview, and 83 girls agreed to participate (53% response rate) (*Table 2*).

A significant association was observed between the development of ICPP and 2 variables: maternal age at menarche (OR: 0.46, 95% CI: 0.28–0.77; $p = 0.003$) and family history of precocious puberty (OR: 4.42, 95% CI: 1.16–16.86; $p = 0.003$) (*Table 2*). In addition, no differences were observed in BMI, exposure to exogenous agents, physical activity, screen use, sleep hours, or family climate.

DISCUSSION

Our study showed that the annual incidence of precocious puberty with requirement of HPG axis inhibition remained stable until 2017, when it began to increase steadily, with an annual percent rise that averaged 59.9% (95% CI: 18.6–115.5).

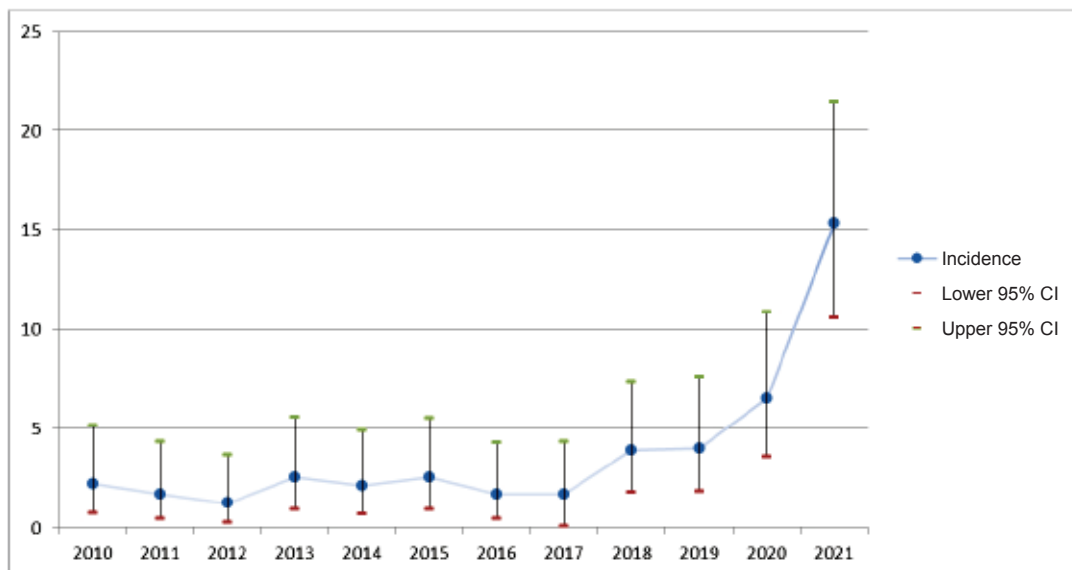
Taking the five-year period prior to the pandemic as a reference, Stagi et al.,¹² reported an increase in the number of ICPP cases as well as in the speed of pubertal progression. In addition, Verzani et al.,¹³ also in a single-center study conducted in Italy, documented a 108% increase in the number of consultations of girls with suspected precocious pubertal development between March 2020 and September 2020, taking the same period of the preceding year as

TABLE 1. Number of annual cases of precocious puberty requiring pharmacological inhibition of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, susceptible population in each period (number of girls aged 6 to 9 years in each period without a diagnosis of precocious puberty) and annual incidence of precocious puberty per 1000 girls

Year	Cases per year	Number of susceptible girls	Annual incidence per 1000 girls aged 6–9 years	95%CI
2010	5	2276	2.2	0.7–5.1
2011	4	2353	1.7	0.5–4.4
2012	3	2400	1.3	0.3–3.7
2013	6	2354	2.6	0.9–5.5
2014	5	2384	2.1	0.7–4.9
2015	6	2377	2.5	0.9–5.5
2016	4	2379	1.7	0.5–4.3
2017	4	2355	1.7	0.1–4.3
2018	9	2319	3.9	1.8–7.4
2019	9	2245	4	1.8–7.6
2020	14	2156	6.5	3.6–10.9
2021	33	2154	15.3	10.6–21.5

CI: confidence interval.

FIGURE 1. Trend in the annual incidence (new cases/1000 susceptible girls) of precocious puberty requiring inhibition of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in a cohort of girls aged 6 to 9 years



CI: confidence interval.

a reference. Using data collected from 5 Italian sites,¹⁶ it was observed that, between 2019 and 2020, there was a 122% increase in the number of cases referred for early pubertal changes and also in that of confirmed precocious puberty; the increase that occurred during the second half of 2020 is noteworthy.

In addition to the initial report, studies have

been recently published in Spain,¹⁷ Turkey,^{18,19} China,²⁰ and Brazil,²¹ which described similar accelerations in pubertal development and an increase in the incidence of ICPP.

Changes in nutrition, body composition, and exposure to endocrine disruptors at home could have triggered hormonal changes amplified by the lockdown. In our case-control study, we did

TABLE 2. Characteristics of patients included in the case-control study. Association between the development of precocious puberty and the requirement of hypothalamic-pituitary-gonadal axis inhibition

Numerical variables (SD)		Cases (n = 27)	Controls (n = 56)	Difference ^c (95% CI)	p
Age (years) ^a		8.1 (1)	8.1 (1.35)	0.01 (-0.56–0.59)	0.96
Body mass index (kg/m ²)		17.8 (2.9)	17.7 (2.6)	-0.09 (-1.37–1.17)	0.88
Maternal menarche (years old)		12.3 (1.1)	13.2 (1.2)	0.92 (0.37–1.48)	< 0.01
Family climate score (0 to 10) ^b		7.6 (0.8)	7.6 (1.3)	0.06 (-0.61–0.49)	0.84
Hours of physical activity		1.2 (0.7)	1.56 (1)	0.36 (-0.09–0.81)	0.11
Daily hours of screen use		5.1 (2.3)	5.1 (1.7)	0.03 (-0.98–0.91)	0.94
Sleep hours	Pre-pandemic	9.5 (0.9)	9.2 (1)	0.27 (-0.77–0.23)	0.29
	Intra-pandemic	9.6 (1)	9.7 (1)	0.13 (-0.36–0.62)	0.6
	Change	0.1 (0.8)	0.51 (1.3)	0.39 (-0.19–0.98)	0.18
Categorical variables (%)		Cases (n = 27)	Controls (n = 56)	Association (OR) (95% CI)	p
Family history of ICPP		7/26 (26.9)	4/52 (7.7)	4.4 (1.2–16.9)	< 0.01
Paternal pubertal development	Early	1/27 (3.7)	1/56 (1.8)	0.5 (0.03–8.5)	0.6
	Average	25/27 (92.6)	49/56 (87.5)	1	
	Late	1/27 (3.7)	6/56 (10.71)	(Reference: average or late development)	
Use of potential endocrine disruptors	Plastic containers	16/27 (59.3)	24/56 (42.9)	1.9 (0.8–4.9)	0.2
	Cosmetics	14/27 (51.9)	18/56 (32.1)	2.3 (0.9–5.8)	0.09
Changes in eating habits		9/27 (33.3)	30/56 (53.6)	0.4 (0.2–1.1)	0.09

SD: standard deviation; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

^a The age at the initiation of hypothalamic-pituitary-gonadal axis inhibition was recorded for cases, while the age at mid-period (01/12/2020) was recorded for controls.

^b The family member completing the survey was asked about the family climate during the 3 months prior to diagnosis (cases) and during the lockdown months (controls). The higher the score, the better the family climate.

^c Estimated by means of a t test for independent samples.

^d Estimated by logistic regression analysis.

not observe significant differences in the use of cosmetics by girls with ICPP.

Umano et al.,²² reported that, although the number of sleep hours in girls diagnosed with ICPP during the pandemic did not change, they did evidence a change in the time they went to bed and showed a higher frequency of sleep disturbances, daytime sleepiness, and sleep-related respiratory disorders, which was not documented in our study.

Cacchiarelli et al.,¹⁰ described increased levels of lockdown-related stress. Loss of social relationships, estrangement from extended family members, fear of illness, loss of a loved one, or distress over economic hardships may have increased stress levels in girls. Compared to the previous year, Chioma et al.,¹⁶ documented

behavioral changes and an increase in stress-related symptoms in girls with ICPP, although no differences were observed in healthy controls. Similarly, our survey on family climate showed no differences between cases and controls.

In contrast to Italian studies,^{13,16} in our study we did not document significant differences between cases and controls in terms of screen use on an average day.

In addition to socioeconomic and environmental influences, the age of menarche has a strong heritability component; there is a correlation between the age of girls at menarche and that of their mothers.²³ Chen et al.,²⁰ described that maternal age at menarche was lower in 191 girls diagnosed with ICPP during 2020 compared to 209 girls diagnosed during the

preceding 3 years. In our study population, a younger maternal age at menarche and a higher percentage of family history of precocious puberty were observed in cases compared to controls. Our speculation is that the pandemic and the lockdown may have had an impact on the early activation of the HPG axis in girls with a genetic predisposition. We cannot rule out that some patients have familial forms of precocious puberty or that even a family history of precocious puberty leads to consultation and treatment acceptance to a greater extent.

In our study, during 2020 and 2021, we documented a significant increase in the incidence of ICPP, which could be a consequence of the changes that occurred during lockdown, even though we emphasize that such increase in incidence began gradually since 2017, which is consistent with reports from Denmark²⁴ (remarkable increase between 2006 and 2017) and Korea²⁵ (between 2008 and 2013). The latter report, like our study, estimated incidence based on the population of girls with ICPP who actually received treatment. Calculating the actual incidence based on newly diagnosed cases would require another type of methodological design.

Other influential factors must be considered in determining the increased incidence calculated from the number of patients treated with GnRHa. The parents' refusal to accept treatment for a non-life-threatening condition could be one of these factors. A GnRHa is an expensive drug that has recently been included in the Argentine Mandatory Medical Program, so it could be speculated that this would influence treatment prescription or parental acceptance.²⁶ In any case, the health care plan of our patients has been providing this medication at no cost since 2009. Likewise, the use of more widely spaced preparations may contribute to patient acceptability. Our hospital has used the quarterly indication preparation instead of the monthly preparation since the second half of 2011, which does not strictly coincide with the increased incidence observed since 2017.

One of the strengths of our study is that our hospital offers health insurance that provides care to a patient population that behaves as a semi-captive cohort. In our study population, both clinical assessment and decisions regarding treatment indication are made by the same endocrinology team. Therefore, we have a reliable denominator to estimate changes in the incidence of ICPP.

In addition, there could be potential information biases because the establishment of the lockdown restricted health checkups during that period and the information was collected through telephone interviews with the risk of a recall bias. This limitation itself makes it difficult for us to assess, in some cases, the rate of pubertal progression during the pandemic, in contrast to other authors who suggest an increased rate.^{12,18,21}

In conclusion, during the last 5 years, we have evidenced an increase in the incidence of ICPP, which seems to have accelerated during the COVID-19 pandemic. The increased exposure to environmental triggers during this period may have had a greater influence in girls with certain genetic predisposition. ■

Supplementary material available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2849_AO_Benedetto_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Rogol A, Blizzard R. Variations and disorders of pubertal development. In: Kappy M, Blizzard R, Migeon C (eds). Wilkin's The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. 4th ed. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1994. Pages.857-918. [Accessed on: August 7th, 2022]. Available at: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10015396627/>
2. Carel JC, Léger J. Precocious Puberty. *N Engl J Med*. 2008; 358(22):2366-77.
3. Livadas S, Chrousos GP. Molecular and Environmental Mechanisms Regulating Puberty Initiation: An Integrated Approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10:828.
4. Klein KO, Lee PA. Gonadotropin-releasing hormone (GnRHa) therapy for central precocious puberty (CPP): Review of nuances in assessment of height, hormonal suppression, psychosocial issues, and weight gain, with patient examples. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2018; 15(4):298-312.
5. Gavela-Pérez T, Garcés C, Navarro-Sánchez P, López Villanueva L, Soriano-Guillén L. Earlier menarcheal age in Spanish girls is related with an increase in body mass index between pre-pubertal school age and adolescence. *Pediatr Obes*. 2015; 10(6):410-5.
6. Organización Mundial de la Salud. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19. [Accessed on: August 7th, 2022]. Available at: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
7. Decreto 297/2020. Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio. Boletín Oficial de la República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 19 de marzo de 2020. [Accessed on: August 7th, 2022]. Available at: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>
8. Decreto 956/2020. Aislamiento Social, Preventivo y Obligatorio y Distanciamiento Social, Preventivo y Obligatorio. Boletín Oficial República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 29 de noviembre de 2020. [Accessed on: August 7th, 2022]. Available at: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/>

- primera/237844/20201130
9. Argentina. Ministerio de Salud. Mayo de 2021. [Accessed on: August 7th, 2022]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/sala-de-situacion/mayo-2021>
 10. Cacchiarelli San Roman N, Eymann A, Ferraris J. Impacto presente y consecuencias futuras de la pandemia en la salud de niños, niñas y adolescentes. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(6):e594-9.
 11. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, et al. Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(8):1382-5.
 12. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1):165.
 13. Verzani M, Bizzarri C, Chioma L, Bottaro G, et al. Impact of COVID-19 pandemic lockdown on early onset of puberty: experience of an Italian tertiary center. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1):52.
 14. Benedetto M, Alonso G, Eymann A, Pérez L, Terrasa SA. Pubertad precoz en niñas: potencial impacto de la pandemia y el confinamiento por COVID-19. *Evid Actual Pract Ambul*. 2021; 24(3):e002160.
 15. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000; 19(3):335-51.
 16. Chioma L, Bizzarri C, Verzani M, Fava D, et al. Sedentary lifestyle and precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: an Italian experience. *Endocr Connect*. 2022; 11(2):e210650.
 17. Ariza Jimenez AB, Aguilar Gomez-Cardenas FJ, de la Camara Moraño C. Probable impacto de la COVID-19 sobre las derivaciones a endocrinología infantil: aumento de incidencia de pubertad precoz en un hospital de tercer nivel. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022; 69(7):542-4.
 18. Acinikli KY, Erbaş İM, Besci Ö, Demir K, et al. Has The Frequency of Precocious Puberty and Rapidly Progressive Early Puberty Increased in Girls During the COVID-19 Pandemic? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022; 14(3):302-7.
 19. Acar S, Özkan B. Increased frequency of idiopathic central precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic: preliminary results of a tertiary center study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022; 35(2):249-51.
 20. Chen Y, Chen J, Tang Y, Zhang Q, et al. Difference of Precocious Puberty Between Before and During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study Among Shanghai School-Aged Girls. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:839895.
 21. Neto CPdeO, Azulay RSdeS, Almeida AGFP de, Tavares M da GR, et al. Differences in Puberty of Girls before and during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(8):4733.
 22. Umamo GR, Maddaluno I, Riccio S, Lanzaro F, et al. Central precocious puberty during COVID-19 pandemic and sleep disturbance: an exploratory study. *Ital J Pediatr*. 2022; 48(1):60.
 23. Dvornyk V, Waqar-ul-Haq. Genetics of age at menarche: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012; 18(2):198-210.
 24. Bräuner EV, Busch AS, Eckert-Lind C, Koch T, et al. Trends in the Incidence of Central Precocious Puberty and Normal Variant Puberty Among Children in Denmark, 1998 to 2017. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(10):e2015665.
 25. Kim YJ, Kwon A, Jung MK, Kim KE, et al. Incidence and Prevalence of Central Precocious Puberty in Korea: An Epidemiologic Study Based on a National Database. *J Pediatr*. 2019; 208:221-8.
 26. Resolución 3437/2021. Ciudad de Buenos Aires, Argentina, 3 de diciembre de 2021. [Accessed on: August 17th, 2022]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-3437-2021-357725/texto>

Prevalencia de sepsis neonatal confirmada microbiológicamente en una maternidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Marcela Ortiz de Zárate^a , Carolina Sáenz^a , Raúl Cimbaro Canella^a , Marcela Díaz^a, Josefina Mucci^a , Alejandro Dinerstein^a, Claudio Solana^a 

RESUMEN

Introducción. En neonatos internados es frecuente sospechar sepsis neonatal, pero solo en el 25 % al 30 % se confirma con cultivos positivos. La selección del esquema antibiótico basándose en la epidemiología local favorece el uso racional y minimiza sus efectos colaterales.

Objetivo primario. Describir la prevalencia de sepsis precoz y tardía con rescate microbiológico y sus características clínicas.

Población y método. Estudio transversal retrospectivo, realizado del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2017, en una maternidad pública de Argentina, que incluyó todos los recién nacidos internados en la unidad con diagnóstico de sepsis precoz y tardía con rescate microbiológico, y aquellos reingresados dentro del mes de vida.

Resultados. Ingresaron 3322 recién nacidos, 1296 evaluados por sospecha de sepsis precoz, cultivos positivos en 25 (1,9 %; tasa: 0,86 ‰). El 52 % eran menores de 33 semanas de edad gestacional. Microorganismos: *Escherichia coli* 5, *Listeria monocytogenes* 4, *Streptococcus agalactiae* (SGB) 3, *Streptococcus pneumoniae* 3. Sepsis tardía (tasa 8,73 ‰), el 68 % ocurridas en menores de 33 semanas. Microorganismos intrahospitalarios: *Staphylococcus coagulasa negativos* 115, *Staphylococcus aureus* 47, *Escherichia coli* 30, *Cándida spp.* 16, *Enterococcus faecalis* 13, *Klebsiella pneumoniae* 11 y *Streptococcus agalactiae* 10. En los reingresos: *E. coli* 11, *S. aureus* 12, SGB 3 y *Haemophilus influenzae* 3.

Conclusiones. Se observa en el período estudiado una frecuencia de sepsis precoz similar a los reportes internacionales, con predominio de *E. coli* y *L. monocytogenes*. La tasa de sepsis tardía presentó una tendencia descendente en los años analizados, con predominio de los cocos grampositivos.

Palabras clave: sepsis neonatal de aparición temprana; sepsis neonatal de aparición tardía; epidemiología.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02779>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02779.eng>

Cómo citar: Ortiz de Zárate M, Sáenz C, Cimbaro Canella R, Díaz M, et al. Prevalencia de sepsis neonatal confirmada microbiológicamente en una maternidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202779.

^a Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Marcela Ortiz de Zárate: mlortizdezarate@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 17-7-2022

Aceptado: 9-11-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Pese a que en los últimos años ha mejorado la sobrevida neonatal, la sepsis permanece como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en recién nacidos (RN). Las manifestaciones clínicas de infección presentan un amplio espectro de enfermedades (sepsis, bacteriemias, neumonía, meningitis, infección urinaria, etc.) Los microorganismos involucrados varían de acuerdo al tipo de pacientes, tipo de institución y región, así como con el período de estudio.

Aun así, el Consenso de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) cita que “con frecuencia se presume sepsis neonatal, pero son muy pocos los neonatos que realmente la padecen (menos del 25-30 % de los sospechados)”.¹

Al plantearse la elección de un esquema antibiótico empírico, se sugiere que este se adecue a la epidemiología local, sin embargo, son escasos los estudios que en nuestra región han sido publicados en los últimos años.²⁻³

Otro aspecto importante por considerar es la limitada variedad de antibióticos evaluados y disponibles en neonatología. Su utilización racional evita los efectos deletéreos a corto y largo plazo (selección de cepas resistentes, predisposición a infecciones micóticas, enteritis necrotizantes) y permite seleccionar un esquema de espectro seguro pero acotado a la flora prevalente en cada centro y, obviamente, a la suspensión precoz ante la falta de confirmación diagnóstica.

Se define como sepsis neonatal precoz (SNP) a aquella cuyos síntomas se inician en las primeras 72 horas de vida y sepsis neonatal tardía (SNT) a la ocurrida a partir del cuarto día de vida y mientras dure la hospitalización, principalmente en los prematuros de muy bajo peso al nacer.⁴ Asimismo, la SNT es causada por patógenos prioritariamente del ambiente hospitalario (intrahospitalaria: SNTIH) o de la comunidad, en pacientes que reingresan desde su hogar (SNTC).^{1,5}

La prevalencia de la SNP es muy baja (1 % recién nacidos vivos) con predominio de bacilos gramnegativos (BGN) y *Streptococcus agalactiae* (SGB). Este último ha ido disminuyendo desde la implementación de la profilaxis antibiótica intraparto (PAI). Dicha prevalencia está fuertemente influenciada por la edad gestacional (EG) y el peso de nacimiento.^{1,2,5-7}

La SNT afecta entre el 0,6 % y el 14,2 % de los RN internados.¹ Los agentes etiológicos varían

entre ambientes hospitalarios (estafilococos) y la flora adquirida en la comunidad.

Objetivo primario

Describir la prevalencia de sepsis precoz y tardía con rescate microbiológico, y describir las características clínicas de estas en una maternidad pública de Argentina.

Objetivo secundario

Describir los microorganismos involucrados en la producción de sepsis neonatal (SN) precoz y tardía.

POBLACIÓN Y MÉTODO

Estudio poblacional transversal, realizado en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá (HMIRS), hospital escuela asociado a la Universidad de Buenos Aires Nivel 3B, desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2017, donde nacieron 28 965 niños con una prevalencia de sepsis neonatal global estimada en el 11,15 %.⁸

Fueron incluidos en este estudio todos los recién nacidos con diagnóstico de sospecha de sepsis precoz o tardía intrahospitalaria y reingresos hasta los 30 días de vida internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), que cuenta con una capacidad de 26 camas. Los datos clínicos y de laboratorio fueron recolectados de las historias clínicas. Los datos bacteriológicos, tomados de los registros microbiológicos.

El análisis estadístico de la información se realizó con el *software* R Studio 4.0.3. Las variables y tasas se expresaron en valores absolutos y relativos (tasa de prevalencia = sepsis precoz o tardía cada mil recién nacidos vivos en el período de estudio) se realizó prueba de chi-cuadrado expresando la OR y su IC95%, se consideró significativo $p < 0,05$. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la maternidad.

Procedimientos

Al establecerse la sospecha de infección precoz, se tomaron dos muestras de hemocultivos (HC). Con clínica sugestiva o rescate microbiológico en sangre, se realizó cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) inoculando la muestra en caldo tioglicolato, agar sangre, agar chocolate, y se realizó coloración de Gram. Ante sospecha de SNT, se tomaron dos muestras de HC, urocultivo, cultivo y citofisicoquímico de LCR y, eventualmente, punción aspiración de

lesiones abscedadas. Los HC con crecimiento de BGN o levaduras en uno o más frascos fueron considerados positivos. Para especies grampositivas habitualmente saprófitas de piel, se jerarquizaron aquellos aislamientos con igual desarrollo en dos o más frascos; se consideró que el paciente presentaba infección si tenía datos clínicos y/o de laboratorio compatibles con un proceso infeccioso. Los urocultivos se obtuvieron con técnica aséptica, por punción suprapúbica (PSP) o cateterismo vesical. En las muestras obtenidas por PSP, se consideró positivo el desarrollo de cualquier recuento de BGN o levaduras y $>10^3$ UFC/ml de cocos grampositivos (CGP). En las muestras obtenidas por cateterismo vesical, se consideró positivo un recuento $>10^4$ UFC/ml, con crecimiento de una única especie. Los HC fueron incubados durante 5 días utilizando el sistema automatizado Bact-Alert (Biomérieux, Francia). Las botellas positivas fueron subcultivadas en agar sangre y agar chocolate, y se realizó una coloración de Gram.

RESULTADOS

Sepsis precoz

Sobre un total de 28 965 RN en el período 2013-2017, fueron ingresados a la UCIN 3322. Requirieron evaluación por sospecha de SNP

1296 neonatos (39 %); se confirmó el diagnóstico en 25 por rescate microbiológico (tasa de sepsis neonatal precoz: 0,86 ‰).

La distribución por edad gestacional de los casos confirmados bacteriológicamente fue la siguiente: 13 episodios en menores de 33 semanas, 5 en prematuros de 33-37 semanas y 7 en RN de término. Predominó el sexo masculino (76 %).

La prevalencia de los principales microorganismos fue *E. Coli* 0,17 ‰ (todos en menores de 1500 g), *Listeria monocytogenes* 0,13 ‰ (de distribución variada en los diferentes pesos) y SGB y *Streptococcus pneumoniae* 0,1 ‰ respectivamente (todos en RN de término).

Las tasas anuales y la distribución por grupo de edad gestacional, por peso y por gérmes pueden observarse en las *Tablas 1, 2, 3 y 4* respectivamente.

En 18 de 25 pacientes (72 %) se obtuvo LCR y se descartó compromiso del sistema nervioso central.

Sepsis neonatal tardía (SNT)

En el período de 5 años, requirieron evaluación 738 neonatos por sospecha de sepsis tardía (SST) y se confirmó el diagnóstico microbiológico en 253 niños (tasa de SNT global:

TABLA 1. Tasas anuales de sepsis neonatal precoz y tardía con rescate microbiológico. Años 2013-2017

Año	RNV	Sepsis precoz (n)	Tasa ‰ (IC95%)	Sepsis tardía (n)	Tasa ‰ (IC95%)
2013	6275	3	0,48 ‰ (0,00-1,02 ‰)	65	10,36 ‰ (7,85-12,86 ‰)
2014	5908	4	0,68 ‰ (0,01-1,34 ‰)	51	8,63 ‰ (6,27-10,99 ‰)
2015	5599	10	1,79 ‰ (0,68-2,89 ‰)	53	9,47 ‰ (6,93-12,00 ‰)
2016	5368	5	0,93 ‰ (0,12-1,75 ‰)	47	8,76 ‰ (6,26-11,25 ‰)
2017	5815	3	0,52 ‰ (0,00-1,10 ‰)	37	6,36 ‰ (4,32-8,41 ‰)
Global	28 965	25	0,86 ‰ (0,52-1,20 ‰)	253	8,73 ‰ (7,66-9,81 ‰)

RNV: recién nacidos vivos.

TABLA 2. Tasa de sepsis neonatal específica para cada grupo de edad gestacional (22 a 42 semanas)

Edad Gestacional	N	Sepsis precoz n (‰)	OR (IC95%)	Sepsis tardía n (‰)	OR (IC95%)	Sepsis tardía de la comunidad n (‰)	OR (IC95 %)
>37 sem.	23 981	7 (0,29 ‰)	1	18 (0,75 ‰)	1	20 (0,83 ‰)	1
33-37 sem.	4164	5 (1,20 ‰)	4,12 (1,31-12,98)*	33 (7,93 ‰)	10,57 (5,95-18,79)**	9 (2,16 ‰)	2,59 (1,18-5,70)*
<33 sem.	806	13 (16,13 ‰)	55,39 (21,76-135,97)**	170 (210,92 ‰)	281,00(172,00-459,08)**	3 (3,72 ‰)	4,46 (1,32-15,05)*

sem.: semanas.

* $p = 0,01$.

** $p < 0,001$.

TABLA 3. Tasa de sepsis neonatal específica para cada grupo de peso (N = 25 476)

Grupo de peso	N	Sepsis precoz n (‰)	OR (IC95%)	Sepsis tardía n (‰)	OR (IC95%)	Sepsis tardía de la comunidad n (‰)	OR (IC95 %)
>2500 g	22862	11 (0,48 ‰)	1	22 (0,96 ‰)	1	26 (1,14 ‰)	1
1500-2499 g	2080	2 (0,96 ‰)	2,00 (0,44-9,02)***	42 (20,19 ‰)	21,98 (12,79-36,02)**	6 (2,88 ‰)	2,54 (1,04-6,17)*
1000-1499 g	311	5 (16,08 ‰)	33,91 (10,56-96,79)**	65 (209,00 ‰)	273,32 (167,65-458,93)**	-	-
<1000 g	223	7 (31,39 ‰)	67,21 (24,33-175,84)**	92 (729,56 ‰)	725,17 (444,06-1197,11)**	-	-

* $p = 0,03$ ** $p < 0,001$.*** $p = 0,36$.

8,73 ‰) (Tabla 1). De ellos, 32 casos fueron niños que reingresaron al servicio, luego de su internación conjunta en el momento del nacimiento, por tanto, se los consideró sepsis de la comunidad.

Sepsis tardía intrahospitalaria (SNTIH)

Sobre el total de neonatos que ingresaron a UCIN al nacer, que permanecieron internados y con SST, se obtuvo rescate microbiológico en 221 niños (30 ‰) (tasa de SNTIH: 7,63 ‰). El 68 % ocurrió en menores de 33 semanas y el 28,84 %, en mayores.

TABLA 4. Distribución de valores absolutos de gérmenes rescatados y tasas específicas en sepsis entre 2013 y 2017 (N = 28 965)

Microorganismos	N	Tasa (‰)
Sepsis precoz		
<i>Escherichia coli</i>	5	0,173
<i>Listeria monocytogenes</i>	4	0,138
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	0,104
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	0,104
Estafilococos coagulasa negativos	2	0,069
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0,069
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0,069
<i>Corynebacterium spp.</i>	2	0,069
<i>Streptococcus viridans</i>	1	0,035
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0,035
Sepsis tardía		
Estafilococos coagulasa negativos	115	3,970
<i>Staphylococcus aureus</i>	48 (13)	1,657
<i>Escherichia coli</i>	30 (11)	1,036
<i>Candida spp.</i>	16	0,552
<i>Enterococcus faecalis</i>	13 (1)	0,449
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (1)	0,380
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10 (3)	0,345
<i>Enterobacter cloacae</i>	8	0,276
<i>Proteus mirabilis</i>	5	0,173
<i>Haemophilus influenzae</i>	4 (2)	0,138
Polimicrobiana	3 (1)	0,104
<i>Acinetobacter spp.</i>	2	0,069
<i>Citrobacter freundii</i>	2	0,069
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0,069
<i>Serratia marcescens</i>	2	0,069
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1	0,035
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0,035

Nota: entre paréntesis número de rescates microbiológicos en niños con sepsis tardía de la comunidad.

TABLA 5. Distribución de los diagnósticos clínicos según sepsis neonatal confirmada microbiológicamente

Diagnóstico	Sepsis tardía n 221	Sepsis tardía de la comunidad n 32
Bacteriemia	144 (65 %)	10 (32 %)
ITU	26 (12 %)	11 (34 %)
Meningitis	8 (4 %)	1 (3 %)
Neumonía	5 (2 %)	2 (6 %)
ECN	23 (10 %)	0 (0 %)
Piel y partes blandas	12 (5 %)	8 (25 %)
Endocarditis	2 (1 %)	0 (0 %)
Osteomielitis	1 (0 %)	0 (0 %)
Total	221	32

ITU: infecciones del tracto urinario; ECN: enterocolitis necrotizante.

en menores de 1500 g. Las tasas anuales y la distribución por grupo de edad gestacional, por peso y por gérmes se observan en las Tablas 1, 2, 3 y 4 respectivamente.

Sesenta neonatos cursaron más de un episodio infeccioso en el transcurso de su internación.

Presentaron HC positivos 193 niños (87 %), con o sin foco evidente. En el 13 % restante, los rescates microbiológicos ocurrieron en otros sitios habitualmente estériles, pero con hemocultivos negativos. La distribución fue la siguiente: bacteriemias sin foco aparente 65 %, infecciones urinarias 12 % (la mitad con bacteriemia acompañante), meningitis 4 % (2/8 con HC negativos), neumonías bacteriemias 2 %, enteritis necrotizantes 10 % (21/23 con HC positivos y 2 con rescate en líquido peritoneal), infecciones cutáneas 5 % (5/12 con HC positivos), 1 osteomielitis y 2 endocarditis (Tabla 5).

De las 221 SNTIH, se obtuvo LCR en el 65 % y se confirmó meningitis en el 5,6 % de los evaluados (4 % de la sepsis intrahospitalaria), lo que corresponde al 0,28 ‰ recién nacidos vivos. Dos de estos casos tuvieron rescate solo en LCR: *E. coli* y *Enterococcus faecalis*.

Entre los microorganismos productores de SNTIH, los estafilococos fueron los gérmes predominantes: 115 *Staphylococcus* coagulasa negativos (ECN) y 47 *S. aureus* (SA), seguidos por *E. coli* en 30 pacientes. *Cándida spp.* fue rescatada en 16 casos, *E. faecalis* en 13, *Klebsiella pneumoniae* en 11 y SGB solo en 10 (Tabla 4).

Sepsis tardía de la comunidad (SNTC)

Reingresaron por SST desde sus hogares

dentro del primer mes de vida 32 niños. Se describen los microorganismos en la Tabla 4 y las formas de presentación clínica en la Tabla 5.

Entre los microorganismos productores, *E. coli* (11) y *S. aureus* (12) fueron los hallazgos más frecuentes, seguidos por SGB (3) y *Haemophilus influenzae* (3).

La tasa de SNT por SGB en dicho período fue del 0,34 ‰ (intrahospitalarios más comunitarios).

DISCUSIÓN

La sepsis neonatal es responsable de prolongar la internación, aumentar la mortalidad y provocar alteraciones del neurodesarrollo, así como de aumentar la exposición a antibióticos de amplio espectro con sus consecuentes efectos adversos.^{1,9,10}

La distribución de los agentes etiológicos varía en cada institución y en distintas regiones de un mismo país, debido a factores demográficos, colonización bacteriana del binomio, procedimientos invasivos asociados a la atención y políticas adoptadas en el uso de antibióticos.

La población asistida en nuestro centro representa un tercio de la población nacida en hospitales públicos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Según un informe del año 2018, la incidencia de sepsis neonatal en estos pacientes fue del 19 % en aquellos que tenían un peso menor de 1500 g y del 1 % en los que presentaban un peso superior.¹¹

En el presente estudio, describimos una tendencia descendente de SNT, la cual podría deberse a las distintas políticas sanitarias que fueron adaptándose en dicho período, desde la consolidación del trabajo en equipo de neonatólogos e infectólogos para la utilización

limitada y racional de los antibióticos, hasta la supervisión continua de una enfermera en control de infecciones, la educación e implementación de medidas tales como el lavado de manos, higiene y preservación de la unidad del paciente, medidas de aislamiento, etc. Cabe destacar, sin embargo, que este trabajo plantea una realidad ocurrida previa a la pandemia por COVID-19 y que un nuevo estudio prospectivo y multicéntrico permitiría corroborar las tendencias actuales.

No ocurrió lo mismo con la tasa de SNP (más de 2/3 ocurrida en prematuros), la cual fue variando en el transcurso de los años. Sin embargo, puede observarse el descenso de SGB en este período, tal como se describe luego de la incorporación de la profilaxis antibiótica intraparto en otras series de casos.

Históricamente en nuestro centro, Sarubbi *et al.*, refieren una prevalencia de sepsis neonatal global con rescate microbiológico en el año 1994 del 8 ‰ recién nacidos vivos¹² y, posteriormente, publican la incidencia de bacteriemias neonatales limitadas a SGB entre los años 1985-1997, SNP y SNT del 0,8 ‰ y el 0,11 ‰ recién nacidos vivos respectivamente.¹³

Actualmente, constatamos un descenso de SNP por SGB al 0,1 ‰. La prevalencia de SNT por SGB, sin embargo, ascendió al 0,34 ‰ recién nacidos vivos, lo cual podría estar relacionado con la mayor sobrevida en los neonatos internados.

Recientemente, Poppuolo actualiza la frecuencia de SNP y tardía por SGB en los EE. UU. en el año 2015 al 0,23 ‰ y al 0,31 ‰ respectivamente.¹⁴

Stoll, en su artículo sobre la carga de SGB y *E. coli* en sepsis temprana, refiere sobre casi 400 000 recién nacidos vivos entre 2006 y 2009, en los EE. UU., (389 con SNP) una tasa de SNP del 0,98 ‰, con un marcado descenso de infecciones precoces a expensas fundamentalmente de SGB (0,41 ‰) y *E. coli* (0,28 ‰). El 73 % de los niños con SGB eran de término y el 81 % de los que presentaron SNP por *E. coli* eran pretérmino. En nuestro centro, encontramos una prevalencia de SGB y *E. coli* menores (0,10 ‰ y 0,17 ‰ respectivamente), que coincide con las edades gestacionales descritas, pero adquiere relevancia en nuestra población *L. monocytogenes* (0,13 ‰) como segundo organismo prevalente y *S. pneumoniae* (0,10 ‰), un microorganismo que, según la bibliografía, suele encontrarse en infecciones tardías.^{15,16}

Dos bacteriemias por ECN, ocurridas en las primeras 72 horas de vida, fueron consideradas

asociadas al cuidado de la salud, en prematuros extremos precozmente invadidos.

Al igual que otras series,¹⁻³ el 67 % de los microorganismos productores de SNTIH ocurre a expensas del estafilococo, sin embargo, uno de cada tres fue *S. aureus*, evento preocupante relacionado con los brotes ocurridos en dicho período.

En correlación con la edad gestacional, Dong expone una incidencia de SNT inversamente proporcional al peso de nacimiento y a la EG: refiere que presentan por lo menos un episodio de SNT el 36,3 % de los neonatos menores de 28 semanas comparado con el 29,6 %, el 17,5 % y el 16,5 % con EG de 29 a 32 semanas, 33 a 36 semanas y neonatos de término.³ Coincidentemente en nuestra población, el 70 % de las infecciones tardías ocurrió en menores de 33 semanas; el 17 % y el 15 %, en mayores de 33 y 37 semanas respectivamente.

Es de destacar el alto porcentaje de pacientes con punción lumbar y la baja prevalencia de meningitis hallada, probablemente influido por la realización del procedimiento posterior al inicio de antibióticos. Sin embargo, el rescate en el 25 % de los casos de LCR positivo, pese a la ausencia de rescate en sangre, jerarquiza la necesidad del procedimiento.

Por último, en el subgrupo de pacientes reingresados dentro del mes de vida por procesos infecciosos, al predominar bacteriemias, infecciones del tracto urinario e infecciones cutáneas, no sorprende que *S. aureus* y *E. coli* sean los microorganismos más frecuentes, lo que deberá mantenernos alertas en cuanto a la elección de los esquemas antibióticos para utilizar.

CONCLUSIONES

Se observa en el período estudiado una frecuencia de SNP similar a la de los datos reportados en la bibliografía internacional y a los datos históricos propios, aunque con un descenso significativo en la aparición de SGB, y la aparición de *L. monocytogenes* como segundo germen más frecuente. ■

REFERENCIAS

1. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, et al. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *Neoreviews*. 2020; 21(8):e505-34.
2. Berberian G, Brizuela M, Rosanova MT, Travaglianti M, et al. Infecciones por bacilos Gramnegativos multirresistentes en neonatología. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(1):6-11.
3. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent

- developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100:F257-63.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment: NICE guideline [NG195]. Royal College of Obstetrician and Gynaecologists; 2021. [Acceso: 13 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>
 5. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Neonatal Early-Onset Sepsis: Epidemiology and Risk Assessment. *Neoreviews.* 2015; 16(4):e221-30.
 6. Stoll B, Hansen N, Sánchez P, Faix R, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics.* 2011; 127(5):817-26.
 7. Weston E, Pondo T, Lewis M, Martell-Cleary P, et al. The Burden of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(11):937-41.
 8. División Estadísticas, Sistema Informático Perinatal y Departamento Técnico. Estadísticas Sardá 2017: Comparación con años 2008 a 2016. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá.* 2018; 1(3):30-50.
 9. Instituto Nacional de Epidemiología Dr. Juan H. Jara. Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA). Reporte anual de vigilancia de infecciones asociadas al cuidado de la salud 2019. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: ANLIS Dr. G. Malbrán; 2020. [Acceso: 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://sgc.anlis.gob.ar/handle/123456789/1626>
 10. Nizet V, Klein J. Bacterial sepsis and meningitis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.- Págs.217-71.
 11. Címbaro Canella R. Informe del registro colaborativo de recién nacidos menores de 1500 gramos. Años 2008-2017. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá.* 2018; 2(3):112-28.
 12. Sarubbi MA. Bacteriemias Neonatales Experiencia en la Maternidad Sardá Recomendaciones para su manejo. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá.* 1995; 14(1):37-44.
 13. Sarubbi MA, Dinerstein N, Paganini, H, Botto, L. Bacteriemias neonatales por estreptococo β hemolítico del grupo B: trece años de experiencia. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá.* 2000; 19(2):52-9.
 14. Puopolo K, Lynfield R, Cummings J. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics.* 2019; 144(2):e20191881.
 15. Fernandez Rodriguez B, Rubio Mascaraque L, Ruiz Fraile L, Cuadrado Perez L, Kuder K. Streptococcus Pneumoniae: The Forgotten Microorganism in Neonatal Sepsis. *Fetal Pediatr Pathol.* 2015; 34(3):202-5.
 16. Aldana-Valenzuela C, Rodríguez-López AM, Guillén-Blancas E. Fulminant early-onset neonatal sepsis due to Streptococcus pneumoniae: Case report and review of the literature. *Pediatr Rep.* 2019; 11(1):7953.

Prevalence of microbiologically confirmed neonatal sepsis at a maternity center in the City of Buenos Aires

Marcela Ortiz de Zárate^a , Carolina Sáenz^a , Raúl Cimbaro Canella^a , Marcela Díaz^a, Josefina Mucci^a , Alejandro Dinerstein^a, Claudio Solana^a 

ABSTRACT

Introduction. Neonatal sepsis is often suspected in hospitalized newborn infants, but only in 25–30% of cases it is confirmed via a positive culture. Selecting the antibiotics based on local epidemiology favors their rational use and minimizes their side effects.

Primary objective. To describe the prevalence of early- and late-onset sepsis with microorganism isolation and their clinical characteristics.

Population and method. Retrospective, cross-sectional study conducted between 01-01-2013 and 12-31-2017 in a public maternity center of Argentina in all hospitalized newborn infants with a diagnosis of early- and late-onset sepsis with microorganism isolation, and those re-admitted in their first month of life.

Results. A total of 3322 newborn infants were admitted; 1296 were assessed for suspected early-onset sepsis; 25 had a positive culture (1.9%; rate: 0.86‰). Of these, 52% were born before 33 weeks of gestation. Microorganisms: *Escherichia coli* 5, *Listeria monocytogenes* 4, *Streptococcus agalactiae* (SGB) 3, *Streptococcus pneumoniae* 3. Also, 68% of late-onset sepsis cases (rate: 8.73‰) occurred in infants born before 33 weeks of gestation. Hospital-acquired microorganisms: coagulase-negative *Staphylococcus* 115, *Staphylococcus aureus* 47, *Escherichia coli* 30, *Candida spp.* 16, *Enterococcus faecalis* 13, *Klebsiella pneumoniae* 11, and *Streptococcus agalactiae* 10. In re-admissions: *E. coli* 11, *S. aureus* 12, SGB 3, and *Haemophilus influenzae* 3.

Conclusions. During the study period, the frequency of early-onset sepsis was similar to international reports, with a predominance of *E. coli* and *L. monocytogenes*. The rate of late-onset sepsis showed a downward trend in the analyzed years, with a predominance of Gram-positive cocci.

Key words: early-onset neonatal sepsis; late-onset neonatal sepsis; epidemiology.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02779.eng>

To cite: Ortiz de Zárate M, Sáenz C, Cimbaro Canella R, Díaz M, et al. Prevalence of microbiologically confirmed neonatal sepsis at a maternity center in the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202779.

^a Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Marcela Ortiz de Zárate: mlortizdezarate@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-17-2022

Accepted: 11-9-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial - Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Although neonatal survival has improved in recent years, sepsis remains one of the leading causes of morbidity and mortality among newborn infants (NBIs). The clinical manifestations of infection include a broad range of diseases (sepsis, bacteremia, pneumonia, meningitis, urinary tract infection, etc.). The microorganisms involved vary depending on the type of patient, type of facility, region, and study period.

Even so, the Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (Consenso de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología, SIBEN) states that “neonatal sepsis is often assumed, but very few NBIs actually suffer from it (less than 25–30% of suspected cases)”.¹

When selecting an empirical antibiotic therapy, it is suggested that it should be adapted to the local epidemiology; however, few studies have been published in our region in the past few years.^{2,3}

Another important aspect to take into account is the limited variety of antibiotics assessed and available in neonatology. Their rational use prevents harmful effects in the short and long term (selection of resistant strains, predisposition to fungal infections, necrotizing enteritis) and allows the selection of a spectrum dosage that is safe but limited to the prevalent flora in each facility and, obviously, an early discontinuation in the absence of diagnostic confirmation.

Early-onset neonatal sepsis (EONS) is defined as sepsis with symptoms beginning in the first 72 hours of life, whereas late-onset neonatal sepsis (LONS) is defined as that occurring after the 4th day of life and during hospitalization, mainly in very low birth weight preterm infants.⁴ LONS is also caused by microorganisms found primarily in the hospital setting (hospital-acquired LONS [HALONS]) or in the community, in patients re-admitted after discharge (community-acquired LONS [CALONS]).^{1,5}

The prevalence of EONS is very low (1‰ of live births) with a prevalence of Gram-negative bacilli (GNB) and *Streptococcus agalactiae* (SGB). The occurrence of SGB has been decreasing since the implementation of intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP). Such prevalence is strongly influenced by gestational age (GA) and birth weight.^{1,2,5–7}

LONS affects between 0.6% and 14.2% of hospitalized NBIs.¹ The etiologic agents vary between hospital-acquired (staphylococci) and community-acquired flora.

Primary objective

To describe the prevalence of early- and late-onset sepsis with microorganism isolation and to describe their clinical characteristics in a public maternity center of Argentina.

Secondary objective

To describe the microorganisms involved in the occurrence of early- and late-onset neonatal sepsis.

POPULATION AND METHOD

This was a cross-sectional study carried out at Hospital Materno Infantil Ramón Sardá (HMIRS), a tertiary care teaching hospital associated with Universidad de Buenos Aires, level 3B, between 01-01-2013 and 12-31-2017, where 28 965 infants were born, with an estimated overall prevalence of neonatal sepsis of 11.15‰.⁸

All NBIs diagnosed with suspected hospital-acquired early-onset or late-onset neonatal sepsis and re-admissions up to 30 days of life admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU), which has 26 beds, were included in this study. Clinical and laboratory data were collected from medical records. Bacteriological data were taken from microbiological records.

The statistical analysis of data was performed with the R Studio software, version 4.0.3. The variables and rates were expressed as absolute and relative values (prevalence rate = early- or late-onset neonatal sepsis per 1000 live births in the study period) and the χ^2 test was done to express the OR and its 95% confidence interval (CI); a p value < 0.05 was considered significant. The study was approved by the maternity center's Ethics and Research Committee.

Procedures

Once an early-onset infection is suspected, 2 blood culture (BC) samples were collected. With suggestive clinical manifestations or microorganism isolation in blood, cerebrospinal fluid (CSF) was cultured by inoculating the sample in thioglycollate broth, blood agar, chocolate agar, and Gram staining was performed. When LONS was suspected, 2 samples for BC, urine culture, CSF culture, cytological and physicochemical analysis and, eventually, aspiration puncture of abscessed lesions were collected. Any BC with growth of BGN or yeasts in 1 or more flasks was considered positive. For Gram-positive species, usually skin saprophytes, those isolates with

equal growth in 2 or more flasks were ranked; the patient was considered to be infected if they had clinical and/or laboratory data compatible with an infectious process. Urine cultures were obtained via aseptic technique, by suprapubic puncture (SPP) or bladder catheterization. In the samples collected by SPP, any growth of BGN or yeast count and $> 10^3$ CFU/mL of Gram-positive cocci (GPC) was considered positive. In the samples collected by bladder catheterization, a count $> 10^4$ CFU/mL, with growth of a single species, was considered positive. BCs were incubated for 5 days using the Bact-Alert automated system (Biomérieux, France). Positive flasks were sub-cultured on blood agar and chocolate agar, and Gram staining was performed.

RESULTS

Early-onset neonatal sepsis

Out of a total of 28 965 NBIs in the 2013–2017 period, 3322 were admitted to the NICU. A total of 1296 NBIs (39%) required assessment due to suspected EONS; diagnosis was confirmed in 25 by microorganism isolation (rate of EONS: 0.86‰).

Bacteriologically confirmed cases showed the following distribution by gestational age:

13 episodes in preterm infants with less than 33 weeks of gestation, 5 in preterm infants with 33–37 weeks of gestation, and 7 in term NBIs. Male sex predominated (76%).

The prevalence of the main microorganisms was *E. Coli* 0.17‰ (all NBIs with a birth weight of less than 1500 g), *Listeria monocytogenes* 0.13‰ (varied distribution of birth weight), and SGB and *Streptococcus pneumoniae* 0.1‰, respectively (all in term NBIs).

The annual rates and distribution by gestational age group, by birth weight, and by microorganism are shown in *Tables 1, 2, 3, and 4*, respectively.

CSF was collected in 18 of 25 patients (72%) and central nervous system involvement was ruled out.

Late-onset neonatal sepsis (LONS)

In the 5-year period, 738 NBIs required assessment for suspected LONS, and microbiological diagnosis was confirmed in 253 (overall LONS rate: 8.73‰) (*Table 1*). Of these, 32 cases were infants who were re-admitted to the NICU, following their rooming-in hospitalization at birth, and were therefore considered as having community-acquired sepsis.

TABLE 1. Annual rates of early- and late-onset neonatal sepsis with microorganism isolation. Years 2013-2017

Year	LBs	Early-onset sepsis (n)	Rate ‰ (95% CI)	Late-onset sepsis (n)	Rate ‰ (95% CI)
2013	6275	3	0.48‰ (0.00–1.02)	65	10.36‰ (7.85–12.86)
2014	5908	4	0.68‰ (0.01–1.34)	51	8.63‰ (6.27–10.99)
2015	5599	10	1.79‰ (0.68–2.89)	53	9.47‰ (6.93–12.00)
2016	5368	5	0.93‰ (0.12–1.75)	47	8.76‰ (6.26–11.25)
2017	5815	3	0.52‰ (0.00–1.10)	37	6.36‰ (4.32–8.41)
Overall	28 965	25	0.86‰ (0.52–1.20)	253	6.36‰ (4.32–8.41)

LBs: live births.

TABLE 2. Rate of neonatal sepsis specific for each gestational age group (22 to 42 weeks)

Gestational age	N	Early-onset sepsis n (‰)	OR (95% CI)	Late-onset sepsis n (‰)	OR (95% CI)	Community-acquired late onset sepsis n (‰)	OR (95% CI)
> 37 w	23 981	7 (0.29)	1	18 (0.75)	1	20 (0.83)	1
33–37 w	4164	5 (1.20)	4.12 (1.31–12.98)*	33 (7.93)	10.57 (5.95–18.79)**	9 (2.16)	2.59 (1.18–5.70)*
< 33 w	806	13 (16.13)	55.39 (21.76–135.97)**	170 (210.92)	281.00 (172.00–459.08)**	3 (3.72)	4.46 (1.32–15.05)*

w: weeks.

* $p = 0.01$.

** $p < 0.001$.

TABLE 3. Rate of neonatal sepsis specific for each birth weight group (N = 25 476)

Birth weight group	N	Early-onset sepsis n (%)	OR (95% CI)	Late-onset sepsis n (%)	OR (95% CI)	Community-acquired late-onset sepsis n (%)	OR (95% CI)
>2500 g	22862	11 (0.48)	1	22 (0.96)	1	26 (1.14)	1
1500-2499 g	2080	2 (0.96)	2.00 (0.44-9.02)***	42 (20.19)	21.98 (12.79-36.02)**	6 (2.88)	2.54 (1.04-6.17)*
1000-1499 g	311	5 (16.08)	33.91 (10.56-96.79)**	65 (209.00)	273.32 (167.65-458.93)**	-	-
<1000 g	223	7 (31.39)	67.21 (24.33-175.84)**	92 (729.56)	725.17 (444.06-1197.11)**	-	-

* $p = 0.03$ ** $p < 0.001$.*** $p = 0.36$.

Hospital-acquired late-onset neonatal sepsis (HALONS)

Of the total number of NBIs admitted to the NICU at birth, who remained hospitalized and had suspected LONS, a microorganism was isolated in 221 (30%) (HALONS rate: 7.63‰). Sixty-eight

percent (68%) occurred in NBIs born before 33 weeks of gestation and 28.84%, in NBIs with a birth weight of less than 1500 g. The annual rates and distribution by gestational age group, by birth weight, and by microorganism are shown in *Tables 1, 2, 3, and 4*, respectively.

Table 4. Distribution of absolute values and isolated microorganisms and specific sepsis rates between 2013 and 2017 (N = 28 965)

Microorganisms	N	Rate (‰)
Early-onset neonatal sepsis		
<i>Escherichia coli</i>	5	0.173
<i>Listeria monocytogenes</i>	4	0.138
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	0.104
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	0.104
Coagulase-negative <i>staphylococcus</i>	2	0.069
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0.069
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0.069
<i>Corynebacterium spp.</i>	2	0.069
<i>Streptococcus viridans</i>	1	0.035
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0.035
Late-onset neonatal sepsis		
Coagulase-negative <i>staphylococcus</i>	115	3.970
<i>Staphylococcus aureus</i>	48 (13)	1.657
<i>Escherichia coli</i>	30 (11)	1.036
<i>Candida spp.</i>	16	0.552
<i>Enterococcus faecalis</i>	13 (1)	0.449
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (1)	0.380
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10 (3)	0.345
<i>Enterobacter cloacae</i>	8	0.276
<i>Proteus mirabilis</i>	5	0.173
<i>Haemophilus influenzae</i>	4 (2)	0.138
<i>Polimicrobiana</i>	3 (1)	0.104
<i>Acinetobacter spp.</i>	2	0.069
<i>Citrobacter freundii</i>	2	0.069
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0.069
<i>Serratia marcescens</i>	2	0.069
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1	0.035
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0.035

Note: The number of microorganism isolations in children with community-acquired late-onset sepsis is indicated between brackets.

TABLE 5. Distribution of clinical diagnosis based on microbiologically-confirmed neonatal sepsis

Diagnosis	Late-onset neonatal sepsis n: 221	Community-acquired late-onset neonatal sepsis n: 32
Bacteremia	144 (65%)	10 (32%)
UTI	26 (12%)	11 (34%)
Meningitis	8 (4%)	1 (3%)
Pneumonia	5 (2%)	2 (6%)
NEC	23 (10%)	0 (0%)
Skin and soft tissue	12 (5%)	8 (25%)
Endocarditis	2 (1%)	0 (0%)
Osteomyelitis	1 (0%)	0 (0%)
Total	221	32

UTI: urinary tract infections; NEC: necrotizing enterocolitis.

More than 1 infectious episode during hospitalization was observed in 60 NBIs.

A total of 193 NBIs (87%) had a positive BC, with or without an evident source. In the remaining 13%, microorganisms were isolated in other usually sterile sites, but with negative BCs. The distribution was as follows: bacteremia without apparent source 65%, urinary tract infections 12% (half with accompanying bacteremia), meningitis 4% (2/8 with negative BCs), pneumonia-bacteremia 2%, necrotizing enteritis 10% (21/23 with positive BCs and 2 with isolation in peritoneal fluid), skin infections 5% (5/12 with positive BCs), 1 case of osteomyelitis and 2 cases of endocarditis (Table 5).

Of the 221 cases of HALONS, CSF was collected in 65%; meningitis was confirmed in 5.6% of those assessed (4% of hospital-acquired sepsis), which corresponded to 0.28‰ of live births. In 2 of these cases, a microorganism was isolated only in CSF: *E. coli* and *Enterococcus faecalis*.

Among the HALONS-producing microorganisms, staphylococci prevailed: 115 coagulase-negative *Staphylococcus* (CoNS) and 47 *S. aureus* (SA), followed by *E. coli* in 30 patients. *Candida spp.* was isolated in 16 cases; *E. faecalis*, in 13; *Klebsiella pneumoniae*, in 11; and SGB, only in 10 (Table 4).

Community-acquired late-onset neonatal sepsis (CALONS)

Thirty-two (32) children were re-admitted after discharge due to suspected LONS in their first month of life. Table 4 describes the microorganisms and Table 5 shows the forms of clinical presentation.

The most common producing-microorganisms included *E. coli* (11) and *S. aureus* (12), followed by SGB (3) and *Haemophilus influenzae* (3).

The LONS rate for SGB in that period was 0.34‰ (hospital- and community-acquired).

DISCUSSION

Neonatal sepsis is responsible for prolonging the length of hospital stay, increasing mortality, and causing neurodevelopmental disorders, as well as increasing exposure to broad-spectrum antibiotics and their subsequent adverse effects.^{1,9,10}

The distribution of etiological agents varies in each facility and across different regions of the same country due to demographic factors, bacterial colonization of the mother-child dyad, invasive procedures associated with health care, and policies adopted in the use of antibiotics.

The population seen in our facility accounts for one-third of the population born in public hospitals in the City of Buenos Aires. According to a 2018 report, the incidence of neonatal sepsis in these patients was 19% in those with a birth weight of less than 1500 g and 1% in those with a higher birth weight.¹¹

In this study, we describe a downward trend in LONS, which may be due to the different health care policies that were adapted during that period, from the consolidation of teamwork between neonatologists and infectious disease specialists for the limited and rational use of antibiotics, to the continuous monitoring of a nurse specialized in infection control, the education and implementation of measures, such as hand-washing, hygiene, and preservation of the patient unit, isolation measures, etc. However, it is worth

noting that this study describes a reality from before the COVID-19 pandemic and that a new prospective, multicenter study would allow to corroborate current trends.

This was not the case with the rate of EONS (more than two-thirds of cases occurred in preterm infants), which varied over the years. However, there was a decrease in SGB in this period, as described after the introduction of IAP in other case series.

Historically, in our hospital, Sarubbi et al., have reported a prevalence of overall neonatal sepsis with microorganism isolation in 1994 of 8‰ of live births¹² and then, they published the incidence of neonatal bacteremia limited to SGB between 1985 and 1997, a rate of EONS and LONS of 0.8‰ and 0.11‰ of live births, respectively.¹³

Currently, we have observed that EONS due to SGB have fallen to 0.1‰. The prevalence of LONS due to SGB, however, rose to 0.34‰ of live births, which may be related to the greater survival among hospitalized NBIs.

Recently, Poppuolo has updated the 2015 USA frequency of EONS and LONS due to SGB to 0.23‰ and 0.31‰, respectively.¹⁴

Stoll, in their article on the burden of SGB and *E. coli* in early-onset sepsis in almost 400 000 live births between 2006 and 2009 in the USA (389 with EONS), reported an EONS rate of 0.98‰, with a marked decrease in early-onset infections mainly at the expense of SGB (0.41‰) and *E. coli* (0.28‰). Seventy-three percent (73%) of the infants with SGB were born at term and 81% of those with EONS due to *E. coli* were born preterm. In our hospital, we found a lower prevalence of SGB and *E. coli* (0.10‰ and 0.17‰, respectively), which is consistent with the gestational ages described; however, in our population, *L. monocytogenes* (0.13‰) has become relevant as the second most prevalent microorganism, together with *S. pneumoniae* (0.10‰), a microorganism that, according to the bibliography, is usually found in late-onset infections.^{15,16}

Two bacteremias due to CoNS, occurring in the first 72 hours of life, were considered associated with health care interventions in extremely preterm infants with early-onset infection.

As in other series,¹⁻³ 67% of HALONS-producing microorganisms corresponded to *Staphylococcus*; however, 1/3 was *S. aureus*, a concerning event related to the outbreaks that occurred in that period.

In relation to gestational age, Dong reported an incidence of LONS inversely proportional to birth weight and GA: they reported that 36.3% of NBIs born before 28 weeks of gestation have at least 1 episode of LONS, compared to 29.6%, 17.5%, and 16.5% with a GA of 29–32 weeks, 33–36 weeks, and term NBIs.³ Consistent with our population, 70% of late-onset infections occurred in infants born before 33 weeks of gestation; 17% and 15%, in those born after 33 and 37 weeks of gestation, respectively.

It is worth noting that a high percentage of patients had a lumbar puncture and there was a low prevalence of meningitis, probably influenced by the performance of the procedure after the initiation of antibiotics. However, microorganism isolation in 25% of the cases of positive CSF culture, despite the absence of isolation in the BC, denotes the need for the procedure.

Finally, in the sub-group of patients re-admitted in their first month of life due to an infectious process, with a predominance of bacteremia, urinary tract infections, and skin infections, it is not surprising that *S. aureus* and *E. coli* are the most common microorganisms, which should keep us alert when selecting the antibiotic therapy to be used.

CONCLUSIONS

The frequency of EONS in the study period was similar to that reported in the international bibliography and to our own historical data, although with a significant decrease in the presence of SGB and of *L. monocytogenes* as the second most frequent isolated microorganism. ■

REFERENCES

1. Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, et al. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *Neoreviews*. 2020; 21(8):e505-34.
2. Berberian G, Brizuela M, Rosanova MT, Travaglianti M, et al. Infecciones por bacilos Gramnegativos multirresistentes en neonatología. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117(1):6-11.
3. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100:F257-63.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment: NICE guideline [NG195]. Royal College of Obstetrician and Gynaecologists; 2021. [Accessed on: September 13th, 2022]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>
5. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Neonatal Early-Onset Sepsis: Epidemiology and Risk Assessment. *Neoreviews*. 2015; 16(4):e221-30.
6. Stoll B, Hansen N, Sánchez P, Faix R, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics*. 2011; 127(5):817-26.

7. Weston E, Pondo T, Lewis M, Martell-Cleary P, et al. The Burden of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(11):937-41.
8. División Estadísticas, Sistema Informático Perinatal y Departamento Técnico. Estadísticas Sardá 2017: Comparación con años 2008 a 2016. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá.* 2018; 1(3):30-50.
9. Instituto Nacional de Epidemiología Dr. Juan H. Jara. Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA). Reporte anual de vigilancia de infecciones asociadas al cuidado de la salud 2019. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: ANLIS Dr. G. Malbrán; 2020. [Accessed on: August 7th, 2022]. Available at: <http://sgc.anlis.gob.ar/handle/123456789/1626>
10. Nizet V, Klein J. Bacterial sepsis and meningitis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, Remington J, Klein J. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.- Pages 217-71.
11. Címbaro Canella R. Informe del registro colaborativo de recién nacidos menores de 1500 gramos. Años 2008-2017. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá.* 2018; 2(3):112-28.
12. Sarubbi MA. Bacteriemias Neonatales Experiencia en la Maternidad Sardá Recomendaciones para su manejo. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá.* 1995; 14(1):37-44.
13. Sarubbi MA, Dinerstein N, Paganini, H, Botto, L. Bacteriemias neonatales por estreptococo β hemolítico del grupo B: trece años de experiencia. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá.* 2000; 19(2):52-9.
14. Puopolo K, Lynfield R, Cummings J. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics.* 2019; 144(2):e20191881.
15. Fernandez Rodriguez B, Rubio Mascaraque L, Ruiz Fraile L, Cuadrado Perez L, Kuder K. Streptococcus Pneumoniae: The Forgotten Microorganism in Neonatal Sepsis. *Fetal Pediatr Pathol.* 2015; 34(3):202-5.
16. Aldana-Valenzuela C, Rodríguez-López AM, Guillén-Blancas E. Fulminant early-onset neonatal sepsis due to *Streptococcus pneumoniae*: Case report and review of the literature. *Pediatr Rep.* 2019; 11(1):7953.

Rinovirus y metapneumovirus en pacientes con infección respiratoria aguda grave

Andrea S. Lerman^a, Laura F. Navarro Albarracín^a, Alejandra B. Figari^a, Valeria Macías Lainez^a, Osvaldo C. Uez^a

RESUMEN

Introducción. Los virus son los principales agentes etiológicos en las infecciones respiratorias agudas graves; un alto porcentaje queda sin diagnóstico viral.

Objetivo. Describir la frecuencia de rinovirus y metapneumovirus en pacientes pediátricos de una unidad centinela de Mar del Plata con infección respiratoria aguda grave y resultado negativo para virus clásicos por inmunofluorescencia y biología molecular.

Población y métodos. Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. Se evaluó la presencia de rinovirus y metapneumovirus por biología molecular en 163 casos negativos para panel respiratorio por técnicas de vigilancia referencial, durante todo el año 2015.

Resultados. Se detectó rinovirus en el 51,5 % de los casos, metapneumovirus en el 9,8 % y coinfección rinovirus-metapneumovirus en el 6,1 %. Fueron negativos para ambos virus el 32,5 %.

Conclusiones. La selección de muestras sin diagnóstico virológico permitió identificar rinovirus y metapneumovirus como agentes causales de infecciones respiratorias agudas graves pediátricas y su impacto en la morbilidad infantil y en nuestro sistema sanitario.

Palabras clave: rinovirus; metapneumovirus; infecciones del sistema respiratorio; vigilancia epidemiológica; biología molecular.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02605>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02605.eng>

Cómo citar: Lerman AS, Navarro Albarracín LF, Figari AB, Macías Lainez, Uez OC. Rinovirus y metapneumovirus en pacientes con infección respiratoria aguda grave. Arch Argent Pediatr 2023;121(3):e202202605.

^a Servicio de Virología, Instituto Nacional de Epidemiología (INE) Dr. Juan H. Jara, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, Mar del Plata, Argentina.

Correspondencia para Andrea S. Lerman: lermanandreas@gmail.com

Financiamiento: este trabajo fue financiado con parte del presupuesto anual que se asigna al laboratorio del instituto.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 14-2-2022

Aceptado: 2-7-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) son la principal causa de consulta e internación en pediatría.¹ Los virus son los agentes etiológicos más frecuentes; en Argentina, por protocolo de vigilancia epidemiológica, se estudian por inmunofluorescencia (IF) los virus sincicial respiratorio (VSR), influenza A y B (FluA, FluB), parainfluenza (PI) y adenovirus (ADV); con métodos moleculares se confirma el resultado de influenza.²

Cada año, la Unidad Centinela para la Vigilancia de las IRAG (UC-IRAG) del Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil (HIEMI) de Mar del Plata notifica cientos de casos, pero un importante porcentaje queda sin diagnóstico virológico. La indicación de antibióticos en estos pacientes suele ser común, lo cual impacta en la resistencia bacteriana y en los costos.

En los últimos años, rinovirus (RV) y metapneumovirus (MPV) se han reportado cada vez más como agentes causales de IRAG.³⁻⁵ Sin embargo, no están incluidos en el protocolo de vigilancia laboratorial,² por lo tanto, no conocemos su implicancia en la morbilidad de la población infantil de Mar del Plata.

OBJETIVO

Describir la frecuencia de RV y MPV en IRAG pediátrica sin comorbilidades y resultado negativo para virus clásicos por inmunofluorescencia y biología molecular.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el Instituto Nacional de Epidemiología Dr. Juan H. Jara, de Mar del Plata, desde 01 de enero y hasta el 31 de diciembre de 2015.

Población de estudio: menores de 16 años, hospitalizados, sin comorbilidades, seleccionados por la UC-IRAG de Mar del Plata por cumplir con la definición de caso de IRAG:² presencia de signos y síntomas como tos y/o taquipnea y/o sibilancias y/o dificultad respiratoria y/o signos positivos en auscultación con o sin síntomas sistémicos (fiebre, dolor de cabeza), y/o diagnóstico de neumonía, bronquiolitis, bronquitis o síndrome gripal y cultivos bacteriológicos negativos al ingreso.

Muestras biológicas: hisopados, aspirados nasofaríngeos o lavados bronquiales, según protocolos del Ministerio de Salud de la Nación y de la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{2,6}

Se incluyeron en el estudio las muestras negativas por IF para VSR, AD, FluA, FluB, y PI, y no detectables para FluA y FluB por biología molecular, según protocolo del laboratorio nacional de referencia, durante todo el año 2015.^{2,6,7}

Detección de RV: retrotranscripción (RT) seguida de la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real amplificando un fragmento de 207 pares de bases de la región 5' no codificante.⁸

Detección de MPV: RT-PCR punto final de una región de 248 pares de bases de la nucleocápside.⁹

Variables

Dependientes: detección de RV y MPV.

Independientes: a partir de la ficha clínico-epidemiológica vigente para UC de IRAG: signos y síntomas, edad, sexo, días de internación, complicaciones y uso de antibióticos.

Consideraciones éticas: este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HIEMI. No fue necesario un consentimiento informado por trabajar con muestras y datos recabados del sistema nacional de vigilancia, cuya notificación es obligatoria.

Análisis estadísticos: la frecuencia total de los RV y MPV se expresó como proporción. Se realizó un análisis univariado, bivariado y multivariado.

Se calcularon estadísticas descriptivas para variables demográficas y clínicas: para las variables continuas se calcularon medianas; para variables categóricas se calcularon frecuencias absolutas, proporciones y sus intervalos de confianza del 95 % (IC95%). Las asociaciones entre variables se realizaron mediante la prueba χ^2 o prueba exacta de Fisher, según corresponda. La asociación entre las variables y la infección por RV y MPV se estimó calculando la OR. Programas de soporte: Epi info 7 y EpiDat 4.1.

RESULTADOS

Durante el año 2015, el 30,3 % (n = 163) de las muestras respiratorias pediátricas recolectadas por la UC-IRAG del HIEMI de Mar del Plata fueron negativas para los virus estudiados según vigilancia IRAG. Estos pacientes no tenían comorbilidades.

De las 163 muestras estudiadas, 110 fueron positivas para RV, MPV o ambos; 84 (51,5 %; IC95 % 43,6-59,4) fueron positivas para RV; 16 (9,8 %; IC95 % 5,7-15,5), para MPV, y 10 (6,1 %;

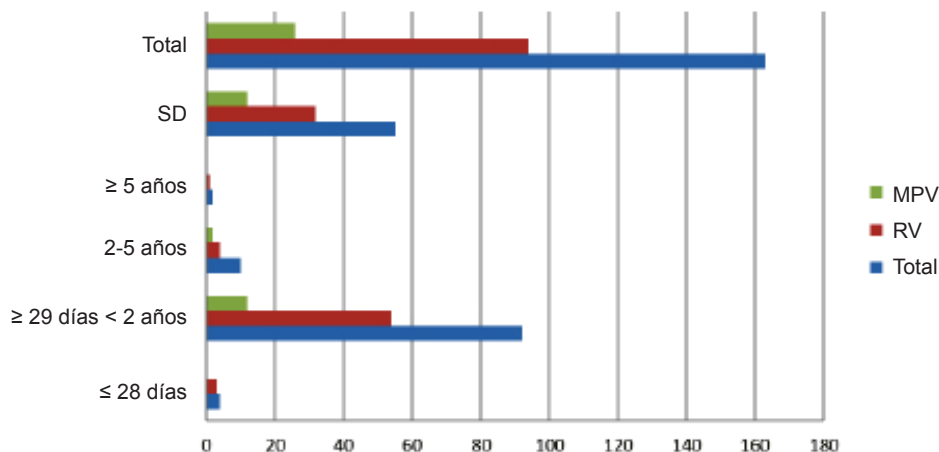
IC95 % 3,0-11,0) presentaron coinfección RV-MPV. Solo 53 resultaron negativas para RV y MPV.

La mediana de edad fue 6 meses (14 días a 6 años). Los más afectados fueron los menores de 2 años (Figura 1).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad al comparar los subgrupos de RV y MPV positivos y negativos ($p = 0,76$ y $0,51$ respectivamente).

La mediana de días de internación fue 4 (1 a 43 días).

FIGURA 1. Número de casos de rinovirus y metapneumovirus por grupo etario en la Unidad Centinela para la Vigilancia de las IRAG



SD: sin datos; RV: rinovirus; MPV: metapneumovirus; UC-IRAG: Unidad Centinela para la Vigilancia de las IRAG; IRAG: infección respiratoria aguda grave

Fuente: UC-IRAG HIEMI. Laboratorio de Virología. INE Dr. Juan H. Jara - ANLIS. Mar del Plata. Argentina. 2015.

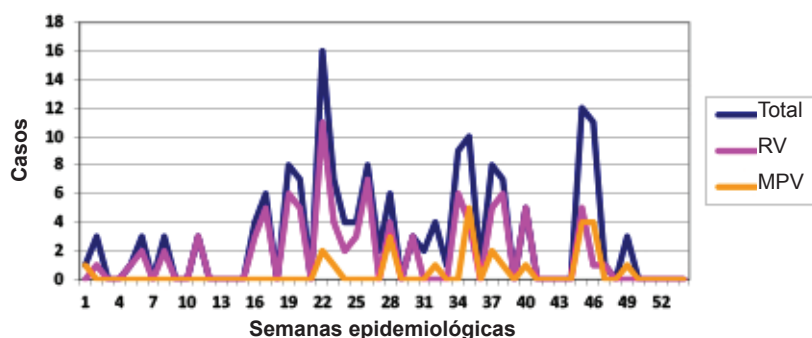
Se evaluó la presencia de fiebre, tos, tiraje, taquipnea, diarrea, dolor abdominal, insuficiencia respiratoria, rechazo de los alimentos, cianosis y vómitos. No se halló diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de estos síntomas y la detección de RV ($p > 0,05$). En cambio, los niños positivos para MPV mostraron asociación con presencia de tiraje, dolor abdominal e insuficiencia respiratoria ($p = 0,037$, $0,025$ y $0,017$ respectivamente). Aquellos niños coinfectados

con ambos virus tampoco mostraron asociación positiva con los síntomas evaluados ($p > 0,05$).

A excepción de un paciente con síndrome coqueluchoide e identificación de RV que falleció, la evolución de los pacientes infectados con RV y MPV fue buena.

La estacionalidad de RV y MPV en el período de nuestro estudio coincide con los picos de circulación de otros virus reportados por la UC-IRAG (Figura 2).

FIGURA 2. Estacionalidad de casos totales de rinovirus y metapneumovirus



RV: rinovirus; MPV: metapneumovirus

Fuente: Laboratorio de Virología. INE Dr. Juan H. Jara - ANLIS. Mar del Plata. Argentina. 2015.

El 15 % de los pacientes con RV o MPV recibieron antibióticos durante su internación.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, describimos la frecuencia de RV y MPV en pacientes pediátricos de una UC-IRAG, sin comorbilidades, con resultado negativo para gérmenes comunes y para el panel de virus respiratorios según protocolo de vigilancia epidemiológica de virus respiratorios. Este protocolo incluye el estudio de virus clásicos por inmunofluorescencia e influenza por biología molecular.^{1,2,6,7}

Anualmente, el 60-70 % de los casos de la UC-IRAG de Mar del Plata eran positivos para algún virus del protocolo de vigilancia. Al incorporar RV y MPV al protocolo de vigilancia virológica del Ministerio, el rendimiento mejoró al 91 %.

En los últimos años, RV y MPV se han reportado cada vez más como una de las principales causas de infección del tracto respiratorio inferior y requerimiento de internación.³⁻⁵

Algunos autores como Maffey AF y col., describen la presencia de RV en mayor proporción que influenza e incluso VSR.^{10,11} En la bibliografía consultada, según la población estudiada y el abordaje de laboratorio utilizado, la positividad viral varía entre el 17 % y el 44 % para RV, y entre el 1,5 % y el 10 % para MPV.^{5,8-14}

El porcentaje obtenido en nuestro estudio para RV fue mayor (51,5 %), mientras que para MPV fue similar (9,8 %). De haberse estudiado todos los pacientes de la UC-IRAG, estos valores podrían ser mayores, debido a coinfecciones con virus clásicos. En nuestro estudio, no quisimos analizar coinfecciones, ya que la presencia de otros virus dificultaría demostrar la asociación causal entre infección por RV y/o MPV e IRAG.

Aquí hallamos asociación estadísticamente significativa entre infección por MPV y la presencia de tiraje e insuficiencia respiratoria, e incluso una muerte asociada a RV sin otra causa aparente. Los pacientes coinfectados con RV y MPV no mostraron mayor gravedad clínica que los infectados por un único virus.

En concordancia con la definición de grupo de riesgo para las IRAG, los pacientes más afectados fueron aquellos menores de 2 años.¹

La estacionalidad de RV y MPV coincide con los picos de circulación de otros virus respiratorios, confirmando su aporte a la carga de enfermedad a las IRAG notificadas.

Otros autores también estudiaron RV y MPV en poblaciones infantiles sin patologías de base.^{3-5,12-14}

La detección de RV y MPV por biología molecular nos permitió documentar que en nuestra población pediátrica se asocian no solo con cuadros respiratorios leves, sino también con IRAG.

Este es el primer estudio en niños sanos, en el que, habiéndose descartado otros agentes infecciosos, se intenta demostrar el impacto de RV y MPV como agentes causales de IRAG en la UC de Mar del Plata.

CONCLUSIONES

La incorporación de RT-PCR nos permitió identificar RV en el 51,5 % de los casos, MPV en el 9,85 % y el 6,1 % de coinfección con ambos virus, en pacientes pediátricos sanos con IRAG, y resultado negativo para gérmenes comunes y para el panel virológico de vigilancia epidemiológica. ■

Agradecimientos

A la doctora Débora Marcone, al personal de la Unidad Centinela de Influenza y al personal del laboratorio del HIEMI de Mar del Plata involucrado en la selección de pacientes, toma y derivación de las muestras a nuestro instituto, especialmente a Marcela Cepeda, Andrea Ance y Liliana Merino.

REFERENCIAS

1. Argentina. Ministerio de Salud. Guía de vigilancia epidemiológica y recomendaciones para la prevención y diagnóstico de las infecciones respiratorias agudas en argentina. Actualización 2018. [Acceso: 5 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.entrenos.gov.ar/msalud/wp-content/uploads/2018/06/2018-07_guia-infecciones-respiratorias-agudas.pdf
2. Argentina. Ministerio de Salud, Cabrera A, Echenique H, Uez O, Kuznier G, et al. Manual para el fortalecimiento de la vigilancia de la enfermedad tipo influenza utilizando la estrategia de Unidades Centinelas de Infecciones Respiratorias Graves (IRAG). 2011. [Acceso: 5 de julio de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28489/2011-ARG-manual-fortalecimiento-IRAG.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. To KKW, Yip CCY, Yuen KY. Rhinovirus - From bench to bedside. *J Formos Med Assoc.* 2017; 116(7):496-504.
4. Esneau C, Duff AC, Bartlett NW. Understanding Rhinovirus Circulation and Impact on Illness. *Viruses.* 2022; 14(1):141.
5. Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, Madhi SA, et al. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health.* 2021; 9(1):e33-43.
6. World Health Organization Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. 2011. [Acceso: 1 de abril de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/>

- bitstream/handle/10665/44518/9789241548090_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Guía operativa para la vigilancia centinela de la Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG). Septiembre del 2014. [Acceso: mayo 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-cha-guia-operativa-vigilancia-centinela-irag.pdf>
8. Marcone DN, Videla C, Ricarte C, Carballal G, et al. Rhinovirus detection by real-time RT-PCR in children with acute respiratory infection in Buenos Aires, Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2012; 44(4):259-65.
9. Noyola DE, Alpuche-Solís AG, Herrera-Díaz A, Soria-Guerra RE, et al. Human metapneumovirus infections in Mexico: epidemiological and clinical characteristics. *J Med Microbiol.* 2005; 54(Pt 10):969-74.
10. Maffey AF, Venialgo CM, Barrero PR, Fuse VA, et al. Nuevos virus respiratorios en niños de 2 meses a 3 años con sibilancias recurrentes. *Arch Argent Pediatr.* 2008; 106(4):302-9.
11. Fine J, Bray-Aschenbrenner A, Williams H, Buchanan P, et al. The Resource Burden of Infections With Rhinovirus/Enterovirus, Influenza, and Respiratory Syncytial Virus in Children. *Clin Pediatr (Phila).* 2019; 58(2):177-84.
12. Marcone DN, Durand LO, Azziz-Baumgartner E, Vidaurreta S, et al. Incidence of viral respiratory infections in a prospective cohort of outpatient and hospitalized children aged ≤ 5 years and its associated cost in Buenos Aires, Argentina. *BMC Infect Dis.* 2015; 15:447.
13. Marcone DN, Ricarte C, Videla C, Ekstrom J, et al. Rinovirus. Frecuencia en niños con infección respiratoria aguda, no internados. *Medicina (B Aires).* 2012; 72(1):28-32.
14. Gregianini TS, Seadi CF, Menegolla I, Martins LG, et al. Human metapneumovirus in Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018; 51(1):30-8.



Rhinovirus and metapneumovirus in patients with severe acute respiratory infection

Andrea S. Lerman^a, Laura F. Navarro Albarracín^a, Alejandra B. Figari^a, Valeria Macías Lainez^a, Osvaldo C. Uez^a

ABSTRACT

Introduction. Viruses are the main etiologic agents involved in severe acute respiratory tract infections; a viral diagnosis is not established in a high percentage of cases.

Objective. To describe the frequency of rhinovirus and metapneumovirus in pediatric patients with severe acute respiratory infection and negative results for typical viruses by immunofluorescence and molecular biology at a sentinel unit of Mar del Plata.

Population and methods. This was a descriptive, cross-sectional study. The presence of rhinovirus and metapneumovirus was assessed by molecular biology in 163 cases negative for respiratory panel by referral surveillance techniques throughout 2015.

Results. Rhinovirus was detected in 51.5% of cases, metapneumovirus in 9.8%, and coinfection with rhinovirus and metapneumovirus in 6.1%. Results were negative for both viruses in 32.5%.

Conclusions. The selection of samples without a viral diagnosis allowed us to identify rhinovirus and metapneumovirus as causative agents of severe acute respiratory infections in children and assess their impact on child morbidity and mortality and on our health care system.

Key words: rhinovirus; metapneumovirus; respiratory tract infections; epidemiological surveillance; molecular biology.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02605>.eng

To cite: Lerman AS, Navarro Albarracín LF, Figari AB, Macías Lainez V, Uez OC. Rhinovirus and metapneumovirus in patients with severe acute respiratory infection. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202605.

^a Department of Virology, National Epidemiology Institute (Instituto Nacional de Epidemiología, INE) Dr. Juan H. Jara, National Administration of Health Institutes and Labs (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, Mar del Plata, Argentina.

Correspondence to Andrea S. Lerman: lermanandreas@gmail.com

Funding: Part of the annual budget assigned to the institutional laboratory was used to fund this study.

Conflict of interest: None.

Received: 2-14-2022

Accepted: 7-2-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Severe acute respiratory infections (SARI) are the main reason for consultation and hospitalization in pediatrics.¹ Viruses are the most frequent etiological agents; in Argentina, according to the epidemiological surveillance protocol, respiratory syncytial virus (RSV), influenza A and B (FluA, FluB), parainfluenza (PI), and adenovirus (ADV) are tested by immunofluorescence (IF); influenza results are confirmed by molecular methods.²

Every year, the Sentinel Unit for the Surveillance of SARI (SU-SARI) of Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil (HIEMI) of Mar del Plata reports hundreds of cases, but no viral diagnosis is made in a significant percentage of them. Antibiotic prescription in these patients is common, and it has an impact on bacterial resistance and costs.

In recent years, rhinovirus (RV) and metapneumovirus (MPV) have been increasingly reported as causative agents of SARI.³⁻⁵ However, they are not included in the laboratory surveillance protocol;² therefore, their implication in the morbidity and mortality of the pediatric population of Mar del Plata remains unknown.

OBJECTIVE

To describe the frequency of RV and MPV in pediatric patients with SARI, with no comorbidities, and with negative results for typical viruses by immunofluorescence and molecular biology.

POPULATION AND METHODS

A descriptive, cross-sectional study was conducted at the National Epidemiology Institute Dr. Juan H. Jara in Mar del Plata between January 1st and December 31st, 2015.

Study population: hospitalized children younger than 16 years, with no comorbidities, selected by the SU-SARI of Mar del Plata who met the definition of SARI case:² presence of signs and symptoms such as cough and/or tachypnea and/or wheezing and/or respiratory distress and/or positive signs on auscultation, with or without systemic symptoms (fever, headache) and/or diagnosis of pneumonia, bronchiolitis, bronchitis, or flu syndrome and negative bacteriological cultures on admission.

Biological samples: swabs, nasopharyngeal aspirates, or bronchoalveolar lavage, according to the protocols established by the National Ministry of Health and the World Health

Organization (WHO).^{2,6}

During 2015, samples with negative results for RSV, AD, FluA, FluB, and PI by IF, and undetectable results for FluA and FluB by molecular biology, according to the protocol established by the national reference laboratory, were included in the study.^{2,6,7}

RV detection: real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay by amplifying a 207 base pair fragment of the 5' non-coding region.⁸

MPV detection: endpoint RT-PCR of a 248 base pair region of the nucleocapsid.⁹

Variables

Dependent variables RV and MPV detection.

Independent variables obtained from the SU-SARI's clinical-epidemiological card: signs and symptoms, age, sex, length of stay (days), complications, and antibiotic use.

Ethical considerations: This study was approved by the Ethics and Research Committee of HIEMI. No informed consent was required because the samples and data were collected from the national surveillance system, whose reporting is mandatory.

Statistical analysis: The total frequency of RV and MPV was expressed as proportion. Univariate, bivariate, and multivariate analyses were performed.

Descriptive statistics were calculated for demographic and clinical variables: median values were estimated for continuous variables; absolute frequencies, proportions, and their 95% confidence intervals (CIs), for categorical variables. Associations between variables were established using the χ^2 test or Fisher's exact test, as applicable. The association between variables and RV and MPV infection was estimated by calculating the OR. Support software: Epi Info 7 and Epidat 4.1.

RESULTS

During 2015, 30.3% (n = 163) of pediatric respiratory samples collected by the HIEMI's SU-SARI from Mar del Plata were negative for viruses studied based on SARI surveillance. These patients had no comorbidities.

Over 163 samples studied, 110 were positive for RV, MPV or both; 84 (51.5%, 95% CI: 43.6–59.4) for RV; 16 (9.8%, 95% CI: 5.7–15.5) for MPV, and 10 (6.1%, 95% CI: 3.0–11.0) showed RV-MPV coinfection. Only 53 were negative for RV and MPV.

Patients' median age was 6 months (14 days to 6 years). Children younger than 2 years were the most affected (*Figure 1*).

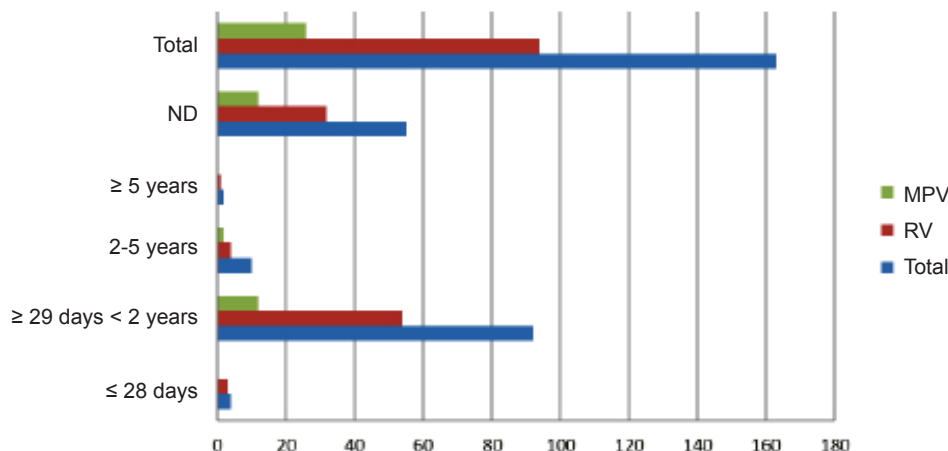
No statistically significant differences were found in terms of age when comparing the positive and negative subgroups of RV and MPV results

($p = 0.76$ and 0.51 , respectively).

The median length of stay was 4 days (1 to 43 days).

The presence of fever, cough, chest wall retraction, tachypnea, diarrhea, abdominal pain, respiratory failure, food refusal, cyanosis, and

FIGURE 1. Number of cases of rhinovirus and metapneumovirus by age group in the Sentinel Unit for SARI surveillance



ND: no data; RV: rhinovirus; MPV: metapneumovirus; SARI: severe acute respiratory infection.

Source: SU-SARI of HIEMI. Laboratory of Virology. INE Dr. Juan H. Jara - ANLIS. Mar del Plata. Argentina. 2015.

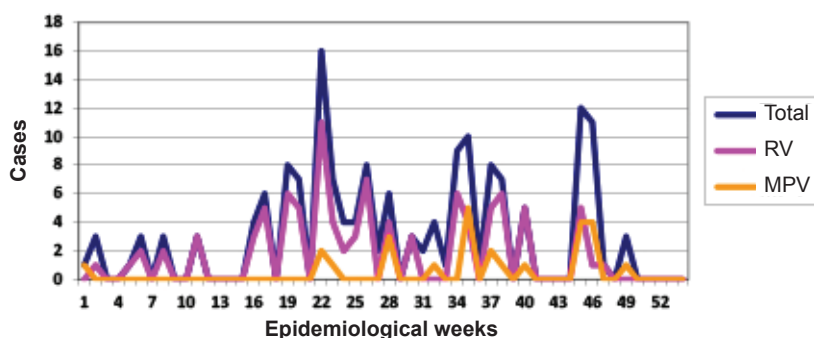
vomiting was assessed. No statistically significant differences were observed between the presence of these symptoms and RV detection ($p > 0.05$). However, children positive for MPV showed an association with the presence of chest wall retraction, abdominal pain, and respiratory failure ($p = 0.037$, 0.025 , and 0.017 respectively). No positive association with the symptoms assessed was observed either in children with coinfection ($p > 0.05$).

With the exception of a patient with pertussis-like syndrome and positive for RV who died, patients with RV and MPV infection were recovered.

The seasonality of RV and MPV in our study period coincides with the peaks of circulation of other viruses reported by the SU-SARI (*Figure 2*).

Antibiotics were administered to 15% of patients with RV or MPV, during hospitalization.

FIGURE 2. Seasonality of total rhinovirus and metapneumovirus cases



RV: rhinovirus; MPV: metapneumovirus.

Source: Laboratory of Virology. INE Dr. Juan H. Jara - ANLIS. Mar del Plata. Argentina. 2015.

DISCUSSION

Our study describes the frequency of RV and MPV in pediatric patients with no comorbidities and negative results for common microorganisms and respiratory virus panel performed according to the epidemiological surveillance protocol for respiratory viruses, observed at a SU-SARI. This protocol includes the study of usual viruses by IF and influenza by molecular biology.^{1,2,6,7}

Annually, 60-70% of cases observed by the SU-SARI of Mar del Plata were positive for at least one of the viruses included in the surveillance protocol. By incorporating RV and MPV into the Ministry's viral surveillance protocol, the result yielded an improvement to 91%.

In recent years, RV and MPV have been increasingly reported as the leading cause of lower respiratory tract infection and hospitalization.³⁻⁵

Some authors, such as Maffey AF et al., have described the presence of RV in a higher proportion than influenza and even RSV.^{10,11} According to the bibliography, depending on the studied population and the laboratory approach implemented, viruses positivity ranges varies between 17% and 44% for RV and 1.5% and 10% for MPV.^{5,8-14}

In our study, the percentage observed was higher for RV (51.5%), but similar for MPV (9.8%). If all SU-SARI patients were included, these values could have been higher, due to coinfections with usual viruses. We decided do not analyze the possibility of coinfections because of other viruses presence would make it difficult to demonstrate the causative association of RV and/or MPV infection with SARI.

In this study we found a statistically significant association among MPV infection and the presence of chest wall retraction and respiratory failure. We also reported a death associated with RV with no other apparent cause. Patients with RV-MPV coinfection did not show worse clinical severity than those infected with a single virus.

According to the definition of risk group for SARI, most commonly affected patients were those under 2 years old.¹

Seasonality of RV and MPV coincides with the peaks of other respiratory viruses circulation, confirming their contribution to the burden of disease in notified SARI.

Other authors have also studied RV and MPV in pediatric populations without underlying conditions.^{3-5,12-14}

The detection of RV and MPV by molecular biology allowed us to confirm that, in our pediatric population, they are associated not only with mild respiratory symptoms, but also with SARI.

This is the first study conducted in healthy children which, having ruled out other infectious agents, attempted to demonstrate the impact of RV and MPV as causative agents of SARI in the SU of Mar del Plata.

CONCLUSIONS

The introduction of RT-PCR allowed us to identify RV in 51.5% of cases, MPV in 9.85% of cases, and RV-MPV coinfection in 6.1 % of cases in healthy pediatric patients with SARI who had negative results for common microorganisms and respiratory viruses included in the epidemiological surveillance panel. ■

Acknowledgments

The authors would like to thank Débora Marcone, M.D., the staff of the Influenza Sentinel Unit, and the staff of the HIEMI laboratory of Mar del Plata involved in selecting the patients, collecting the samples, and sending them to our center, especially Marcela Cepeda, Andrea Ance, and Liliana Merino.

REFERENCES

1. Argentina. Ministerio de Salud. Guía de vigilancia epidemiológica y recomendaciones para la prevención y diagnóstico de las infecciones respiratorias agudas en argentina. Actualización 2018. [Accessed on: July 5th, 2022]. Available at: https://www.entreros.gov.ar/msalud/wp-content/uploads/2018/06/2018-07_guia-infecciones-respiratorias-agudas.pdf
2. Argentina. Ministerio de Salud, Cabrera A, Echenique H, Uez O, Kuznier G, et al. Manual para el fortalecimiento de la vigilancia de la enfermedad tipo influenza utilizando la estrategia de Unidades Centinelas de Infecciones Respiratorias Graves (IRAG). 2011. [Accessed on: July 5th, 2022]. Available at: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28489/2011-ARG-manual-fortalecimiento-IRAG.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. To KKW, Yip CCY, Yuen KY. Rhinovirus - From bench to bedside. *J Formos Med Assoc.* 2017; 116(7):496-504.
4. Esneau C, Duff AC, Bartlett NW. Understanding Rhinovirus Circulation and Impact on Illness. *Viruses.* 2022; 14(1):141.
5. Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, Madhi SA, et al. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health.* 2021; 9(1):e33-43.
6. World Health Organization Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. 2011. [Accessed on: April 1st, 2019]. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44518/9789241548090_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Guía operativa para la vigilancia

- centinela de la Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG). Septiembre del 2014. [Accessed on: May 2022]. Available at: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-cha-guia-operativa-vigilancia-centinela-irag.pdf>
8. Marcone DN, Videla C, Ricarte C, Carballal G, et al. Rhinovirus detection by real-time RT-PCR in children with acute respiratory infection in Buenos Aires, Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2012; 44(4):259-65.
 9. Noyola DE, Alpuche-Solís AG, Herrera-Díaz A, Soria-Guerra RE, et al. Human metapneumovirus infections in Mexico: epidemiological and clinical characteristics. *J Med Microbiol*. 2005; 54(Pt 10):969-74.
 10. Maffey AF, Venialgo CM, Barrero PR, Fuse VA, et al. Nuevos virus respiratorios en niños de 2 meses a 3 años con sibilancias recurrentes. *Arch Argent Pediatr*. 2008; 106(4):302-9.
 11. Fine J, Bray-Aschenbrenner A, Williams H, Buchanan P, et al. The Resource Burden of Infections With Rhinovirus/Enterovirus, Influenza, and Respiratory Syncytial Virus in Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019; 58(2):177-84.
 12. Marcone DN, Durand LO, Azziz-Baumgartner E, Vidaurreta S, et al. Incidence of viral respiratory infections in a prospective cohort of outpatient and hospitalized children aged ≤5 years and its associated cost in Buenos Aires, Argentina. *BMC Infect Dis*. 2015; 15:447.
 13. Marcone DN, Ricarte C, Videla C, Ekstrom J, et al. Rinovirus. Frecuencia en niños con infección respiratoria aguda, no internados. *Medicina (B Aires)*. 2012; 72(1):28-32.
 14. Gregianini TS, Seadi CF, Menegolla I, Martins LG, et al. Human metapneumovirus in Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018; 51(1):30-8.



Dermatitis atópica en niños y adolescentes asistidos en un hospital general de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carolina Antonietti^a , María V. Angles^b , Ana Giachetti^c , María S. Díaz^c , Dina Gloser^d ,
Estefanía Juskiewicz^a , Mercedes Parrales Villacreses^a , Luis Mazzuocolo^{b,e} , Claudio Parisi^{a,d}

RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel de alta prevalencia en pediatría, de acuerdo a estudios internacionales. Existe escasa información sobre las características epidemiológicas en la población pediátrica Argentina.

El objetivo fue describir la prevalencia y características clínicas de la DA en una población de niños argentinos atendidos en el servicio de pediatría de un hospital general.

Estudio observacional, de corte transversal. Se incluyeron 500 pacientes al azar, media de edad de 10 años (DE 5), el 50 % (250) de sexo femenino, de los cuales 24 presentaron DA. La prevalencia global fue del 5 % (IC95 % 3-7) y 3/24 fueron formas graves. La comorbilidad atópica más frecuente fue asma.

La DA es una enfermedad con una prevalencia en nuestra población similar a la de otros países. Nuestro estudio aporta nuevos datos acerca de las características epidemiológicas de la dermatitis atópica en nuestra región.

Palabras clave: eccema; epidemiología; dermatitis atópica; comorbilidad; niño.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02639>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02639.eng>

Cómo citar: Antonietti C, Angles MV, Giachetti A, Díaz MS, et al. Dermatitis atópica en niños y adolescentes asistidos en un hospital general de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Arch Argent Pediatr 2023;121(3):e202202639.

^a Sección de Alergia Pediátrica; ^b Servicio de Dermatología Infantojuvenil; ^c Servicio de Dermatología Infantil; ^d Sección de Alergia; ^e Servicio de Dermatología; Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Carolina Antonietti: carolina.a.antonietti@gmail.com

Financiamiento: se recibió apoyo financiero de Sanofi Genzyme para la realización del estudio.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 9-3-2022

Aceptado: 5-7-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel,¹ con una alta frecuencia reportada en niños. Es considerada un problema de salud pública mundial debido a su creciente prevalencia, el impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, y los altos costos financieros para las familias y los sistemas de salud.^{2,3}

En los estudios ISAAC (*The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) del 2009 y del 2012, Sudamérica emergió como una región de alta prevalencia, con un porcentaje de DA mayor al 15 % en niños de entre 6 y 7 años de edad. Existen escasos datos sobre la prevalencia de la DA en nuestro país,⁴ por lo que nos propusimos describir la prevalencia de esta enfermedad en una población de niños de un hospital general.

OBJETIVOS

Describir la prevalencia global de dermatitis atópica y las características clínicas de la población en estudio.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, de corte transversal, entre el 1 de enero del 2019 y el 1 de enero del 2020, de pacientes pediátricos, afiliados al programa de cuidados médicos del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina (PMHI). La población pediátrica de este sistema de cobertura médica es de aproximadamente 20 000 afiliados que pertenecen a una clase social de ingresos medios y son, en su mayoría, habitantes de las zonas urbanas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el conurbano bonaerense. Toda la atención médica de los afiliados está registrada en forma centralizada en un repositorio de datos informatizado, que incluye una historia clínica electrónica (HCE).

Se incluyeron pacientes menores de 19 años de edad, afiliados activos al PMHI, entre el 01/01/19 y el 01/01/20 que se mantuvieron bajo seguimiento durante al menos 6 meses. Se consideró caso de DA a todo paciente que presentase diagnóstico de dicha patología según criterios de Hanifin y Rajka Hanifin.⁵ Se definió como DA grave la presencia de al menos uno de los siguientes: más de una consulta al mes con dermatología pediátrica y/o infantojuvenil y/o alergia por cuadro de DA; y/o utilización de los siguientes tratamientos: ciclosporina, metotrexate, psoraleno, fototerapia o meprednisona vía oral, en contexto y como

tratamiento del cuadro de DA, y/o internación para el tratamiento de la dermatitis atópica.

Los registros médicos de los pacientes seleccionados al azar fueron revisados por especialistas en alergia y dermatología. Para describir las características y la prevalencia de la DA durante el periodo de estudio, para una frecuencia esperada del 6 %, ⁶ con una hemiamplitud del 0-4 % y con una confianza de 95 %, se requirió la evaluación de 500 historias clínicas. La estimación del tamaño muestral se realizó utilizando el *software* Power and Precision. Se realizó un muestreo aleatorio de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y se calculó la prevalencia durante el periodo descrito utilizando como denominador el número total de historias clínicas evaluadas. La prevalencia se presenta como proporción y sus intervalos de confianza, respectivamente.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución y llevado a cabo en total acuerdo con la Declaración de Helsinki y las normas de Buenas Prácticas Clínicas Locales (ley 3301 CABA, resolución 1490).

RESULTADOS

Se incluyeron 500 pacientes al azar, de los cuales el 50 % (250) pertenecieron al sexo femenino con una media de edad de 10 años (DE 5).

Del total de los 500 pacientes evaluados, 24 presentaron diagnóstico de DA. La prevalencia global fue del 5 % (IC95 % 3-7). Respecto al total de la población con DA, el 13 % (3) presentó enfermedad moderada-grave. En la *Tabla 1* se describen las características clínicas de los pacientes con DA.

Pudimos observar que ningún paciente con DA moderada-grave recibió tratamiento sistémico (ciclosporina, metotrexate, psoraleno, meprednisona) vía oral y/o fototerapia durante al menos 2 meses, y que todos presentaron la enfermedad controlada por al menos 8 semanas sin exacerbaciones. Ninguno de los pacientes con DA presentó ictiosis vulgar, ni *alopecia areata*, ni hipertensión arterial. En la *Tabla 2*, se describen las comorbilidades asociadas de los pacientes con DA estudiados.

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio fue que la prevalencia global de DA en niños de nuestra población fue del 5 % (IC95% 3-7). Según Silverberg *et al.*,⁷ la prevalencia global

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes con dermatitis atópica (N: 24)

Características			N	%
Relacionadas al paciente	Sexo femenino		8	33
	Edad (años)*		9	6
Del nacimiento	EG	≥38 semanas	16	67
		<38 semanas	2	8
		No registrado	6	25
	Parto	Vaginal	7	29
		Cesárea	10	42
		No registrado	7	29
	Estación	Verano	5	21
		Otoño	10	42
		Invierno	5	21
		Primavera	4	17
Internación en Neonatología	Sí		13	54
	No registrado		11	46
Antibioticoterapia durante el primer mes de vida	No		14	58
	No registrado		10	42
Lactancia materna en los primeros 3 meses	Sí		7	29
	No		10	42
	No registrado		7	29
Utilizó emolientes durante los primeros 3 meses de vida	Sí		2	8
	No		12	50
	No registrado		10	42
Utilizó syndets durante los primeros 6 meses de vida	Sí		2	8
	No		11	46
	No registrado		11	46

*Media (Desviación estándar)

obtenida a través de encuestas en Argentina en población adolescente fue del 9,7 %. A diferencia de dicho estudio, basado en el uso de encuestas completadas por padres y adolescentes, nuestro trabajo se basó en la revisión de historias clínicas por expertos basándose en el cumplimiento de los criterios de Hanifin y Rajka para arribar al diagnóstico. Esta podría ser la causa de dicha discrepancia. Szot Mesa *et al.*,⁸ encontraron una prevalencia del 3 % (IC95% 0,3-5,5) en niños chilenos menores de 5 años, basándose en los criterios de Hanifin Rajka, lo que podría explicar dicha prevalencia al basarse en el cumplimiento de criterios específicos para arribar al diagnóstico de esta patología.

La comorbilidad atópica más frecuente que observamos fue el asma en un tercio de los pacientes (29 %), coincidente con el grupo etario estudiado y a diferencia de pacientes adultos con DA, en los que la rinitis fue la comorbilidad más frecuente según Angles *et al.*^{8,9} Este resultado podría estar asociado al fenómeno de marcha atópica.^{10,11}

Al igual que lo observado por Calov M *et al.*,¹¹⁻¹³ en el hemisferio norte y a lo referido por Yokomich H *et al.*, en Japón,¹¹⁻¹⁴ los pacientes nacidos en otoño presentaron mayor prevalencia de DA. Se ha postulado que la exposición a los aeroalérgenos y a los virus estacionales durante esta época del año favorece el desarrollo de piel seca y picazón. Por otro lado, la exposición a los rayos ultravioleta durante la primavera y el verano podría mejorar la funcionalidad de la barrera cutánea,¹⁵ y así reducir el riesgo de desarrollar DA.¹⁵

Si bien el 71 % de nuestros pacientes convivían con mascotas en el hogar, según lo reportado por Zirngibl *et al.*, existió una relación negativa entre poseer mascotas durante el primer año de vida, en particular perros, y el desarrollo de DA en el primer y segundo año de vida. Sin embargo, Pohlabeln *et al.*, concluyeron que, en las familias con antecedentes de alergia, la exposición temprana a perros redujo la prevalencia de asma y eccema en los primeros años de vida.

Con respecto a la gravedad de la enfermedad, nuestro estudio arroja un bajo porcentaje de pacientes con dermatitis moderada y grave. Los datos publicados sobre la gravedad de la dermatitis en niños, en Estados Unidos y en Reino Unido, muestran porcentajes de dermatitis moderada y grave del 26 % y el 7 %, y del 12 % y el 6 % respectivamente. Estas diferencias probablemente estén relacionadas

con las diferencias demográficas entre otras y la modalidad de la adquisición de los datos.

Un dato interesante que surge de nuestra investigación es que ningún niño con dermatitis atópica grave había recibido tratamiento sistémico o fototerapia. Creemos que esto podría deberse a la subestimación del cuadro clínico por parte del médico y la familia, la falta de controles periódicos y/o el temor a los efectos adversos

TABLA 2. Comorbilidades de los pacientes con dermatitis atópica

		N	%
Antecedentes de asma y/o, rinitis, y/o rinoconjuntivitis y/o ictiosis vulgar, y/o alopecia areata, y/o patología psiquiátrica y/o síndrome de Down y/o dermatitis de contacto y/o eccema de manos y/o alergia alimentaria	Sí	9	37
	No	15	63
Antecedentes de asma y/o antecedentes de broncoespasmo	Sí	7	29
	No	17	71
Antecedentes de rinitis y/o rinoconjuntivitis	Sí	3	12
	No	21	88
Diagnóstico de síndrome de Down	Sí	1	4
	No	23	96
Antecedentes de dermatitis de contacto y/o eccema de manos	Sí	2	8
	No	22	88
Antecedentes de alergia alimentaria	Sí	1	4
	No	23	96
Antecedentes de índice de masa corporal mayor a 25	Sí	2	8
	No	22	92
Antecedentes de molusco y/o impétigo y/o verrugas	Sí	4	17
	No	20	83
Antecedentes de colesterol HDL y/o LDL y/o colesterol total elevados	Sí	1	4
	No	22	92
	No registrado	1	4
Paciente en seguimiento por psicólogo/a o psiquiatra en contexto de cuadro de DA	Sí	1	4
	No	23	96
Mascotas en el hogar	Sí	17	71
	No	3	13
	No registrado	4	17
Antecedentes de convivientes que consumen tabaco	Sí	2	8
	No	5	25
	No registrado	16	67
Vivienda en área urbana	Sí	11	46
	No registrado	13	54
Antecedentes familiares de DA y/o rinitis y/o rinoconjuntivitis y/o alergia alimentaria y/o asma y/o alergia al látex	Sí	5	21
	No	3	13
	No registrado	20	83
IgE total elevada en algún laboratorio	Sí	1	4
	No	3	13
	No registrado	20	83
Edad de inicio de los síntomas de DA	<2 años	10	42
	2-12 años	9	38
	>12 años	5	20

N: número.

IgE: inmunoglobulina E.

DA: dermatitis atópica.

de los tratamientos sistémicos por parte de los cuidadores.

La debilidad de esta investigación es que fue realizada en una población perteneciente a un hospital general correspondiente a una clase social media, por lo que quizás sus resultados no sean trasladables a otras poblaciones con otros contextos socioeconómicos.

Creemos que una de las fortalezas más relevantes de nuestro trabajo es que las historias clínicas de los pacientes fueron revisadas por médicos expertos en DA y los datos fueron obtenidos de historias clínicas electrónicas, que son una fuente confiable y segura, a diferencia de los trabajos que utilizaron sistemas de encuestas autoadministradas, donde la subjetividad de la información brindada por el paciente podría constituir una debilidad.

Disponer de datos epidemiológicos sobre la DA en población pediátrica permite visibilizar esta enfermedad y su impacto en la población, así como identificar las asociaciones con otras patologías. ■

REFERENCIAS

1. Raimer SS. Managing Pediatric Atopic Dermatitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000; 39(1):1-14.
2. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol*. 2005; 22(3):192-9.
3. Lapidus CS, Schwarz DF, Honig PJ. Atopic dermatitis in children: who cares? Who pays? *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28(5 Pt 1):699-703.
4. Dei-Cas PG, Acuña MK, Dei-Cas I. Dermatitis atópica en niños: estudio comparativo en dos grupos etarios. *Rev Chil Pediatr*. 2011; 82(5):410-8.
5. Abstracts from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2021; 101(Suppl 221):1-70.
6. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998; 12(2):315-35.
7. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021; 126(4):417-28.e2.
8. Meza JS, Mauro JH. Prevalencia de dermatitis atópica en lactantes y preescolares de Santiago, Chile, 2007. *Piel*. 2010; 25(9):481-7.
9. Angles MV, Antonietti CA, Torre AC, Franzé EJ, et al. Prevalence of atopic dermatitis in adults. *An Bras Dermatol*. 2021; 97(1):107-9.
10. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014; 5(2):202.
11. Burgess JA, Lowe AJ, Matheson MC, Varigos G, et al. Does eczema lead to asthma? *J Asthma*. 2009; 46(5):429-36.
12. Renz H, Skevaki C. Early life microbial exposures and allergy risks: opportunities for prevention. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(3):177-91.
13. Calov M, Alinaghi F, Hamann CR, Silverberg J, et al. The Association Between Season of Birth and Atopic Dermatitis in the Northern Hemisphere: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(2):674-80.e5.
14. Yokomichi H, Mochizuki M, Tsuchida A, Kojima R, et al. Association of the incidence of atopic dermatitis until 3 years old with birth month and with sunshine duration and humidity in the first 6 months of life: Japan Environment and Children's Study. *BMJ Open*. 2021; 11(7):e047226.
15. Thyssen JP, Zirwas MJ, Elias PM. Potential role of reduced environmental UV exposure as a driver of the current epidemic of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136(5):1163-9.

Atopic dermatitis in children and adolescents seen at a general hospital in the City of Buenos Aires

Carolina Antonietti^a , María V. Angles^b , Ana Giachetti^c , María S. Díaz^c , Dina Gloser^d ,
Estefanía Juskiewicz^a , Mercedes Parrales Villacreses^a , Luis Mazzuocolo^{b,e} , Claudio Parisi^{a,d} 

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory skin disease highly prevalent in pediatrics as per international studies. There is scarce information on the epidemiological characteristics of AD in the Argentine pediatric population.

The objective of this study was to describe the prevalence and clinical characteristics of AD in a population of Argentine children seen at the Department of Pediatrics of a general hospital.

Observational, cross-sectional study. Five hundred patients were randomly included; their mean age was 10 years (SD: 5); 50% (250) were female. A total of 24 had AD. The overall prevalence was 5% (95% confidence interval: 3–7) and 3/24 were severe forms. The most frequent atopic comorbidity was asthma.

The prevalence of AD in our population is similar to that of other countries. Our study provides new data on the epidemiological characteristics of AD in our region.

Key words: eczema; epidemiology; atopic dermatitis; comorbidity; child.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02639.eng>

To cite: Antonietti C, Angles MV, Giachetti A, Díaz MS, et al. Atopic dermatitis in children and adolescents seen at a general hospital in the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202639.

^a Division of Pediatric Allergy; ^b Department of Pediatric and Adolescent Dermatology; ^c Department of Pediatric Dermatology; ^d Division of Allergy; ^e Department of Dermatology; Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Carolina Antonietti: carolina.a.antonietti@gmail.com

Funding: This study was funded by Sanofi Genzyme.

Conflict of interest: None.

Received: 3-9-2022

Accepted: 7-5-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease,¹ highly frequent in children. It is considered a global public health problem due to its increasing prevalence, its impact on the quality of life of patients and their families, and the high financial costs for families and health systems.^{2,3}

In the 2009 and 2012 studies by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), South America emerged as a region of high prevalence, with a percentage of AD greater than 15% in children aged 6 and 7 years. There is scarce information on the prevalence of AD in our country,⁴ so our aim was to describe the prevalence of this disease in a population of children in a general hospital.

OBJECTIVES

To describe the overall prevalence of atopic dermatitis and the clinical characteristics of the study population.

POPULATION AND METHODS

An observational, cross-sectional study was conducted between January 1st, 2019 and January 1st, 2020 in pediatric patients who were members of the medical care program of Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina (PMHI). The pediatric population in this health care coverage system includes approximately 20 000 members who had a middle-income status and most of whom live in urban areas of the City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires. All the medical care of members is recorded centrally in an information data repository, which includes an electronic medical record (EMR).

Patients younger than 19 years who were active members of the PMHI between 1/1/2019 and 1/1/2020 and who received follow-up for at least 6 months were included. AD case was defined as any patient with a diagnosis of AD according to the Hanifin and Rajka criteria.⁵ Severe AD was defined as the presence of at least 1 of the following: more than 1 consultation per month with the Department of Pediatrics and/or Pediatric and Adolescent Dermatology and/or Pediatric Allergy due to AD; and/or use of the following treatments: cyclosporine, methotrexate, psoralen, phototherapy, or oral meprednisone, in context and as treatment for AD, and/or hospitalization for the treatment of atopic dermatitis.

The medical records of randomly selected

patients were reviewed by specialists in allergy and dermatology. To describe the characteristics and prevalence of AD during the study period, for an expected frequency of 6%,⁶ a semi-amplitude of 0–4%, and a 95% confidence, a total of 500 medical records were reviewed. The sample size was estimated using the Power and Precision software. A random sampling of patients who met the inclusion criteria was performed and the prevalence during the period described was estimated using the total number of medical records assessed as the denominator. Prevalence is described as proportion and its confidence intervals, respectively.

The study was approved by our hospital's Ethics Committee and conducted in full compliance with the Declaration of Helsinki and the local Good Clinical Practice guidelines (law no. 3301 CABA, resolution 1490).

RESULTS

A total of 500 patients with a median age of 10 years (SD: 5) were randomly included in the study; 50% (250) were female.

Of the 500 patients assessed, 24 were diagnosed with AD. The overall prevalence was 5% (95% confidence interval [CI]: 3–7). Of the total population with AD, 13% (3) had moderate-severe disease. *Table 1* describes the clinical characteristics of patients with AD.

It was observed that no patient with moderate-severe AD received systemic treatment (cyclosporine, methotrexate, psoralen, meprednisone) orally and/or phototherapy for at least 2 months, and that all had controlled disease for at least 8 weeks without exacerbations. None of the patients with AD had ichthyosis vulgaris, alopecia areata, or arterial hypertension. *Table 2* describes the associated comorbidities observed in patients with AD.

DISCUSSION

The main finding of this study was that the overall prevalence of AD in children in our population was 5% (95% CI: 3–7). According to Silverberg et al.,⁷ the overall prevalence observed through surveys in Argentina in the adolescent population was 9.7%. Unlike that study, which was based on the use of surveys completed by parents and adolescents, our study was based on the review of medical records by experts, in compliance with the Hanifin and Rajka criteria to establish the diagnosis. This may account for such discrepancy. Szot Mesa et al.,⁸ found

Table 1. Clinical characteristics of patients with atopic dermatitis (N: 24)

Characteristics			N	%
Related to the patient	Female		8	33
	Age (years)*		9	6
Congenital	GA	≥ 38 weeks	16	67
		< 38 weeks	2	8
		Not recorded	6	25
	Delivery	Vaginal	7	29
		C-section	10	42
		Not recorded	7	29
	Season	Summer	5	21
		Fall	10	42
		Winter	5	21
		Spring	4	17
Hospitalization in Neonatal Care Unit	Yes		13	54
	Not recorded		11	46
Antibiotics during first month of life	No		14	58
	Not recorded		10	42
Breastfeeding during the first 3 months of life	Yes		7	29
	No		10	42
	Not recorded		7	29
Used emollients in the first 3 months of life	Yes		2	8
	No		12	50
	Not recorded		10	42
Used syndets in the first 6 months of life	Yes		2	8
	No		11	46
	Not recorded		11	46

*Mean (standard deviation)

a 3% prevalence (95% CI: 0.3–5.5) in Chilean children under 5 years of age based on the Hanifin and Rajka criteria, which could explain such prevalence, as it was based on compliance with specific criteria to reach the diagnosis of AD.

The most frequent atopic comorbidity in our study was asthma in one third of the patients (29%), which is consistent with the age group studied and in contrast to adult patients with AD, in whom rhinitis was the most frequent comorbidity, according to Angles et al.^{8,9} This result may be associated with the atopic march phenomenon.^{10,11}

As observed by Calov M et al.,^{11–13} in the northern hemisphere, and as reported by Yokomichi H et al. in Japan,^{11–14} patients born in the fall had a higher prevalence of AD. It has been proposed that exposure to aeroallergens and seasonal viruses during this time of year favors the development of dry skin and itching. In addition, exposure to UV rays during the spring and summer may improve the skin barrier function,¹⁵ and thus reduce the risk of developing AD.¹⁵

Although 71% of our patients had pets at home, as reported by Zirngibl et al., there was a negative relationship between pet ownership during the first year of life, particularly dogs, and the development of AD in the first and second years of life. However, Pohlabeln et al. concluded that, in families with a history of allergy, early exposure to dogs reduced the prevalence of asthma and eczema in the first years of life.

In relation to disease severity, our study showed a low percentage of patients with moderate and severe AD. According to data published on the severity of dermatitis in children in the United States and in the United Kingdom, the percentage of moderate and severe dermatitis was 26% and 7%, and 12% and 6%, respectively. Such differences are probably related to demographic differences, among others, and the modality of data collection.

An interesting finding from our study is that no child with severe atopic dermatitis had received systemic treatment or phototherapy. We believe that this could be due to the underestimation

of the clinical features by the physician and the family, the lack of periodic controls and/or the caregivers' fear of the adverse effects caused by systemic treatments.

A weakness of this study is that it was carried out in a population attending a general hospital corresponding to a middle socioeconomic status, so its results may not be representative of other populations with other socioeconomic contexts.

We believe that the most relevant strengths of our study are that the patients' medical records were reviewed by physicians with experience in AD and that data were collected from electronic medical records, which are a reliable and secure source, unlike the studies that used self-administered surveys, where the subjectivity of the information provided by the patient could be considered a weakness.

Table 2. Comorbidities in patients with atopic dermatitis

		N	%
History of asthma and/or rhinitis and/or rhinoconjunctivitis and/or ichthyosis vulgaris and/or alopecia areata and/or psychiatric condition and/or Down syndrome and/or contact dermatitis and/or hand eczema and/or food allergy	Yes	9	37
	No	15	63
History of asthma and/or bronchospasm	Yes	7	29
	No	17	71
History of rhinitis and/or rhinoconjunctivitis	Yes	3	12
	No	21	88
Diagnosis of Down syndrome	Yes	1	4
	No	23	96
History of contact dermatitis and/or hand eczema	Yes	2	8
	No	22	88
History of food allergy	Yes	1	4
	No	23	96
History of body mass index > 25	Yes	2	8
	No	22	92
History of molluscum and/or impetigo and/or warts	Yes	4	17
	No	20	83
History of high HDL and/or LDL and/or total cholesterol levels	Yes	1	4
	No	22	92
	Not recorded	1	4
Patient in follow-up by psychologist or psychiatrist in the context of AD	Yes	1	4
	No	23	96
Pets at home	Yes	17	71
	No	3	13
	Not recorded	4	17
History of household members who smoke tobacco	Yes	2	8
	No	5	25
	Not recorded	16	67
Living in an urban area	Yes	11	46
	Not recorded	13	54
History of family member with AD and/or rhinitis and/or rhinoconjunctivitis and/or food allergy and/or asthma and/or latex allergy	Yes	5	21
	No	3	13
	Not recorded	20	83
High total IgE in any lab	Yes	1	4
	No	3	13
	Not recorded	20	83
Age at onset of AD symptoms	< 2 years	10	42
	2–12 years	9	38
	> 12 years	5	20

N: number.

IgE: immunoglobulin E.

AD: atopic dermatitis.

The availability of epidemiological data on AD in the pediatric population makes it possible to make this disease and its impact on the population more visible, as well as to identify associations with other conditions. ■

REFERENCES

1. Raimer SS. Managing Pediatric Atopic Dermatitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000; 39(1):1-14.
2. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol*. 2005; 22(3):192-9.
3. Lapidus CS, Schwarz DF, Honig PJ. Atopic dermatitis in children: who cares? Who pays? *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28(5 Pt 1):699-703.
4. Dei-Cas PG, Acuña MK, Dei-Cas I. Dermatitis atópica en niños: estudio comparativo en dos grupos etarios. *Rev Chil Pediatr*. 2011; 82(5):410-8.
5. Abstracts from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2021; 101(Suppl 221):1-70.
6. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998; 12(2):315-35.
7. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021; 126(4):417-28.e2.
8. Meza JS, Mauro JH. Prevalencia de dermatitis atópica en lactantes y preescolares de Santiago, Chile, 2007. *Piel*. 2010; 25(9):481-7.
9. Angles MV, Antonietti CA, Torre AC, Franzé EJ, et al. Prevalence of atopic dermatitis in adults. *An Bras Dermatol*. 2021; 97(1):107-9.
10. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014; 5(2):202.
11. Burgess JA, Lowe AJ, Matheson MC, Varigos G, et al. Does eczema lead to asthma? *J Asthma*. 2009; 46(5):429-36.
12. Renz H, Skevaki C. Early life microbial exposures and allergy risks: opportunities for prevention. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(3):177-91.
13. Calov M, Alinaghi F, Hamann CR, Silverberg J, et al. The Association Between Season of Birth and Atopic Dermatitis in the Northern Hemisphere: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(2):674-80.e5.
14. Yokomichi H, Mochizuki M, Tsuchida A, Kojima R, et al. Association of the incidence of atopic dermatitis until 3 years old with birth month and with sunshine duration and humidity in the first 6 months of life: Japan Environment and Children's Study. *BMJ Open*. 2021; 11(7):e047226.
15. Thyssen JP, Zirwas MJ, Elias PM. Potential role of reduced environmental UV exposure as a driver of the current epidemic of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136(5):1163-9.

Manejo inicial de la hiperamonemia aguda en pediatría

Hernán Eiroa^a, Consuelo Durand^b, Marina Szlagó^c, Marcela Pereyra^d, Mariana Nuñez^e, Norberto Guelbert^f, Gabriela Pacheco^g, Soledad Kleppe^h

RESUMEN

La hiperamonemia constituye una emergencia médica. No existen publicaciones que hagan referencia a la disponibilidad de recursos, insumos y conocimientos necesarios para el manejo inicial de esta por parte del pediatra en nuestro país, pero, según la experiencia de los autores, los recursos necesarios no se encuentran disponibles los 365 días del año en una gran porción de nuestro territorio.

Sobre la base de este estado de situación, de una revisión bibliográfica internacional sobre el tema y de la experiencia de los autores, se elaboraron una serie de recomendaciones para el manejo pediátrico inicial de esta emergencia, que tienen como objetivo poder reducir las deficiencias, permitir una sospecha clínica adecuada que lleve a un diagnóstico y tratamiento de emergencia oportunos, con utilización racional de recursos farmacológicos (algunos de ellos de alto costo), para reducir la morbilidad y mortalidad que asocia la patología.

Palabras clave: hiperamonemia, trastornos innatos del ciclo de la urea, tratamiento de urgencia, amoníaco, Argentina.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02614>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02614.eng>

Cómo citar: Eiroa H, Durand C, Szilagó M, Pereyra M, et al. Manejo inicial de la hiperamonemia aguda en pediatría. Arch Argent Pediatr 2023;121(3):e202202614.

^a Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. J. P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.; ^b Laboratorio Chamolet, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.; ^c Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.; ^d Servicio de Crecimiento y Desarrollo, Hospital Pediátrico Dr. H. J. Notti, Mendoza, Argentina.; ^e Unidad de Metabolismo, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.; ^f Servicio de Enfermedades Metabólicas, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina.; ^g Programa de Pesquisa Neonatal y Enfermedades Poco Frecuentes, Ministerio de Salud Pública de Salta, Salta, Argentina.; ^h Área de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Hernán Eiroa: heiroa@garrahan.gov.ar

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 22-2-2022

Aceptado: 30-5-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La hiperamonemia es una emergencia médica. Se produce por la excesiva acumulación de amonio en la sangre, que resulta tóxico para el sistema nervioso central y el hígado. Deriva en una alta mortalidad y en secuelas neurológicas en el 80 % de los sobrevivientes, con una relación directa entre el grado de secuelas y la duración del coma hiperamonémico.¹

El catabolismo de los aminoácidos produce amonio, que ingresa al ciclo de la urea y se excreta por orina en forma de urea. La hiperamonemia puede deberse a un error congénito del metabolismo (trastornos del ciclo de la urea, acidurias orgánicas, defectos de oxidación β , etc.) o ser secundaria a falla hepática, infecciones urinarias por gérmenes productores de amonio, uso de ácido valproico, entre otras. Las causas primarias se diagnostican siempre como consecuencia de la sospecha por parte del pediatra, ya que no se encuentran incluidas dentro de los programas de pesquisa neonatal obligatorios.

El tratamiento rápido modifica el pronóstico; existe una ventana temporal de horas para que resulte efectivo. Por lo tanto, luego de la sospecha clínica inicial, resulta imprescindible contar con accesibilidad a la determinación bioquímica de amonio en el lugar en donde se encuentra el paciente y saber cómo actuar ante la hiperamonemia para reducir la morbilidad.

En Argentina, no existen publicaciones ni reportes sobre cuántos son los centros que realizan dosaje de amonio y si existe capacitación para actuar en caso de hiperamonemia. En la práctica, según la experiencia de los autores, en más de la mitad de las provincias del país, no se encuentra disponible la determinación bioquímica de amonio plasmático en el lugar de atención del paciente y, en los lugares donde se encuentra, no siempre es posible realizarlo como una determinación de guardia los 365 días del año.

Del mismo modo, no existe difusión respecto de protocolos de acción específicos para esta emergencia médica en la mayoría de las provincias. Respecto de la disponibilidad de fármacos para el tratamiento de emergencia y de la accesibilidad a métodos dialíticos, tampoco están disponibles en muchos centros.

Por lo expuesto, el objetivo de este trabajo es elaborar recomendaciones para el manejo inicial del paciente pediátrico con hiperamonemia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en PubMed bajo el término “tratamiento de hiperamonemia” del período 2010-2021 inclusive. Se agregaron documentos adicionales que no fueron identificados por el término de búsqueda, pero claramente tienen un papel en la recomendación, como las guías de manejo de hiperamonemia disponibles (Garrahan, Hispano-luso, Europea). Se realizó una reunión preliminar y tres reuniones virtuales sincrónicas, y trabajo conjunto asincrónico con intercambios de correo electrónico entre los Grupos Científicos de Enfermedades Metabólicas de Argentina con respecto a cada borrador del manuscrito.

Al 30 noviembre de 2021, se identificaron y revisaron los documentos para determinar su relevancia actualizada como guías de tratamiento de la hiperamonemia en pediatría²⁻⁸ y, de acuerdo a la experiencia de los autores, se elaboraron recomendaciones para el manejo inicial de pacientes con hiperamonemia en pediatría. Estas recomendaciones no están basadas en evidencia siguiendo el sistema GRADE, sino que se limitan a opinión de expertos.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO PEDIÁTRICO INICIAL DE LA HIPERAMONEMIA

Qué se requiere conocer y cuáles son las herramientas mínimas necesarias para la atención pediátrica durante las primeras 24 a 48 horas de hiperamonemia

a) Sospecha clínica de hiperamonemia

Los signos y síntomas de la hiperamonemia varían según la edad. En los neonatos, el letargo, la succión débil y los vómitos son frecuentes. La sospecha de sepsis sin rescate de germen se observa en las historias clínicas de pacientes con enfermedades del metabolismo intermedio tipo tóxicas. Puede progresar a hiperventilación central (el 50 % de los neonatos presentan alcalosis respiratoria por hiperventilación), convulsiones, coma y muerte si no se trata.

En niños mayores, los síntomas incluyen cambios inexplicables en la conciencia, enfermedades neurológicas o psiquiátricas, e insuficiencia hepática aguda. Crónicamente, la hiperamonemia puede presentarse como vómitos frecuentes, cefalea, ataxia y aversión a las proteínas.

b) Acceso a la determinación de amonio plasmático 24 horas, 7 días de la semana

Conocer el valor de amonio es necesario para el diagnóstico y seguimiento de esta emergencia médica. No es adecuado iniciar un tratamiento empírico. El amonio aumenta en sangre y plasma después de la recolección, por la liberación de amonio de los eritrocitos y la desaminación de los aminoácidos plasmáticos. Una extracción dificultosa o demorar el procesamiento de la muestra suele producir resultados falsamente elevados, siendo la causa más frecuente de hiperamonemia.³

Recomendaciones para su determinación: obtener sangre venosa (o arterial) de flujo libre sin torniquete en un tubo con anticoagulante (EDTA). El tubo debe colocarse en hielo inmediatamente, trasladarse y separar el plasma de las células dentro de los 15 minutos. El uso de torniquete puede alterar los resultados de la muestra. Es importante recalcar que la muestra para detección de amonio en plasma no puede ser conservada sin riesgo de que el valor detectado sea falso por haber aumentado en la etapa preanalítica.

Para derivar la muestra y evaluar alteraciones en la preservación y transporte, se sugiere el envío simultáneo bajo las mismas condiciones de otra muestra control, preferentemente que no sea familiar del paciente y que haya sido extraída y procesada con las mismas características.

c) Conocer los valores normales de amonio plasmático y los valores accionables

El valor normal de amonio plasmático varía en función de la edad del paciente. Suelen expresarse en $\mu\text{mol/L}$ o en $\mu\text{g/dl}$. Para convertir de $\mu\text{mol/L}$ a $\mu\text{g/dl}$, se divide el valor por la constante 0,5872. No existe consenso sobre el límite superior para cada grupo etario. Se considera normal un amonio plasmático $<50 \mu\text{mol/L}$ ($85 \mu\text{g/dl}$) en niños y lactantes, y $<100 \mu\text{mol/L}$ ($170 \mu\text{g/dl}$) en neonatos, y requiere una acción inmediata en valores por encima del límite superior. Con valores de amonio elevados sin clínica, siempre repetir la muestra asegurándose una etapa preanalítica adecuada.

d) Manejo inicial cuando se sospecha hiperamonemia

Mientras se aguarda el resultado del dosaje de amonio (no debe demorar más de 2 horas), se indica estabilización con soporte vital básico (al igual que cualquier paciente crítico), y se recomienda:

1. Colocar accesos vasculares, si es posible un acceso venoso central.
 2. Asegurar la vía aérea: intubar y ventilar si es necesario.
 3. Hidratar adecuadamente utilizando dextrosa $>10 \%$ y alto aporte de calorías; mantener la presión arterial normal, con vasopresores si es necesario.
 4. Tomar muestras de sangre y orina para amonio, lactato, glucemia, estado ácido base y electrolitos, cloro y calcio, creatinina, urea, hepatograma, hemograma, acilcarnitinas(*), aminoácidos plasmáticos(*), cetonuria (tiras reactivas) y ácidos orgánicos urinarios(*).
- (*) Aunque estos estudios no se realicen en el lugar, la muestra debe tomarse durante la crisis (muestra crítica) –gotas de sangre en papel de filtro, 2 ml de plasma y 10 ml de orina mínimos– y pueden derivarse en forma diferida para confirmar el diagnóstico etiológico.

e) ¿Qué hacer si se confirma hiperamonemia?

El paciente debería ser atendido en una institución con acceso a estudios bioquímicos metabólicos (ver (*) en punto 4 del ítem d), acceso a fármacos para su tratamiento, diálisis y especialistas en enfermedades metabólicas. Si alguno de estos elementos no está disponible, el paciente debe ser trasladado sin demora a un centro especializado después de estas medidas iniciales.

El catabolismo proteico aumentado resulta en una sobrecarga del ciclo de la urea. Por ello, detener el catabolismo e inducir el anabolismo es el racional de las terapias, además de administrar fármacos que metabolicen el amonio hacia moléculas que puedan ser excretadas en orina. Para ello se recomienda:

1. Detener las fuentes de aporte de proteína temporalmente (máximo por 24-48 horas). Reintroducir luego de este período en forma progresiva para evitar deficiencia de aminoácidos esenciales y catabolismo secundario.
2. Contactar a la farmacia para preparar los medicamentos (ver dosis en la *Tabla 1*). Con amonio $>85 \mu\text{g/dl}$ (o $>170 \mu\text{g/dl}$ en recién nacidos) se sugiere:
 - Hasta $250 \mu\text{g/dl}$, tratamiento farmacológico vía oral (VO) si el paciente lo tolera.
 - Entre $250 \mu\text{g/dl}$ /dl y $800 \mu\text{g/dl}$, tratamiento farmacológico endovenoso (EV).
 - Mayor a $800 \mu\text{g/dl}$, comenzar hemodiálisis/hemodiafiltración al mismo tiempo que el tratamiento EV.

Tabla 1. Fármacos para el manejo de emergencia de hiperamonemia

Fármaco	Presentación	Dosis	Vía	Administración	Observaciones
Benzoato de sodio	Inyectable: Amp. × 10 ml (producto importado): 20 % (200 mg/ml) Fco. Amp. × 30 ml (preparación magistral): 20 % (200 mg/ml) VO/sonda: Jarabe × 150 ml (preparación magistral): 20 % (200 mg/ml)	Dosis carga: EV: ≤ 20 kg: 250 mg/kg > 20 kg: 5,5 g/m ² a pasar en 90 minutos. Mantenimiento: ≤ 20 kg: 250 mg/kg/día > 20 kg: 5,5 g/m ² /día a pasar fraccionado en "n" dosis postprandiales	EV o VO	EV: Diluir a una concentración 20 mg/ml en D10%. Máxima concentración: 50 mg/ml VO: administrar con el alimento. Compatible con leche, fórmula enteral o jugos EV: compatible en Y con arginina, carnitina y fenilbutirato.	Precaución en neonatos con hiperbilirrubinemia. Control de natremia y calemia. Las dosis y tiempos de infusión pueden ser ajustadas según evolución y tipo de patología.
Benzoato de sodio – Fenilacetato de sodio (Ammonul®)	Sol. inyectable × 50 ml (producto importado): benzoato de sodio 10 % (100 mg/ml) - fenilacetato de sodio 10 %	Dosis carga: ≤ 20 kg: 250 mg/kg > 20 kg: 5,5 g/m ² de benzoato a pasar en 90 minutos. Mantenimiento: ≤ 20 kg: 250 mg/kg/día > 20 kg: 5,5 g/m ² /día cada 6 horas, a pasar en 90 minutos o continuo	EV	Diluir a una concentración de 10 mg/ml en D10%	La dosis se calcula sobre la base de benzoato. Concentración: 100 mg/ml de benzoato. Fenilacetato es la forma activa del fenilbutirato. Administrar por vía central. La extravasación puede provocar necrosis. Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y renal. Control de natremia, pH y PCO ₂ frecuentes. Las dosis pueden ser ajustadas según evolución y tipo de patología.
Fenilbutirato de sodio EV	Amp. × 10 ml (producto importado): 20 % (200 mg/ml)	Dosis carga: ≤ 20 kg: 250 mg/kg > 20 kg: 5,5 g/m ² a pasar en 90 minutos. Mantenimiento: ≤ 20 kg: 250 mg/kg/día > 20 kg: 5,5 g/m ² /día cada 8 horas a pasar en 90 minutos o continuo		Diluir a una concentración de 20 mg/ml en D10%. Máxima concentración: 50 mg/ml	
Fenilbutirato VO (producto importado)	Polvo: se preparan sellos o jarabe al 20 % (200 mg/ml)	≤ 20 kg: 250 mg/kg/día > 20 kg: 5,5 g/m ² /día cada 8 horas	VO	Con los alimentos. No administrar con bebidas ácidas.	
L-arginina, clorhidrato	Fco. Amp. × 250 ml: 10 % (100 mg/ml)	Dosis carga: ≤ 20 kg: 250 mg/kg > 20 kg: 5,5 g/m ² a pasar en 90 minutos.	EV	Sin diluir o diluido en D10%- SF.	Arginina 10 % solución hipertónica (950 mOsm/L): precaución con vías periféricas. Monitorear potasio, fosfato y cloruros. Precaución en insuficiencia renal. Arginina aspartato no usar.

Fármaco	Presentación	Dosis	Vía	Administración	Observaciones
L-arginina, clorhidrato o arginina base	Fco. × 500 ml (preparación magistral): 10 % (100 mg/ml) sellos	≤ 20 kg: 250 mg/kg/día > 20 kg: 5,5 g/m ² /día	VO	Con el alimento.	Estabilidad 14 días una vez reconstituido.
Carbamil glutamato (ácido carglúmico)	Comprimidos de 200 mg	Dosis carga: 100 mg/kg Mantenimiento: 100 mg/kg/día cada 6 horas	VO	Antes del alimento, leche o fórmula enteral.	Administración oral o por sonda: los comprimidos no deben ser triturados. Dispersar en 2,5 ml a una concentración final de 80 mg/ml, agitar suavemente para su dispersión total. Administrar la dosis inmediatamente. En caso de administrar por sonda, lavar con agua. Almacenamiento de los comprimidos: antes de abrir el frasco contenedor, en heladera (2-8 °C); luego de abierto, conservar a temperatura ambiente (< 30 °C).

EV: endovenoso; VO: vía oral; Fco. Amp.: frasco ampolla; amp.: ampolla; compr.: comprimidos; g: gramos; mg: miligramos; kg: kilo; ml: mililitros; D5%: dextrosa 5 %; D10%: dextrosa 10 %; SF: solución fisiológica.

Tomado y modificado de: Hospital de Pediatría J. P. Garrahan. Medicación de emergencia para Errores Congénitos del Metabolismo. Buenos Aires, 2012. [Consulta: 3 de enero 2022]. Disponible en: https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/medicamentos/tablas/drogas_emergencia_metabolica.pdf

Si no se observa descenso de valores de amonio a las 2-3 horas según el estado clínico del paciente, se debe pasar al nivel siguiente sin demora. Más de 72 horas de duración del coma secundario a hiperamonemia se asocia a daño neurológico irreversible.

3. Controlar la glucemia regularmente.
4. Independientemente de la glucemia inicial, iniciar un aporte calórico para cubrir el 110 % de la recomendación diaria según edad, para evitar el catabolismo (recomendación diaria: < 1 año 110-120 kcal/kg/día, 1-3 años: 100 kcal/kg/día, 4-6 años: 90 kcal/kg/día, 7-10 años: 70 kcal/kg/día, 11-14 años: 50-55 kcal/kg/día). Iniciar flujo glucosa mínimo: 0-1 años: 8-10 mg/kg/min, 1-12 años: 6-8 mg/kg/min, adolescentes y adultos: 4-6 mg/kg/min.
La insulina se utiliza como hormona supresora del catabolismo e inductora del anabolismo, pero su uso requiere experiencia y precaución por el riesgo de hipoglucemia. Comenzar con flujo de insulina a 0,005-0,01 unidad/kg/h (insulina regular endovenosa) y adecuar hasta que se estabilice la glucemia entre 100 y 180 mg/dl.

5. Si se excluyeron defectos de oxidación β como causa de la hiperamonemia, las infusiones de lípidos EV pueden iniciarse a 2-3 g/kg/día para administrar calorías adicionales.

f) ¿Qué fármacos se utilizan para el tratamiento de emergencia de la hiperamonemia?

El benzoato de sodio y el fenilbutirato de sodio son quelantes de amonio, mediante conjugación de benzoato con glicina para generar hipurato, y de fenilacetato con glutamina para generar fenilacetilglutamina, que se excretan en la orina.

La L-arginina es un aminoácido que se sintetiza dentro del ciclo de la urea y puede aumentar la actividad residual del ciclo. Está contraindicada en la deficiencia de arginasa, pero este defecto del ciclo de la urea raramente se presenta con hiperamonemia.

El ácido carglúmico puede reemplazar el N-acetilglutamato como activador de la enzima carbamoil-fosfato sintetasa mitocondrial, la primera enzima del ciclo de la urea.

Las dosis de medicamentos, administración y otras observaciones se resumen en la *Tabla 1*.

El benzoato de sodio, el fenilbutirato de sodio

y el clorhidrato de arginina deben infundirse al mismo tiempo, de forma paralela, pero sin estar mezclados en el mismo contenedor, por lo cual sería necesario contar con 2 bombas de infusión de doble canal, que pueden confluir en un acceso central o utilizar 2 vías periféricas.

Es importante recordar que estos fármacos se diluyen en dextrosa al 10 % y que es necesario calcular la cantidad de glucosa que esta infusión aporta al flujo de glucosa total, para completar el objetivo del flujo total (por ejemplo: 8 mg/kg/minuto en lactantes) con un aporte extra de plan de hidratación con dextrosa. Los aspectos prácticos respecto de la forma de administración y compatibilidades entre los fármacos para las dosis de carga, incluido un ejemplo de uso en un paciente hipotético, se resumen en el *Material suplementario 1*.⁷

g) ¿Cuándo indicar diálisis?

Se debe iniciar algún método dialítico con amonio mayor a 800 µg/dl o con valores menores si la respuesta al tratamiento fracasó en las primeras 4 horas o si el paciente está en coma. Es importante destacar que se requiere una acción rápida para prevenir lesiones cerebrales y el acceso vascular de diálisis debe colocarse inmediatamente.

Las opciones de diálisis incluyen hemodiálisis (HD) y terapia de reemplazo renal continua (TRRC). La HD es intermitente y proporciona un aclaramiento de amonio más alto, pero en los neonatos es dificultosa, debido a desafíos técnicos y alto riesgo de complicaciones. La TRRC, incluida la hemofiltración venovenosa continua o hemodiafiltración venovenosa continua, es el método preferido.⁴ Se deben evitar las exanguinotransfusiones. Es necesario continuar la terapia farmacológica quelante de amonio durante la diálisis.

La diálisis peritoneal (DP) elimina el amonio a una tasa muy inferior comparada con las otras modalidades: no es suficientemente rápido el descenso como para evitar daño neurológico irreversible.

h) Otros aspectos para considerar durante el tratamiento inicial de la hiperamonemia aguda⁸

1. Si el paciente no tiene diagnóstico etiológico, considere la administración adicional de carnitina 100 mg/kg EV, hidroxycobalamina 1 mg intramuscular/EV, y biotina 10 mg EV/VO.
2. Evitar esteroides, ya que aumentan el catabolismo proteico y la carga de nitrógeno.

3. Evitar el ácido valproico en pacientes con riesgo de hiperamonemia, ya que disminuye la función del ciclo de la urea por inhibición de N-acetilglutamato sintetasa.
4. Las dosis extras de carga de los quelantes de amonio solo se indican en pacientes con descompensación hiperamoniémica grave o en aquellos pacientes que se someten a diálisis. Deben administrarse con precaución para evitar efectos adversos.
5. Tratar el estreñimiento agresivamente, ya que el amonio también se produce a partir de la descomposición de la urea por bacterias intestinales.
6. Se recomienda obtener muestra de ADN (ácido desoxirribonucleico) para confirmación molecular etiológica si el paciente se encuentra en estado crítico. La muestra de sangre con EDTA (tubo hemograma) debe ser guardada a temperatura ambiente, bien rotulada y enviada a un laboratorio que pueda realizar la extracción del ADN.

CONCLUSIÓN

Conociendo que la demora en el diagnóstico y tratamiento se asocian a un peor pronóstico, consideramos que las presentes recomendaciones podrían colaborar en reducir las deficiencias actuales del sistema salud, al proporcionar una detallada caracterización de los recursos necesarios y de cómo utilizarlos racionalmente.

Finalmente, la difusión de esta información a la comunidad de actores del sistema de salud de nuestro país, complementada con mayor capacitación en la problemática, podría impactar positivamente en el tratamiento de esta emergencia médica poco frecuente. ■

Material suplementario disponible en:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2614_AE_Eiroa_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N Engl J Med*. 1984; 310(23):1500-5.
2. Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(2):207-22.
3. Maranda B, Cousineau J, Allard P, Lambert M. False positives in plasma ammonia measurement and their clinical impact in a pediatric population. *Clin Biochem*. 2007; 40(8):531-5.
4. Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U, Jouvett P, et al. Consensus guidelines for management of

- hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16(8):471-82.
5. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7:32.
6. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019; 42(6):1192-230.
7. Área de Emergencias, Área de Farmacia, Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo. Guía para cálculo de goteos de fármacos en Trastornos del Ciclo del Urea en 7 pasos. Hospital Garrahan. [Acceso: 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/medicamentos/tablas/Guia%20calculo%20goteos%20mantenimiento%20D10.pdf>
8. Alfadhel M, Mutairi FA, Makhseed N, Jasmi FA, et al. Guidelines for acute management of hyperammonemia in the Middle East region. *Ther Clin Risk Manag*. 2016; 12:479-87.

Initial management of acute hyperammonemia in pediatrics

Hernán Eiroa^a , Consuelo Durand^b , Marina Szlago^c , Marcela Pereyra^d , Mariana Nuñez^e , Norberto Guelbert^f , Gabriela Pacheco^g , Soledad Kleppe^h 

ABSTRACT

Hyperammonemia is a medical emergency. There are no publications regarding the availability of resources, supplies, and knowledge necessary for the initial management of hyperammonemia by pediatricians in Argentina; however, according to the authors' experience, the necessary resources are not available all year round in a large portion of our territory.

Based on such state of affairs, an international bibliographic review on this topic and the authors' experience, we developed a series of recommendations for the initial pediatric management of this emergency, with the objective of reducing deficiencies, allowing adequate clinical suspicion leading to a timely diagnosis and emergency management and a rational use of pharmacological resources (some of which are costly) to reduce the morbidity and mortality associated with hyperammonemia.

Key words: hyperammonemia, inborn urea cycle disorders, emergency management, ammonia, Argentina.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02614.eng>

To cite: Eiroa H, Durand C, Szilagó M, Pereyra M, et al. Initial management of acute hyperammonemia in pediatrics. *Arch Argent Pediatr* 2023; 121(3):e202202614.

^a Department of Inborn Errors of Metabolism, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. J. P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina; ^b Laboratorio Chamoles, City of Buenos Aires, Argentina; ^c Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina; ^d Department of Growth and Development, Hospital Pediátrico Dr. H. J. Notti, Mendoza, Argentina; ^e Unit of Metabolism, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Argentina; ^f Department of Metabolic Disorders, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina; ^g Program for Neonatal Screening and Uncommon Diseases, Ministry of Public Health of Salta, Salta, Argentina; ^h Area of Inborn Errors of Metabolism, Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Hernán Eiroa: heiroa@garrahan.gov.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-22-2022

Accepted: 5-30-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial - Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Hyperammonemia is a medical emergency. It is caused by an excessive accumulation of ammonium in the blood, which is toxic to the central nervous system and liver. It results in high mortality and neurological sequelae in 80% of survivors, with a direct relationship between the degree of sequelae and the duration of hyperammonemic coma.¹

The catabolism of amino acids produces ammonium, which enters the urea cycle and is excreted in the urine as urea. Hyperammonemia may be caused by an inborn error of metabolism (urea cycle disorders, organic acidurias, beta-oxidation defects, etc.) or be secondary to liver failure, urinary tract infections by ammonium-producing microorganisms or use of valproic acid, among other factors. Primary causes are always diagnosed as a consequence of suspicion by the pediatrician, since they are not included in mandatory neonatal screening programs.

Rapid treatment modifies the prognosis; there is a time window of hours for it to be effective. Therefore, after the initial clinical suspicion, it is critical to have biochemical ammonium determination available *in situ* and to know how to act in case of hyperammonemia in order to reduce morbidity and mortality.

In Argentina, there are no publications or reports about how many centers perform ammonium determinations and whether providers are trained on what to do in case of hyperammonemia. In practice, according to the authors' experience, in more than half of the provinces of the country, the biochemical determination of plasma ammonium is not available at the point of care and, in the centers where it is, it is not always possible to measure it as an on-call determination all year round.

Similarly, in most provinces, there is no dissemination of specific action protocols for this medical emergency. Also, there are no drugs for emergency management and no accessible dialysis methods available in many centers.

Therefore, the objective of this study is to develop recommendations for the initial management of pediatric patients with hyperammonemia.

MATERIAL AND METHODS

A bibliographic review of PubMed was done using the terms "management of hyperammonemia" for the 2010-2021 period. Additional documents were added that were not

identified by the search term, but clearly have a role in the recommendation, such as available hyperammonemia management guidelines (Garrahan, Spanish-Portuguese, European). A preliminary meeting and 3 synchronous virtual meetings were held; we also worked in an asynchronous manner via e-mail exchanges among the Metabolic Diseases Scientific Groups of Argentina regarding each draft of the manuscript.

As of November 30th, 2021, documents were identified and reviewed to determine their updated relevance as guidelines for the management of hyperammonemia in pediatrics²⁻⁸ and, based on the authors' experience, recommendations for the initial management of pediatric patients with hyperammonemia were developed. These recommendations are not based on evidence following the GRADE approach, but are limited to the experts' opinion.

RECOMMENDATIONS FOR THE INITIAL MANAGEMENT OF PEDIATRIC PATIENTS WITH HYPERAMMONEMIA

Required knowledge and minimum tools necessary for pediatric care during the first 24 to 48 hours of hyperammonemia

a) Clinical suspicion of hyperammonemia

The signs and symptoms of hyperammonemia vary according to age. In neonates, lethargy, weak sucking, and vomiting are common. Suspected sepsis without microorganism rescue is seen in the medical records of patients with toxic conditions of intermediate metabolism. It may progress to central hyperventilation (50% of neonates have respiratory alkalosis due to hyperventilation), seizures, coma, and death if untreated.

In older children, symptoms include unexplained changes in consciousness, neurological or psychiatric disease, and acute liver failure. If chronic, hyperammonemia may present as frequent vomiting, headache, ataxia, and protein aversion.

b) Access to plasma ammonium determination 24/7

Knowing the ammonium level is necessary for the diagnosis and follow-up of this medical emergency. It is not appropriate to initiate an empirical treatment. Ammonium increases in blood and plasma after collection, due to the release of ammonium from erythrocytes and the deamination

of plasma amino acids. A difficult sample collection or a delayed sample processing often leads to falsely high levels, being the most frequent causes of hyperammonemia.³

Recommendations for ammonium determination: collect free-flowing venous (or arterial) blood without using a tourniquet in a tube with anticoagulant (EDTA). The tube should be immediately placed on ice and transferred, and the plasma should be separated from the cells within 15 minutes. The use of a tourniquet may alter the sample results. It is worth emphasizing that the sample for detection of ammonium in plasma cannot be preserved without the risk that the detected value is false because it has increased in the pre-analytical stage.

To obtain the sample and check for alterations in preservation and transport, it is suggested that another control sample be sent simultaneously under the same conditions, preferably from a person who is not a relative of the patient and whose sample that has been drawn and processed in the same conditions.

c) Knowledge of normal plasma ammonium values and actionable values

Normal plasma ammonium values vary according to the patient's age. They are usually expressed as $\mu\text{mol/L}$ or $\mu\text{g/dL}$. For the conversion from $\mu\text{mol/L}$ to $\mu\text{g/dL}$, the value is divided by the constant 0.5872. There is no consensus on the upper limit for each age group. A plasma ammonium level $< 50 \mu\text{mol/L}$ ($85 \mu\text{g/dL}$) in infants and children and $< 100 \mu\text{mol/L}$ ($170 \mu\text{g/dL}$) in neonates is considered normal and requires immediate action at levels above the upper limit. With elevated ammonium values without clinical signs, sampling should be repeated to ensure an adequate pre-analytical stage.

d) Initial management of suspected hyperammonemia

While awaiting the result of the ammonium determination (it should not take more than 2 hours), stabilization with basic life support is indicated (as for any critical patient), and the following is recommended:

1. Place vascular accesses, if possible, central venous access.
2. Secure the airway: intubate and ventilate, if necessary.
3. Provide adequate hydration using dextrose $> 10\%$ and high calorie intake; maintain normal blood pressure, with vasopressors, if

necessary.

4. Collect blood and urine samples for ammonium, lactate, blood glucose, acid-base status and electrolytes, chlorine and calcium, creatinine, urea, liver function tests, blood count, acylcarnitines(*), plasma amino acids(*), ketones (test strips), and urine organic acids(*)

(*) Although these tests are not performed on site, the sample should be taken during the event (critical sample) (blood drops on filter paper, 2 mL of plasma and 10 mL of urine minimum) and may be deferred to confirm the etiological diagnosis.

e) What to do if hyperammonemia is confirmed

The patient should receive care in a facility with access to metabolic tests (see * in item d, point 4), access to drugs for treatment, dialysis, and specialists in metabolic diseases. If any of these elements are not available, the patient should be transferred without delay to a specialized facility after these initial measures.

Increased protein catabolism results in an overload of the urea cycle. Therefore, stopping catabolism and inducing anabolism is the rationale behind therapies, in addition to administering drugs that metabolize ammonium into molecules that can be excreted in urine. For this purpose, the following is recommended:

1. Temporarily interrupt sources of protein intake (maximum for 24–48 hours). After this period, progressively reintroduce proteins to avoid deficiency of essential amino acids and secondary catabolism.
2. Contact the pharmacy to prepare the medications (see doses in *Table 1*).

If ammonium $> 85 \mu\text{g/dL}$ (or $> 170 \mu\text{g/dL}$ for neonates), the following is recommended:

- Up to $250 \mu\text{g/dL}$, oral drug treatment if tolerated by the patient.
- Between $250 \mu\text{g/dL}$ and $800 \mu\text{g/dL}$, intravenous drug treatment.
- Above $800 \mu\text{g/dL}$, initiate hemodialysis/hemodiafiltration together with intravenous treatment.

If ammonium levels do not go down after 2–3 hours, depending on the clinical status of the patient, the next step should be carried out immediately. A coma secondary to hyperammonemia for more than 72 hours is associated with irreversible neurological damage.

3. Monitor blood glucose regularly.
4. Regardless of the initial glycemia level, initiate calorie intake to cover 110% of the daily

TABLE 1. Drugs used for the emergency management of hyperammonemia

Drug	Dosage form	Dosage	Route	Administration	Observations
Sodium benzoate	Injection: V. × 10 mL (imported product): 20% (200 mg/mL) Amp. × 30 mL (compounded preparation): 20% (200 mg/mL) p.o./catheter Syrup × 150 mL (compounded preparation) 20% (200 mg/mL).	Loading dose: i.v.: ≤ 20 kg: 250 mg/kg > 20 kg: 5.5 g/m ² to be administered over 90 minutes. Maintenance: ≤ 20 kg: 250 mg/kg/day > 20 kg: 5.5 g/m ² /day in spite of division into "n" postprandial doses.	i.v. or p.o.	i.v.: Dilute at 20 mg/mL in D10%. Maximum strength: 50 mg/mL p.o.: administer with food. Compatible with milk, enteral formula or juice i.v.: compatible at Y-site with arginine, carnitine, and phenylbutyrate.	Cautions in neonates with hyperbilirubinemia. Control natremia and kalemia. Dosage and infusion times may be adjusted as per course and type of condition.
Sodium benzoate – Sodium phenylacetate (Ammonul®)	Injection × 50 mL (imported product): sodium benzoate 10% (100 mg/mL) sodium - phenylacetate 10%.	Loading dose: ≤ 20 kg: 250 mg/kg > 20 kg: 5.5 g/m ² of benzoate to be administered over 90 minutes. Maintenance: ≤ 20 kg: 250 mg/kg/day > 20 kg: 5.5 g/m ² /day every 6 hours, to be administered continuously or over 90 minutes.	i.v.	Dilute at 10 mg/mL in D10%.	The dose is calculated based on benzoate. Strength: 100 mg/mL of benzoate. Phenylacetate is the active form of phenylbutyrate. Administer via a central line. Extravasation may cause necrosis. Use with caution in patients with liver failure and kidney failure. Control natremia, pH, and PCO ₂ frequently. Dosage may be adjusted as per course and type of condition.
Sodium phenylbutyrate i.v.	V. × 10 mL (imported product): 20% (200 mg/mL).	Loading dose: ≤ 20 kg: 250 mg/kg > 20 kg: 5.5 g/m ² to be administered over 90 minutes. Maintenance: ≤ 20 kg: 250 mg/kg/day > 20 kg: 5.5 g/m ² /day every 8 hours, to be administered continuously or over 90 minutes.		Dilute at 20 mg/mL in D10%. Maximum strength: 50 mg/mL.	
Phenylbutyrate p.o. (imported product)	Powder: cachet or syrup at 20% (200 mg/mL).	≤ 20 kg: 250 mg/kg/day > 20 kg: 5.5 g/m ² /day every 8 hours.	p.o.	With food. Avoid acidic beverages.	
L-Arginine, hydrochloride	Amp. × 250 mL: 10% (100 mg/mL).	Loading dose: ≤ 20 kg: 250 mg/kg > 20 kg: 5.5 g/m ² to be administered over 90 minutes.	i.v.	Undiluted or diluted in D10% - normal saline solution.	Arginine 10% hypertonic saline solution (950 mOsm/L): caution with peripheral lines Control potassium, phosphate, and chloride. Caution with kidney failure. Avoid arginine aspartate.

Drug	Dosage form	Dosage	Route	Administration	Observations
L-arginine, hydrochloride or arginine base	Bottle × 500 mL (compounded preparation): 10% (100 mg/mL) cachet.	≤ 20 kg: 250 mg/kg/day > 20 kg: 5.5 g/m ² /day.	p.o.	With food.	Stable for 14 days once reconstituted.
Carbamyl glutamate (carglumic acid)	Tab. 200 mg.	Loading dose: 100 mg/kg Maintenance: 100 mg/kg/day every 6 hours.	p.o.	Before meals, milk or enteral formula.	Administration p.o. or catheter: do not crush tablets. Disperse in 2.5 mL until a final concentration of 80 mg/mL, shake gently for total dispersion. Administer immediately. When using a catheter, flush with water. Tablet storage: before opening the bottle, keep refrigerated (2–8 °C); once open, keep at room temperature (< 30 °C).

i.v.: intravenous; *p.o.*: orally; *amp.*: ampoule; *v.*: vial; *tab.*: tablet; *g*: grams; *mg*: milligrams; *kg*: kilogram; *mL*: milliliter; *D5%*: dextrose 5%; *D10%*: dextrose 10%.

Adapted from: Hospital de Pediatría J. P. Garrahan. *Medicación de emergencia para Errores Congénitos del Metabolismo*.

Buenos Aires, 2012. [Accessed on: January 3rd, 2022]. Available at: https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/medicamentos/tablas/drogas_emergencia_metabolica.pdf

recommendation according to age to prevent catabolism (daily recommendation: < 1 year: 110–120 kcal/kg/day, 1–3 years: 100 kcal/kg/day, 4–6 years: 90 kcal/kg/day, 7–10 years: 70 kcal/kg/day, 11–14 years: 50–55 kcal/kg/day). Initiate minimum glucose flow: 0–1 year: 8–10 mg/kg/min, 1–12 years: 6–8 mg/kg/min, adolescents and adults: 4–6 mg/kg/min.

Insulin is used as a hormone that suppresses catabolism and induces anabolism, but its use requires experience and caution due to the risk of hypoglycemia. Start with insulin flow at 0.005–0.01 unit/kg/h (regular intravenous insulin) and adjust until glycemia is stabilized between 100 and 180 mg/dL.

5. If beta-oxidation defects are excluded as a cause of hyperammonemia, intravenous lipid infusions can be started at 2–3 g/kg/day to deliver additional calories.

f) Drugs used for emergency management of hyperammonemia

Sodium benzoate and sodium phenylbutyrate

work as ammonium-chelating agents by conjugation of benzoate with glycine to generate hippurate and of phenylacetate with glutamine to generate phenylacetylglutamine, which are excreted in urine.

L-arginine is an amino acid that is synthesized within the urea cycle and can increase the residual activity of the cycle. It is contraindicated in arginase deficiency, but this urea cycle disorder rarely occurs with hyperammonemia.

Carglumic acid can replace N-acetylglutamate as an activator of the enzyme mitochondrial carbamoyl-phosphate synthetase, the first enzyme of the urea cycle.

Table 1 summarizes drug dosages, administration, and other observations.

Sodium benzoate, sodium phenylbutyrate, and arginine hydrochloride should be infused at the same time, in parallel, but without being mixed in the same bag, so it would be necessary to have two 2-channel infusion pumps, which can confluence in a central access, or use 2 peripheral lines.

It is important to remember that these drugs are diluted in dextrose 10% and that it is necessary to calculate the amount of glucose contributed by this infusion to the total glucose flow to complete the total flow target (for example: 8 mg/kg/min in infants) with an additional dextrose hydration plan. The practical aspects regarding the form of administration and drug compatibilities for loading doses, including an example of use in a hypothetical patient, are summarized in *Supplementary material 1*.⁷

g) When to indicate dialysis

Dialysis should be initiated if ammonium levels are greater than 800 µg/dL or with lower levels if the response to treatment failed in the first 4 hours or if the patient is in a coma. It is worth noting that rapid action is required to prevent brain injury and a vascular access for dialysis should be placed immediately.

Dialysis options include hemodialysis (HD) and continuous renal replacement therapy (CRRT). HD is intermittent and provides higher ammonium clearance, but in neonates it is difficult due to technical challenges and a high risk for complications. CRRT, including continuous venovenous hemofiltration or continuous venovenous hemodiafiltration, is the preferred method.⁴ Exchange transfusions should be avoided. Continuation of ammonium-chelating drug therapy during dialysis is necessary.

Peritoneal dialysis (PD) removes ammonium at a much lower rate compared to the other options: it is not fast enough to avoid irreversible neurological damage.

h) Other aspects to be considered during the initial management of acute hyperammonemia⁸

1. If no etiologic diagnosis has been established, consider additional administration of intravenous carnitine at 100 mg/kg, intramuscular/intravenous hydroxocobalamin 1 mg, and intravenous/oral biotin 10 mg.
2. Avoid steroids, as they increase protein catabolism and nitrogen loading.
3. Avoid valproic acid in patients at risk for hyperammonemia because it decreases the function of urea cycle by inhibiting N-acetylglutamate synthase.
4. Additional loading doses of ammonium-

chelating agents are only indicated in patients with severe decompensation due to hyperammonemia or undergoing dialysis. They should be administered with caution to avoid adverse effects.

5. Constipation should be managed aggressively, as ammonium is also produced from the breakdown of urea by intestinal bacteria.
6. Deoxyribonucleic acid (DNA) sampling is recommended for molecular etiologic confirmation if the patient is critically ill. The EDTA blood sample (blood count tube) should be stored at room temperature, adequately labeled, and sent to a laboratory that can perform DNA extraction.

CONCLUSION

Knowing that delays in diagnosis and treatment are associated with a worse prognosis, we consider that these recommendations could help to reduce the current deficiencies of the health care system by providing a detailed description of necessary resources and how to use them rationally.

Finally, the dissemination of this information to the health care community in our country, complemented with more training on the problem, could have a positive impact on the treatment of this infrequent medical emergency. ■

Supplementary material available at:
https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/2614_AE_Eiroa_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N Engl J Med*. 1984; 310(23):1500-5.
2. Auran A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(2):207-22.
3. Maranda B, Cousineau J, Allard P, Lambert M. False positives in plasma ammonia measurement and their clinical impact in a pediatric population. *Clin Biochem*. 2007; 40(8):531-5.
4. Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U, Jouvet P, et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16(8):471-82.
5. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7:32.

6. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019; 42(6):1192-230.
7. Área de Emergencias, Área de Farmacia, Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo. Guía para cálculo de goteos de fármacos en Trastornos del Ciclo del Urea en 7 pasos. Hospital Garrahan. [Accessed on: May 23rd, 2022]. Available at: <https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/medicamentos/tablas/Guia%20calculo%20goteos%20mantenimiento%20D10.pdf>
8. Alfadhel M, Mutairi FA, Makhseed N, Jasmi FA, et al. Guidelines for acute management of hyperammonemia in the Middle East region. *Ther Clin Risk Manag*. 2016; 12:479-87.

Evaluación de los movimientos generales en niños prematuros para predicción de parálisis cerebral

Néstor Rosendo^{a,b} , Agustina Vericat^{b,c} 

RESUMEN

La identificación temprana de la parálisis cerebral es aún en la actualidad un gran desafío para el sistema de salud en el mundo. Hubo grandes avances de la neonatología en disminuir la mortalidad, pero no así la morbilidad; la parálisis cerebral continúa siendo la secuela más común de todos los trastornos del desarrollo, especialmente entre quienes nacen prematuramente. La posibilidad de realizar detección precoz antes de los 5 meses de edad conlleva múltiples beneficios para el niño y su familia, ya que permite su incorporación muy temprana a tratamiento.

En este trabajo describimos una herramienta con gran sensibilidad y especificidad conocida como evaluación de los movimientos generales de Prechtl y su posible complementación con aplicaciones tecnológicas para la detección temprana.

Palabras clave: discapacidad/evaluación; recién nacido; actividad motora; parálisis cerebral; trastornos del neurodesarrollo.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02764>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02764.eng>

Cómo citar: Rosendo N, Vericat A. Evaluación de los movimientos generales en niños prematuros para predicción de parálisis cerebral. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202764.

^a Unidad de Kinesiólogía, Hospital Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Argentina; ^b Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Arturo Jauretche, Florencio Varela, Argentina; ^c Sala de Investigación del Servicio de Docencia, Investigación y Capacitación del Hospital Interzonal General de Agudos San Roque (SISDIC HIGA San Roque), Gonnet, Argentina.

Correspondencia para Néstor Rosendo: nhrosendo@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 5-7-2022

Aceptado: 1-11-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El simple hecho de observar el comportamiento de un niño recién nacido en distintas situaciones nos brinda valiosa información sobre su desarrollo, en relación con su edad gestacional e influencias ambientales. Su capacidad de autorregularse, sus necesidades de apoyo y los estados del comportamiento se expresan a través del sistema motor. De este modo, el análisis del movimiento de un niño a través de la observación clínica ha vuelto a tomar fuerza en particular para la detección de la parálisis cerebral.^{1,2}

El siguiente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre nuevas herramientas de detección precoz de la parálisis cerebral utilizando evaluaciones clínicas estandarizadas, como son los movimientos generales (MG), y la posibilidad de combinarlas con aplicaciones tecnológicas.

ANTECEDENTES

Se define como prematuros a los niños nacidos antes de las 37 semanas de gestación y se clasifican dependiendo de la edad gestacional.³ Los avances en los cuidados perinatales han incrementado la supervivencia de los niños prematuros de muy baja edad gestacional y se recomienda que estos ingresen a programas de seguimiento y sean evaluados individualmente en distintas áreas del desarrollo.⁴

En nuestro país, los nacimientos prematuros se estiman en un 10 % de todos los recién nacidos vivos y generan gran preocupación para la salud pública, ya que son la principal causa de muerte y comorbilidades en niños menores de 5 años.⁵

El sistema nervioso central es uno de los sistemas más afectados en esta población y puede presentar lesiones de distinta gravedad con secuelas a corto y largo plazo. La identificación del posible compromiso del sistema nervioso a temprana edad es un desafío desde hace muchos años en el campo de la neurología. Su detección temprana permitiría intervenir en forma oportuna y así potenciar los grandes cambios que ocurren en la neuroplasticidad en los primeros años, con una mejora de la calidad de vida de los niños.^{4,6-8}

SUSTRATO NEUROBIOLÓGICO DE LOS MOVIMIENTOS A TEMPRANA EDAD

Los cambios que ocurren en el desarrollo del sistema nervioso en el primer año de vida permiten comprender la transformación de la actividad motora en este período. Las modificaciones más significativas en el cerebro

se producen durante la segunda mitad de la gestación y los tres primeros meses después del parto, en particular en la subplaca cortical y el cerebelo. En ese período se distinguen dos fases de desarrollo: a) la fase de la subplaca cortical transitoria, presente principalmente desde los primeros meses de vida fetal hasta los 3 meses posnatal y posteriormente, b) la fase en la que dominan los circuitos permanentes.⁹

Esta transformación de la arquitectura del cerebro y del cerebelo tiene enorme influencia sobre los movimientos que se observan en los niños prematuros y podrían ser responsables de trastornos del neurodesarrollo, como son la parálisis cerebral (PC), los trastornos del espectro del autismo y los déficits de atención e hiperactividad.¹⁰

Esto ha podido comprobarse realizando estudios histológicos de la corteza cerebral en los que han analizado los procesos de neurogénesis, migración y apoptosis neuronales, como así también a través de resonancias magnéticas funcionales en estados de descanso en fetos desde las 20 semanas de edad posmenstrual a las 38 semanas de edad posmenstrual, en niños en los que estudiaron los niveles de conectividad inter- e intrahemisféricas.¹¹ En el desarrollo típico, la integridad de las complejas redes corticales-subcorticales y la conectividad de la sustancia blanca y la subplaca cortical que luego desaparecerá juegan un rol dominante en la presencia temporal de los movimientos generales en los últimos meses de gestación y los primeros 3 meses de vida posnatal. La actividad cortical en las cortezas sensoriomotoras primarias se desplaza de la subplaca a la placa cortical generando modificaciones en la conectividad entre los 3 y los 5 meses de edad corregida. Por otro lado, esta actividad estructural y funcional que se desarrolla en el cerebro en los últimos meses de gestación lo hacen más vulnerable a lesiones de todo tipo. De ahí parte la necesidad de monitorear por medio de evaluaciones estandarizadas cómo avanzan estos procesos tan complejos involucrados en el desarrollo motor del niño.¹²

DESCRIPCIÓN DE LOS MOVIMIENTOS GENERALES. SU VALOR PREDICTIVO EN LOS TRASTORNOS GRAVES DEL NEURODESARROLLO

A partir de la 8.^a-10.^a semanas de edad posmenstrual, se han detectado movimientos de todo el cuerpo por medio de ecografías ultrasónicas intravaginales y de resonancia

magnética dinámica,^{13,14} que suele realizarse de la semana 18 en adelante en gestantes. En estos y otros trabajos se han basado Prechtl, Einspieler y Marschik para identificar algunos tipos de movimientos que se distinguen del repertorio motor que manifiesta un feto intraútero y que tienen continuidad en el desarrollo hasta los 5 meses posnatales, a los cuales se los denominó movimientos generales (MG). Estos MG se diferencian de otros tipos de movimientos que realiza el feto, como sobresaltos, bostezos, succión, hipo, movimientos aislados de piernas y brazos, entre otros. Se caracterizan por ser más frecuentes en ocurrir y con patrones más complejos, e incluyen una secuencia variable de movimientos de piernas, brazos, cuello y tronco que aceleran y disminuyen en intensidad, fuerza y velocidad con un comienzo y final gradual. Las rotaciones de las extremidades y los delicados cambios de dirección de los movimientos los hacen más fluidos y elegantes, y así expresan la complejidad y variabilidad. Por

otro lado, también existe evidencia de que estos movimientos se manifiestan estereotipados y rígidos, y pierden su complejidad si el sistema nervioso está dañado (*Tablas 1 y 2*).^{2,15,16}

Prechtl y Einspieler sugieren que los MG surgen del generador central de patrones que se encuentra en el tronco encefálico y la médula espinal, y se van modificando a medida que se modifican las estructuras de la corteza cerebral. Estas modificaciones se manifiestan en cambios temporales de los movimientos, los cuales se denominan: a) movimientos generales de pretérmino a partir de la semana 8 posconcepcional a la edad de término, b) movimientos de contorsión o *writhing* en niños de término hasta la semana 6-9 postérmino y gradualmente desaparecen para dar lugar a los c) movimientos de ajeteo o *fidgety*, los cuales estarán presentes hasta los 5 meses aproximadamente, cuando los movimientos voluntarios y antigravitatorios progresivamente van tomando el control del movimiento (*Figura 1*).^{2,17,18} Analizar estos MG ha permitido utilizarlos como

TABLA 1. Características de los movimientos *writhing* o de contorsión normales y anormales entre las semanas 20 y 46 posconcepcional

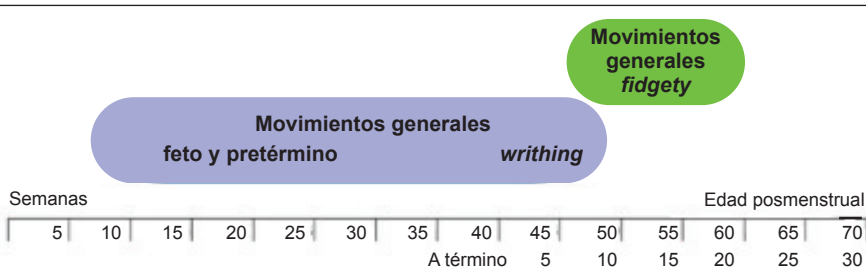
Normales	• Complejos e involucran todo el cuerpo con rotaciones • Fluidos con principio y final gradual • Variables en fuerza y velocidad
Anormales	• Pobre repertorio, monótonos • Rigidez sincronizada, sin fluidez, espasmódicos • Caóticos

Tabla 2. Características de los movimientos *fidgety* (ajeteo) entre las semanas 9 y 20 postérmino

Normales	• Pequeña amplitud y velocidad moderada • Aceleración variable en 3 planos • Movimientos semicirculares de muñeca y tobillos • Participa todo el cuerpo cabeza y tronco
Anormales	• F-: ausencia de <i>fidgety</i> normal • F+: amplitud y velocidad muy exagerados

F-: no manifiesta movimientos normales; F+ manifiesta movimientos muy exagerados.

FIGURA 1. Desarrollo temporal de los movimientos generales



herramienta de evaluación de su calidad, debido a la sencilla utilización, el bajo costo y a la sensibilidad del 98 % en detectar precozmente trastornos motores antes de los 5 meses de vida cuando se la utiliza junto con una historia clínica detallada del niño.^{4,16,18,19}

El procedimiento para realizar las filmaciones y evaluar los MG consta de realizar videos de 1 a 3 minutos de duración, con el niño acostado boca arriba, tomando la imagen del cuerpo entero solo vestido con pañal o muy ligera ropa que permita observar sus movimientos libremente. El niño debe estar en estado de vigilia y tranquilo. Luego se analiza el video, haciendo un análisis gestáltico, y se lo categoriza según está recomendado por Prechtl y Einspieler en normales y anormales, como se menciona en la *Tabla 1*.^{2,15,16}

RELEVANCIA DE LOS TRASTORNOS MOTORES GRAVES EN NIÑOS PREMATUROS

Los niños prematuros presentan comorbilidades motoras, sensoriales y conductuales cuando se los compara con los niños nacidos a término. Dentro de los trastornos motores, existe una mayor prevalencia de manifestar parálisis cerebral y este riesgo se incrementa a medida que disminuye la edad gestacional.²⁰ La principal causa es la encefalopatía del prematuro, que genera secuelas y es la responsable que del 5 % al 25 % de los niños prematuros manifiesten déficits motores.^{8,21} La encefalopatía del prematuro es provocada por lesiones en la sustancia blanca periventricular y frecuentemente está acompañada por lesiones en cerebelo, tálamo, ganglios basales y tronco encefálico, en una combinación de destrucción primaria y de impedimentos en los mecanismos tróficos.²²

Existe actualmente un amplio consenso sobre las ventajas que presenta el diagnóstico precoz en esta población, que permite brindar programas de intervención temprana dentro de su primer año de vida. Esta recomendación se basa en que, por un lado, su cerebro se encuentra en un período de grandes cambios estructurales y funcionales, como así también con gran potencial para contrarrestar las secuelas debido a la enorme plasticidad cerebral. Por otro lado, la detección precoz tiene por objeto ofrecer apoyo a las familias de los niños que necesitan orientación y participación en la crianza de sus hijos.^{7,8,23}

AVANCES EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA PARÁLISIS CEREBRAL

La parálisis cerebral es la discapacidad más común en la infancia con dispar prevalencia en el mundo. Abarca un grupo de síndromes que presentan trastornos permanentes del desarrollo del movimiento y la postura, que causan una limitación de la actividad, y que se atribuyen a alteraciones no progresivas ocurridas en el desarrollo del cerebro del feto o del niño. A menudo estos desórdenes son secundarios a lesiones o anomalías del cerebro, surgen en las primeras etapas del desarrollo, van modificando su expresión y provocan limitaciones en el desempeño y las actividades de la vida diaria del niño.²⁴

El diagnóstico continúa basándose en criterios de hallazgos clínicos, en algunos casos realizando neuroimágenes y en otros pocos casos se complementa con estudios metabólicos y/o genéticos,^{4,25} debido a que es poco clara la etiología en el 80 % de los casos. Nueva evidencia sugiere que el 14 % del total de los niños con parálisis cerebral responde a alteraciones génicas propias.²⁶

En relación con los avances de los estudios moleculares y genéticos, nuevas pruebas sugieren que los marcadores epigenéticos relacionados con el entorno psicosocial, químico, físico y ambiental al que están expuestos la madre y el niño son también predictivos y condicionantes de los resultados del neurodesarrollo, ya que pueden provocar efectos nocivos en el cerebro en desarrollo a largo plazo.^{1,26}

En un estudio multicéntrico publicado por Novak y otros autores, han encontrado que las tres herramientas con mayor validez predictiva para detectar la parálisis cerebral son, en primer lugar, la evaluación cualitativa de los MG de Prechtl con el 98 % de sensibilidad,^{16,17} descripta previamente; en segundo lugar, el examen neurológico infantil de Hammersmith (HINE) con el 90 % de sensibilidad, y, en tercer lugar, la resonancia magnética neonatal (RM) con el 86-89 % de sensibilidad.^{4,27,28}

La evaluación infantil Hammersmith (HINE) es una evaluación estandarizada con 26 ítems fácilmente replicable que permite evaluar niños entre los 2 y los 24 meses. Se obtiene un puntaje entre 0 y 78, y tiene alta predicción de PC a los 2 años. Esta escala puede combinarse con evaluación de MG a los 3 meses y esto mejora aún más los resultados de predecir la PC.^{4,29} Acerca de la utilización de la resonancia

magnética como método, puede realizarse hasta los 3 meses durante el sueño natural del niño o con una dosis de sedación y envuelto en su nido de contención; ya después de los 3 meses requiere anestesia general.²⁹

PERSPECTIVAS DE LA EVALUACIÓN DE LOS MOVIMIENTOS GENERALES COMBINADA CON EL USO DE LA TECNOLOGÍA

En los últimos años, se ha desarrollado el análisis de videos por medio de distintas aplicaciones computacionales junto con la evaluación de los MG y valiéndose de los avances de lo que se conoce como aprendizaje profundo (AP) e inteligencia artificial (IA). Sobre estas nuevas posibilidades, aún no existe una forma estandarizada de utilizar tanto AP como IA, ni tampoco consenso sobre cuáles son las formas de registros más convenientes.

Se han realizado publicaciones que utilizan distintas metodologías para procesar los videos. Unas lo hacen colocando un traje o pechera con sensores sobre el niño; otros colocan solo brazaletes con sensores en muñecas y tobillos sobre la piel mapeando puntos clave del cuerpo de los niños,³⁰ y en otros casos se utiliza el análisis 2D con cámaras que rastrean partes del cuerpo y características de los patrones de movimientos que luego son procesados por algoritmos.^{31,32}

Finalmente, se han publicado experiencias en las que han utilizado aplicaciones que funcionan en el teléfono celular. Basándose en esta tecnología, Adde L. y cols., crearon una aplicación que se llama In Motion, la cual instalaron en el teléfono de un grupo control de 86 padres. Esta aplicación permite seguir 7 puntos claves del cuerpo del niño y luego el equipo médico procesa los datos obtenidos de los acelerómetros que contiene el *software*, y analizan los MG obtenidos por los padres.³³ En otro estudio, Spittle propone utilizar otra aplicación para evaluar niños prematuros que se descarga en el teléfono móvil. Se les solicita a los padres que filmen a sus hijos para su posterior análisis basándose en la calidad del movimiento.³⁴

DISCUSIÓN

Sobre la base de la revisión que hemos realizado y de la experiencia personal estudiando los MG y utilizando *softwares* de *data tracking*, consideramos que este tipo de herramientas para el análisis de los videos, tal como Silva y

colaboradores describen,³⁰ aún no son capaces por sí solas de distinguir, como lo hace el ojo humano, entre distintos tipos de movimientos anormales, y esto les quita el valor pronóstico.³⁵ Obtener buenos resultados a corto y mediano plazo utilizando inteligencia artificial parece ser muy aventurado a pesar de los intentos que se vienen realizando, ya que estos procedimientos insumen mucho tiempo, recursos tecnológicos y económicos en contraste con la posibilidad tradicional de poder sacar conclusiones luego de la observación de un corto video. Es de destacar que los estudios realizados que utilizan AP e IA utilizan muestras pequeñas, han requerido importante apoyo financiero y tecnológico para su realización, y esto nos limita ampliamente en nuestro medio, sumado a que aún las aplicaciones que se descargan en los teléfonos son de uso cerrado para investigadores y no de uso libre. Es muy probable que se deba seguir utilizando el análisis humano de videos durante cierto tiempo en la evaluación de los MG y esperar mayores y mejores resultados a gran escala de los *softwares* que podrían analizar gran cantidad de videos.

CONCLUSIONES

Consideramos que los desafíos de los próximos años serán mejorar la precisión con que se detectan precozmente niños con alto riesgo y mantener comunicación entre los expertos en desarrollo junto con ingenieros informáticos para poder garantizar la confiabilidad de los futuros modelos matemáticos.³⁰

La utilización a futuro de una combinación de evaluaciones estándar junto con AP o IA a gran escala facilitaría la detección precoz y la pronta incorporación de niños a programas de intervención temprana. De este modo, se podría beneficiar el niño y su familia, desde los primeros meses de vida, al aportarle asesoramiento e incorporándola en el tratamiento de sus hijos como parte fundamental, asimismo disminuiría el estrés y mejoraría la salud mental. ■

Agradecimientos

A Viridiana Pistorio y a Ramilo Freudenthal por sus valiosos aportes al manuscrito.

REFERENCIAS

1. Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, et al. Early Experience Alters Brain Function and Structure. *Pediatrics*. 2004; 113(4):846-57.
2. Einspieler C, Prechtl HFR. Prechtl's assessment of general

- movements: A diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005; 11(1):61-7.
3. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros. 2018 [Acceso: 2 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
4. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(9):897-907.
5. Rodríguez J(ed). El niño que fue prematuro. Buenos Aires: Fundación Garrahan; 2015.
6. Hadders-Algra M. Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders-Age-Dependent Challenges and Opportunities. *J Clin Med.* 2021; 10(4):861.
7. Hadders-Algra M, Boxum AG, Hielkema T, Hamer EG. Effect of early intervention in infants at very high risk of cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2017; 59(3):246-58.
8. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(11):CD005495.
9. Kostović I, Jovanov-Milošević N, Radoš M, Sedmak G, et al. Perinatal and early postnatal reorganization of the subplate and related cellular compartments in the human cerebral wall as revealed by histological and MRI approaches. *Brain Struct Funct.* 2014; 219(1):231-53.
10. Hadders-Algra M. Early human motor development: From variation to the ability to vary and adapt. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018; 90:411-27.
11. Hadders-Algra M. Early human brain development: Starring the subplate. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018; 92:276-90.
12. Hadders-Algra M. Neural substrate and clinical significance of general movements: an update. *Dev Med Child Neurol.* 2018; 60(1):39-46.
13. Mailath-Pokorny M, Kasprian G, Mitter C, Schöpf V, et al. Magnetic resonance methods in fetal neurology. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012; 17(5):278-84.
14. Luchinger AB, Hadders-Algra M, Van Kan CM, De Vries JIP. Fetal onset of general movements. *Pediatr Res.* 2008; 63(2):19-5.
15. Einspieler C, Marschik PB, Prechtl HFR. Human motor behavior: Prenatal origin and early postnatal development. *J Psychol.* 2008; 216(3):147-53.
16. Einspieler C, Marschik PB, Bos AF, Ferrari F, et al. Early markers for cerebral palsy: Insights from the assessment of general movements. *Future Neurol.* 2012; 7(6):709-17.
17. Seesahai J, Luther M, Church PT, Maddalena P, et al. The assessment of general movements in term and late-preterm infants diagnosed with neonatal encephalopathy, as a predictive tool of cerebral palsy by 2 years of age-a scoping review. *Syst Rev.* 2021; 10(1):226.
18. Burger M, Louw QA. The predictive validity of general movements - A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13(5):408-20.
19. Barbosa VM, Einspieler C, Smith E, Bos AF, et al. Clinical Implications of the General Movement Optimality Score: Beyond the Classes of Rasch Analysis. *J Clin Med.* 2021; 10(5):1069.
20. Chung EH, Chou J, Brown KA. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: A recent literature review. *Transl Pediatr.* 2020; 9(Suppl 1):S3-8.
21. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol.* 2009; 8(1):110-24.
22. Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, Rosenberg PA. The developing oligodendrocyte: Key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci.* 2011; 29(4):423-40.
23. Schmidt W, Regan M, Fahey M, Paplinski A. General movement assessment by machine learning: ¿why is it so difficult? *J Med Artif Intell.* 2019; 2:15.
24. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007; 109:8-14.
25. Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics.* 2012; 130(5):e1285-312.
26. Oldenburg K, O'Shea TM, Fry R. Genetic and epigenetic factors and early life inflammation as predictors of neurodevelopmental outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020; 25(3):101115.
27. Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55(5):418-26.
28. McIntyre S, Morgan C, Walker K, Novak I. Cerebral palsy-Don't delay. *Dev Disabil Res Rev.* 2011; 17(2):114-29.
29. Spittle AJ, Morgan C, Olsen JE, Novak I, Cheong JLY. Early Diagnosis and Treatment of Cerebral Palsy in Children with a History of Preterm Birth. *Clin Perinatol.* 2018; 45(3):409-20.
30. Silva N, Zhang D, Kulvicius T, Gail A, et al. The future of General Movement Assessment: The role of computer vision and machine learning – A scoping review. *Res Dev Disabil.* 2021; 110:103854.
31. Reich S, Zhang D, Kulvicius T, Bölte S, et al. Novel AI driven approach to classify infant motor functions. *Sci Rep.* 2021; 11(1):9888.
32. Mathis A, Mamidanna P, Cury KM, Abe T, et al. DeepLabCut: markerless pose estimation of user-defined body parts with deep learning. *Nat Neurosci.* 2018; 21(9):1281-9.
33. Adde L, Brown A, van den Broeck C, DeCoen K, et al. In-Motion-App for remote General Movement Assessment: A multi-site observational study. *BMJ Open.* 2021; 11(3):e042147.
34. Spittle AJ, Olsen J, Kwong A, Doyle LW, et al. The Baby Moves prospective cohort study protocol: Using a smartphone application with the General Movements Assessment to predict neurodevelopmental outcomes at age 2 years for extremely preterm or extremely low birthweight infants. *BMJ Open.* 2016; 6(10):e013446.
35. Einspieler C, Marschik PB. Complementary thinking: Future perspectives on the assessment of general movements. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55(8):682-3.

Assessment of general movements in preterm infants as a predictor of cerebral palsy

Néstor Rosendo^{a,b} , Agustina Vericat^{b,c} 

ABSTRACT

At present, the early identification of cerebral palsy still poses a major challenge for the health system worldwide. Great advances have been made in neonatology in reducing mortality, but not morbimortality. Cerebral palsy remains the most common sequela of all developmental disorders, especially among those born prematurely. The possibility of early detection before 5 months of age has many benefits for the child and their family, since it allows very early initiation of treatment.

In this study, we describe a highly sensitive and specific tool known as Prechtl's assessment of general movements and its potential complementation with technological apps for early detection.

Key words: disability/assessment; newborn; motor activity; cerebral palsy; neurodevelopmental disorders.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02764.eng>

To cite: Rosendo N, Vericat A. Assessment of general movements in preterm infants as a predictor of cerebral palsy. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202764.

^a Kinesiology Department, Hospital Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Argentina; ^b Institute of Health Sciences, Universidad Nacional Arturo Jauretche, Florencio Varela, Argentina; ^c Research Room of the Teaching, Research and Training Service, Hospital Interzonal General de Agudos San Roque (SISDIC HIGA San Roque), Gonnet, Argentina.

Correspondence to Néstor Rosendo: nhrosendo@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-5-2022

Accepted: 11-1-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

By simply observing the behavior of a newborn child in different situations, valuable information can be gained about their development in relation to their gestational age and environmental factors. Infants' ability to self-regulate, their support needs, and behavioral states are expressed through the motor system. Thus, the clinical assessment of an infant's movements has regained momentum, particularly for the detection of cerebral palsy.^{1,2}

The objective of this study is to conduct a bibliographic review of new tools for the early detection of cerebral palsy using standardized clinical assessments, such as general movements (GM), and the possibility of combining them with technological apps.

BACKGROUND

Preterm is defined as infants born alive before 37 weeks of gestation and are classified depending on their gestational age.³

Advances in perinatal care have prolonged the survival of preterm infants with a very low gestational age, and it is recommended that they enter follow-up programs and are individually assessed in different areas of development.⁴

In Argentina, it is estimated that preterm births account for 10% of all live births and are of great concern to public health, as they are the leading cause of death and comorbidities in children younger than 5 years.⁵

The central nervous system is one of the most affected systems in this population and may develop lesions of varying severity with short- and long-term sequelae. The identification of a potential involvement of the nervous system at an early age has been a challenge for many years in the field of neurology. Its early detection would allow a timely intervention and thus enhance the major neuroplastic changes in the early years, with an improvement in these children's quality of life.^{4,6-8}

NEUROBIOLOGICAL SUBSTRATE OF MOVEMENTS IN EARLY LIFE

Changes in the development of the nervous system in the first year of life allow us to understand the transformation of motor activity in this period. The most significant modifications in the brain occur during the second half of gestation and the first 3 months after birth, particularly in the cortical subplate and the cerebellum. Two phases of development are distinguished in this period: a) the transient cortical subplate phase, mainly present during the first months of fetal life until the

first 3 postnatal months, followed by b) the phase in which the permanent circuitries dominate.⁹

This transformation of the brain and cerebellum architecture has a huge influence on the movements observed in preterm infants and may be responsible for neurodevelopmental disorders, such as cerebral palsy (CP), autism spectrum disorders, and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).¹⁰

This has been proven by histological studies of the cerebral cortex in which the processes of neurogenesis, neuronal migration, and apoptosis have been analyzed, as well as through functional MRIs in resting states in fetuses from 20 weeks postmenstrual age to 38 weeks postmenstrual age, in children in whom the levels of inter- and intra-hemispheric connectivity were studied.¹¹ In typical development, the integrity of the complex cortical-subcortical networks and the connectivity of the white matter and the transient cortical subplate play a dominant role in the temporary presence of general movements in the last months of gestation and the first 3 months of postnatal life. The cortical activity in the primary sensorimotor cortex shifts from the subplate to the cortical plate leading to changes in connectivity between 3 and 5 months of corrected age. In addition, this structural and functional activity that develops in the brain during the last months of gestation makes it more vulnerable to lesions of all kinds. Hence, it is necessary to use standardized assessments to monitor how these complex processes involved in children's motor development are progressing.¹²

DESCRIPTION OF GENERAL MOVEMENTS. THEIR PREDICTIVE VALUE IN SEVERE NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS

From the 8th-10th week postmenstrual age, whole-body movements have been detected by transvaginal ultrasound and dynamic MRI,^{13,14} usually performed in pregnant women at 18th gestational weeks onwards. Prechtl, Einspieler, and Marschik have based their work on these and other studies to identify some types of movements, called general movements (GMs), that are distinguished from the motor repertoire of an intrauterine fetus and that exhibit developmental continuity up to 5 postnatal months. These GMs differ from other types of movements performed by the fetus, such as startles, yawns, sucks, hiccoughs, isolated leg and arm movements, among others. They are characterized by being more frequent in

occurrence and with more complex patterns, and include a variable sequence of leg, arm, neck, and trunk movements that accelerate and decrease in intensity, strength, and speed with a gradual beginning and end. Rotations around the limb axes and slight changes in the direction of movement make them fluent and elegant and create the impression of complexity and variability. On the other hand, if the nervous system is impaired, these movements lose their complex character and become monotonous and rigid (*Tables 1 and 2*).^{2,15,16}

Prechtl and Einspieler suggest that GMs arise from the central pattern generator most likely located in the brainstem and spinal cord, and undergo changes as structures of the cerebral cortex are modified. These modifications are manifested in temporal changes in movements, which are called: a) preterm general movements from postconceptional week 8 to term-age, b) writhing movements in term infants until 6–9 weeks post-term, which gradually disappear

to give way to c) fidgety movements, which will be present until approximately 5 months of age, when voluntary and antigravitational movements progressively take control of the movement (*Figure 1*).^{2,17,18} The analysis of these GMs has made it possible to use them as a tool to assess their quality due to their ease of use, low cost, and 98% sensitivity in the early detection of motor disorders before 5 months of age when used together with a thorough clinical history of the child.^{4,16,18,19}

The procedure for filming and assessing GMs consists of making 1–3 minute long videos, with the child in supine position, spanning the whole body, with the child comfortably dressed in a diaper or very light clothing that allows to observe the child's movements freely. The child should be awake and calm. Then the Gestalt approach is used to analyze the video and movements are categorized, as recommended by Prechtl and Einspieler, into normal and abnormal, as mentioned in *Table 1*.^{2,15,16}

TABLE 1. Characteristics of writhing movements between 20 and 46 weeks postconception

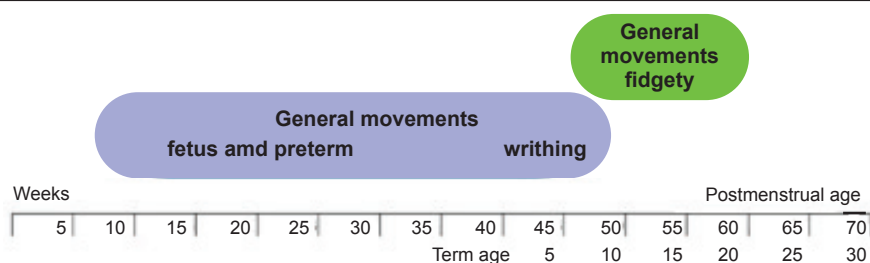
Normal	• Complex, involving the whole body with rotations • Fluent, with gradual onset and end • Variable in terms of strength and speed
Abnormal	• Poor and monotonous repertoire • Synchronized stiffness, non-fluent, jerky • Chaotic

TABLE 2. Characteristics of fidgety movements between 9 and 20 weeks post-term

Normal	• Small range and moderate speed • Variable acceleration in 3 plane • Semicircular wrist and ankle movements • Involving the whole body, head, and trunk
Abnormal	• F-: absence of normal fidgety movements • F+: very exaggerated range and speed

F-: does not express normal movements; F+: expresses very exaggerated movements.

FIGURE 1. Temporal development of general movements



RELEVANCE OF SEVERE MOTOR DISORDERS IN PRETERM INFANTS

Preterm infants have motor, sensory, and behavioral comorbidities when compared to full-term infants. Among motor disorders, there is a higher prevalence of cerebral palsy, and this risk increases with decreasing gestational age.²⁰ The main cause is encephalopathy of prematurity, which causes sequelae and is responsible for 5% to 25% of preterm infants with motor deficits.^{8,21} Encephalopathy of prematurity is caused by lesions in the periventricular white matter and is frequently accompanied by lesions in the cerebellum, thalamus, basal ganglia, and brainstem, in a combination of primary destruction and impairment of trophic mechanisms.²²

Currently, there is broad consensus on the advantages of early diagnosis in this population, that makes it possible to provide early intervention programs within the first year of life. This recommendation is based on the fact that, on the one hand, at this stage, the brain is in a period of major structural and functional changes and has great potential to offset the sequelae due to the enormous brain plasticity. On the other hand, early detection is intended to provide support to the families who need guidance and participation in the upbringing of their children.^{7,8,23}

ADVANCES IN THE EARLY DETECTION OF CEREBRAL PALSY

Cerebral palsy is the most common disability in childhood, with varying prevalence worldwide. It encompasses a group of syndromes that cause permanent developmental disorders of movement and posture, and activity limitations, and are attributed to non-progressive disturbances that occurred in the development of the fetal or infant brain. These disorders are often secondary to brain lesions or abnormalities, arise in the early stages of development, modify their expression, and cause limitations in the child's performance and activities of daily living.²⁴

Diagnosis continues to be based on clinical findings; in some cases, it is complemented with neuroimaging and, in other few cases, with metabolic and/or genetic studies^{4,25} because the etiology is unclear in 80% of cases. New evidence suggests that 14% of all children with CP have genetic alterations of their own.²⁶

Regarding advances in molecular and genetic studies, new evidence suggests that epigenetic markers related to the psychosocial, chemical,

physical, and environmental setting to which the mother and child are exposed are also predictive and conditioning of neurodevelopmental outcomes as, in the long run, they may lead to deleterious effects on the developing brain.^{1,26}

In a multicenter study published by Novak et al., they found that the 3 tools with the highest predictive validity for detecting CP are, firstly, Prechtl's qualitative assessment of GMs with a 98% sensitivity,^{16,17} described above; secondly, the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) with a 90% sensitivity; and, thirdly, the neonatal MRI with an 86-89% sensitivity.^{4,27,28}

The HINE is a standardized assessment tool which consists of 26 easily replicable items for assessing children between the ages of 2 and 24 months. Its score ranges between 0 and 78, and is highly predictive of CP at 2 years old. This scale may be combined with the assessment of GMs at 3 months of age, which further improves the results to predict CP.^{4,29} Regarding the use of MRI as a method, it can be performed up to 3 months of age during the child's natural sleep or with a dose of sedation and wrapped in its sleeper nest; after 3 months of age, general anesthesia is required.²⁹

PROSPECTS FOR THE ASSESSMENT OF GENERAL MOVEMENTS COMBINED WITH THE USE OF TECHNOLOGY

In recent years, video analysis has been developed by means of different computational applications in conjunction with the assessment of GMs and using advances in what is known as deep learning (DL) and artificial intelligence (AI). Regarding these new possibilities, there is still no standardized approach of using both DL and AI, nor a consensus regarding which are the most convenient forms of recording.

There are other publications using different methodologies to process videos. Some methodologies imply placing a suit or breastplate with sensors on the child; others only place bracelets with sensors on the skin of the wrists and ankles mapping key points of the child's body,³⁰ and in other cases 2D analysis is used with cameras that track body parts and characteristics of movement patterns that are then processed by algorithms.^{31,32}

Finally, experiences have been published in which they have used smartphone apps. Based on this technology, Adde L. et al. created an app called In Motion, which they installed on the

phone of a control group of 86 parents. This app tracks 7 key points on the child's body and then the medical team processes the data obtained from the accelerometers included in the software, and analyzes the GMs collected by the parents.³³ In another study, Spittle proposes the assessment of preterm infants by using another smartphone app. Parents are asked to film their children for further analysis on the basis of the quality of movement.³⁴

DISCUSSION

Based on our review and personal experience studying GMs and using data tracking software, we believe that this type of video analysis tools, as Silva et al. have described,³⁰ are not yet capable of distinguishing, as the human eye does, between different types of abnormal movements, and this undermines their prognostic value.³⁵ Obtaining good results in the short- and medium-term using AI seems to be very risky in spite of the attempts made, since these procedures are time-consuming, and require a lot of technological and economic resources, in contrast to the traditional possibility of being able to draw conclusions after watching a short video. It should be noted that sample sizes in studies carried out using DL and AI are small, significant financial and technological support has been required for conducting them, and this limits us greatly in our setting, in addition to the fact that even the apps downloaded to phones are for closed use by researchers and not for free use. It is very likely that human analysis of videos will continue to be used for some time in the assessment of GMs and better and better large-scale outcome are expected from software programs that could analyze a large number of videos.

CONCLUSIONS

We believe that, in the coming years, the challenges will lie in improving the accuracy for the early detection of high risk children and maintaining the communication between developmental experts and computer engineers to ensure the reliability of future mathematical models.³⁰

Future use of a combination of standard assessments and large-scale DL or AI would facilitate the early detection and implementation of early intervention programs in children. This could benefit both children and their families, from the first months of life, by providing counseling and implementing them as a key part of their

children's treatment, as well as reducing stress and improving mental health. ■

Acknowledgments

We would like to thank Viridiana Pistorio and Ramilo Freudhenthal for their valuable contributions to the manuscript.

REFERENCES

1. Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, et al. Early Experience Alters Brain Function and Structure. *Pediatrics*. 2004; 113(4):846-57.
2. Einspieler C, Prechtl HFR. Prechtl's assessment of general movements: A diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005; 11(1):61-7.
3. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros. 2018 [Accessed on: November 2nd, 2022]. Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
4. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(9):897-907.
5. Rodríguez J(ed). El niño que fue prematuro. Buenos Aires: Fundación Garrahan; 2015.
6. Hadders-Algra M. Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders-Age-Dependent Challenges and Opportunities. *J Clin Med*. 2021; 10(4):861.
7. Hadders-Algra M, Boxum AG, Hielkema T, Hamer EG. Effect of early intervention in infants at very high risk of cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2017; 59(3):246-58.
8. Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(11):CD005495.
9. Kostović I, Jovanov-Milošević N, Radoš M, Sedmak G, et al. Perinatal and early postnatal reorganization of the subplate and related cellular compartments in the human cerebral wall as revealed by histological and MRI approaches. *Brain Struct Funct*. 2014; 219(1):231-53.
10. Hadders-Algra M. Early human motor development: From variation to the ability to vary and adapt. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018; 90:411-27.
11. Hadders-Algra M. Early human brain development: Starring the subplate. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018; 92:276-90.
12. Hadders-Algra M. Neural substrate and clinical significance of general movements: an update. *Dev Med Child Neurol*. 2018; 60(1):39-46.
13. Mailath-Pokorny M, Kasprian G, Mitter C, Schöpf V, et al. Magnetic resonance methods in fetal neurology. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012; 17(5):278-84.
14. Lühinger AB, Hadders-Algra M, Van Kan CM, De Vries JIP. Fetal onset of general movements. *Pediatr Res*. 2008; 63(2):19-5.
15. Einspieler C, Marschik PB, Prechtl HFR. Human motor behavior: Prenatal origin and early postnatal development. *J Psychol*. 2008; 216(3):147-53.
16. Einspieler C, Marschik PB, Bos AF, Ferrari F, et al. Early markers for cerebral palsy: Insights from the assessment of general movements. *Future Neurol*. 2012; 7(6):709-17.
17. Seesahai J, Luther M, Church PT, Maddalena P, et al. The assessment of general movements in term and late-preterm infants diagnosed with neonatal encephalopathy,

- as a predictive tool of cerebral palsy by 2 years of age-a scoping review. *Syst Rev*. 2021; 10(1):226.
18. Burger M, Louw QA. The predictive validity of general movements - A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009; 13(5):408-20.
 19. Barbosa VM, Einspieler C, Smith E, Bos AF, et al. Clinical Implications of the General Movement Optimality Score: Beyond the Classes of Rasch Analysis. *J Clin Med*. 2021; 10(5):1069.
 20. Chung EH, Chou J, Brown KA. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: A recent literature review. *Transl Pediatr*. 2020; 9(Suppl 1):S3-8.
 21. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009; 8(1):110-24.
 22. Volpe JJ, Kinney HC, Jensen FE, Rosenberg PA. The developing oligodendrocyte: Key cellular target in brain injury in the premature infant. *Int J Dev Neurosci*. 2011; 29(4):423-40.
 23. Schmidt W, Regan M, Fahey M, Paplinski A. General movement assessment by machine learning: ¿why is it so difficult? *J Med Artif Intell*. 2019; 2:15.
 24. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007; 109:8-14.
 25. Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics*. 2012; 130(5):e1285-312.
 26. Oldenburg K, O'Shea TM, Fry R. Genetic and epigenetic factors and early life inflammation as predictors of neurodevelopmental outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020; 25(3):101115.
 27. Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55(5):418-26.
 28. McIntyre S, Morgan C, Walker K, Novak I. Cerebral palsy-Don't delay. *Dev Disabil Res Rev*. 2011; 17(2):114-29.
 29. Spittle AJ, Morgan C, Olsen JE, Novak I, Cheong JLY. Early Diagnosis and Treatment of Cerebral Palsy in Children with a History of Preterm Birth. *Clin Perinatol*. 2018; 45(3):409-20.
 30. Silva N, Zhang D, Kulvicius T, Gail A, et al. The future of General Movement Assessment: The role of computer vision and machine learning – A scoping review. *Res Dev Disabil*. 2021; 110:103854.
 31. Reich S, Zhang D, Kulvicius T, Bölte S, et al. Novel AI driven approach to classify infant motor functions. *Sci Rep*. 2021; 11(1):9888.
 32. Mathis A, Mamidanna P, Cury KM, Abe T, et al. DeepLabCut: markerless pose estimation of user-defined body parts with deep learning. *Nat Neurosci*. 2018; 21(9):1281-9.
 33. Adde L, Brown A, van den Broeck C, DeCoen K, et al. In-Motion-App for remote General Movement Assessment: A multi-site observational study. *BMJ Open*. 2021; 11(3):e042147.
 34. Spittle AJ, Olsen J, Kwong A, Doyle LW, et al. The Baby Moves prospective cohort study protocol: Using a smartphone application with the General Movements Assessment to predict neurodevelopmental outcomes at age 2 years for extremely preterm or extremely low birthweight infants. *BMJ Open*. 2016; 6(10):e013446.
 35. Einspieler C, Marschik PB. Complementary thinking: Future perspectives on the assessment of general movements. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55(8):682-3.



Síndrome de Wildervanck: reporte de un caso clínico

María del Carmen Chima-Galán^a, Norma A. Sánchez-Beltrán^{a,b}, Liliana García-Ortiz^c 

RESUMEN

El síndrome de Wildervanck (cérvido-óculo-acústico) es una patología muy rara, caracterizada por la tríada clásica de fusión de vértebras cervicales o anomalía de Klippel-Feil, síndrome de Duane (paresia del VI par craneal) e hipoacusia. Se han descrito, además, otras afecciones a nivel vascular, cardíaco y musculoesquelético.

En este caso clínico, describimos a una paciente que cumple la tríada cardinal, además de presentar datos clínicos adicionales que no han sido reportados con anterioridad, lo cual contribuye a la ampliación del fenotipo de la enfermedad. Asimismo, realizamos una revisión de la literatura respecto a este síndrome.

Palabras clave: síndrome cérvido-óculo-acústico, síndrome de Wildervanck, síndrome de Klippel-Feil, pérdida auditiva.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02624>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02624.eng>

Cómo citar: Chima-Galán MC, Sánchez-Beltrán NA, García-Ortiz L. Síndrome de Wildervanck: reporte de un caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202624.

^a Servicio de Genética, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México; ^b Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; ^c División de Medicina Genómica y Genética Clínica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México.

Correspondencia: Liliana García-Ortiz: garortiz@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 28-2-2022.

Aceptado: 21-7-2022.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El síndrome cérvico-óculo-acústico o de síndrome de Wildervanck (OMIM 314600) se caracteriza por la presencia de anomalía de Klippel-Feil (fusión de vértebras cervicales con vértebras en mariposa), síndrome de Duane (parálisis del VI par craneal con retracción del globo ocular en aducción) y sordera conductiva, neurosensorial o mixta.¹ Además, se manifiestan otras características clínicas, tales como asimetría facial, paladar hendido, prominencias óseas en rama mandibular,² anomalías vasculares diversas,^{3,4} malformaciones cardíacas⁵ y defectos en el desarrollo de la médula espinal.⁶

En relación con hallazgos radiológicos, se han descrito distintas malformaciones a nivel de oído medio e interno, como estrechamiento del conducto auditivo interno, malformación de Mondini y remanentes vestigiales de las estructuras de oído interno, así como ausencia del VI par craneal.^{4,6,7}

Los primeros casos descritos datan de 1952 y hasta la fecha se han reportado 90 casos,⁸ de los cuales la mayoría son pacientes de sexo femenino, con una proporción 10:1. Debido a esto, se ha propuesto que tiene un modo de herencia ligado al X dominante, por lo que la ausencia de un gen funcional en estado hemicígoto podría causar una mayor tasa de letalidad en pacientes de sexo masculino que presentan el síndrome.^{4,6} No obstante, se proponen otros tipos de herencia, como la autosómica dominante y poligénica.⁷

En México, existe el reporte de un caso de un paciente de sexo masculino que presenta fusión de cuerpos vertebrales, hipoacusia grave bilateral y displasia coclear con canal auditivo interno estrecho. El cariotipo convencional que se le realizó no mostró alteraciones estructurales o numéricas en ninguno de los cromosomas.⁹

Al momento no existe un locus definido para el síndrome de Wildervanck, sin embargo, en un reporte reciente de un paciente de sexo masculino afectado con el síndrome, se descubrió mediante arreglo de hibridación genómica comparada (aCGH) una microdelección de novo de 2 kb en la región Xp26.3, que escinde un único gen de esta región, el gen del factor de crecimiento de fibroblastos 13 o *FGF13*. Se especula que este gen participa en la embriogénesis, la morfogénesis, el crecimiento celular, la reparación de tejidos, la proliferación de progenitores neuronales, la migración neuronal y el crecimiento de conos. La pérdida o alteración

de su estructura génica podría estar asociada a la falta de desarrollo del VI par craneal, el oído interno, la columna cervical, las extremidades, entre otras.^{6,10}

El diagnóstico diferencial puede ser complejo, debido a la superposición de manifestaciones clínicas con otros síndromes más comunes, como los descritos anteriormente o con el síndrome de Goldenhar. Sin embargo, en este último, la microsomía hemifacial, las alteraciones oculares, junto con defectos vertebrales y la afección de ambos sexos en la misma proporción, nos orientan a su diagnóstico.¹¹

Con el objetivo de describir las características clásicas del síndrome de Wildervanck, así como aportar nuevos datos al espectro fenotípico, se presenta el caso clínico de una paciente de sexo femenino que, además de tener la afección cervico-óculo-acústica, presenta malformación de extremidad superior izquierda y afección cardíaca no descrita con anterioridad.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 14 años de edad, referida a la consulta de Genética con el diagnóstico de múltiples anomalías congénitas y cariotipo 46,XX,9qh+.

Antecedentes heredofamiliares negativos; producto de cuarto embarazo de padres no consanguíneos y sanos, embarazo normoevolutivo de 37 semanas, resuelto por vía vaginal. Al nacimiento, peso y talla dentro de parámetros normales.

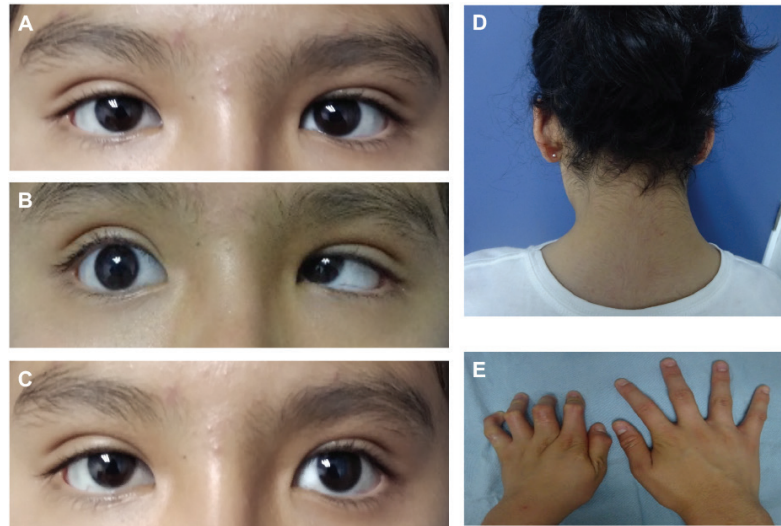
Inició su padecimiento a los 4 meses de edad, con presencia de camptodactilia en mano izquierda, por lo cual fue intervenida quirúrgicamente en dos ocasiones. A los 4 años comenzó con limitación en los movimientos oculares de aducción bilaterales y estrabismo convergente; se le diagnosticó síndrome de Duane con ambliopía y astigmatismo hipertrópico. A los 5 años manifestó datos de hipoacusia unilateral y a los 10 años de edad se evidenció escoliosis torácica.

A la exploración física, talla de 1,47 metros (pC 25), peso de 46,5 kg (pC 25), perímetro cefálico de 54 cm (pC 25). Cráneo normocéfalo, implantación capilar posterior baja, microsomía hemifacial izquierda, puente nasal ancho, ojos simétricos; ojo derecho con limitación grave a la abducción y aducción; ojo izquierdo con limitación grave a la abducción y leve a la aducción, enoftalmos leve en aducción de ojo derecho y moderado en el izquierdo. Cuello corto

con limitación en arcos de movimiento, tórax corto, columna vertebral con escoliosis hacia la derecha, camptodactilia en mano izquierda. (Figura 1. A, B, C, D, E).

Se solicitaron los siguientes estudios de gabinete. Los potenciales evocados auditivos revelaron hipoacusia grave izquierda por lesión del receptor. Audiometría tonal, logaudiometría

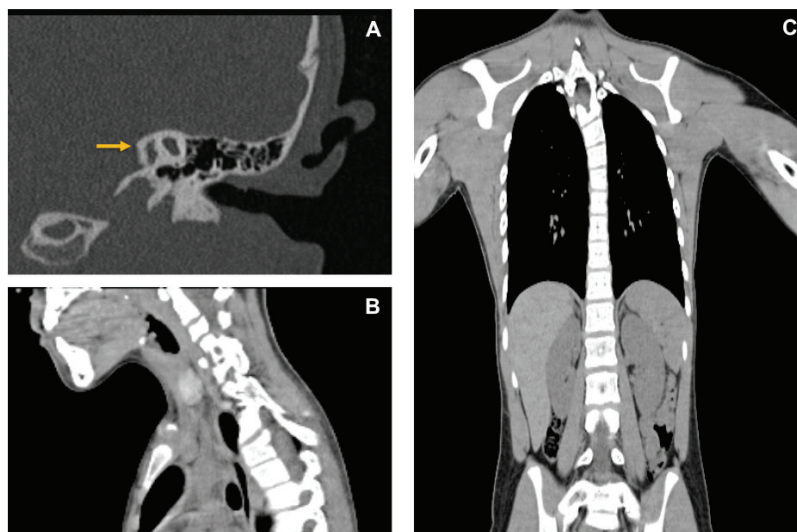
FIGURA 1. Síndrome de Duane tipo I. A) Mirada primaria con estrabismo. B) Mirada derecha con limitación a la abducción y enoftalmos moderado de ojo izquierdo. C) Mirada izquierda con limitación de la abducción, enoftalmos leve de ojo derecho. D) Implantación capilar posterior baja. E) Camptodactilia en mano izquierda



y timpanometría con reporte de anacusia izquierda con ausencia de la función de reserva coclear y función disminuida del oído medio. En tomografía axial computarizada (TAC) de oído

izquierdo, se observa malformación grave de oído interno, fusión de laberinto óseo con remanentes vestigiales de conductos semicirculares y cóclea (Figura 2. A). Ecocardiograma con reporte

FIGURA 2. A) Tomografía axial computarizada de oído izquierdo. La flecha indica los remanentes vestigiales de cóclea, vestíbulo y conductos semicirculares. B) Resonancia magnética de columna cervical (corte axial): fusión de vertebrae a nivel de C4-C5. C) Resonancia magnética de columna (corte coronal): elevación escapular, anomalías de segmentación a nivel cervicotorácico y deformidad de cuerpos vertebrales



de prolapso leve anterior de válvula mitral. En resonancia magnética de columna, se observa anomalía de Klippel Feil; fusión de C4 a C5 con cuerpos vertebrales en mariposa que condiciona escoliosis cervicotorácica dextroconvexa (*Figura 2. B y C*). Ultrasonido renal sin alteraciones estructurales.

DISCUSIÓN

El síndrome de Wildervanck es una enfermedad genética rara, caracterizado por una tríada fenotípica que incluye la anomalía de Klippel-Feil, el síndrome de Duane y sordera congénita.¹² Nosotros presentamos un caso de una paciente de sexo femenino que cumple con los criterios diagnósticos del síndrome y que, además, presenta camptodactilia en mano izquierda, así como una alteración estructural del corazón, caracterizada por prolapso leve de la válvula mitral; estas últimas no descritas con anterioridad en otros pacientes, por lo cual, podrían considerarse dentro de la expresividad variable de la anomalía de Klippel-Feil.¹³ Al igual que otros casos esporádicos reportados en la literatura, en este caso no se encontró ningún antecedente familiar ni datos de consanguinidad.

Debido a que los pacientes con síndrome de Wildervanck presentan variedad de dismorfias y alteraciones viscerales, el cariotipo convencional es el primer estudio diagnóstico solicitado para evaluar la constitución cromosómica, como se ha reportado en varios pacientes incluida la nuestra.^{9,14}

Hasta la fecha, no se ha esclarecido una etiología específica para el síndrome de Wildervanck, sin embargo, se han propuesto algunos genes candidatos, como *FGF13*, que interviene en los procesos de proliferación y migración neuronal,⁶ o los genes del factor de diferenciación de crecimiento 3 y 6 (*GDF3*, *GDF6*), en los cuales se han descrito mutaciones asociadas al síndrome de Klippel Feil 1, que intervienen en el desarrollo de malformaciones articulares y cardíacas.¹³ Los genes *FGF3* y *HOXA 1* están asociados con aplasia laberíntica, que se produce durante la tercera semana de gestación, sin embargo, también se relacionan con otros síndromes, como el de aplasia laberíntica, microtia y microdoncia (LAMM), y síndrome de mutación *HOXA1*, caracterizado por aplasia de la carótida bilateral, retraso en el crecimiento y alteraciones oculares.¹⁵ Lo anterior podría indicar en el caso de nuestra paciente un tipo de herencia poligénica, dada la afección

a nivel articular y cardíaco en conjunto con las características clínicas clásicas del síndrome.

Será recomendable considerar la realización de pruebas diagnósticas basadas en citogenética molecular o secuenciación, debido a los antecedentes publicados en la literatura, que muestran alteración en genes candidatos, en *FGF13* y microdelección en Xp26.3.^{6,10}

El tratamiento de estos pacientes incluye la realización de procedimientos quirúrgicos en casos de alteraciones estructurales que comprometan la función y terapia física para reducir la limitación por los defectos óseos; así como un seguimiento multidisciplinario, dependiendo de las necesidades de cada paciente, para guiarlo en el autocuidado.¹²

CONCLUSIONES

En los pacientes con anomalía de Klippel-Feil, es importante indagar de manera intencionada alteraciones musculoesqueléticas adicionales, malformaciones cardíacas, así como realizar evaluación audiológica y oftalmológica para descartar el síndrome de Wildervanck. La integración de la tríada clásica del síndrome permite el diagnóstico oportuno y favorece la intervención temprana, que tendrá impacto en la calidad de vida de los pacientes. ■

REFERENCIAS

1. Wildervanck LS, Hoeksema PE, Penning L. Radiological examination of the inner ear of deaf-mutes presenting the cervico-oculo-acoustic syndrome. *Acta Otolaryngol.* 1966; 61(5):445-53.
2. Rihani FB. Cervico-oculo-acoustic (Wildervanck) syndrome: clinicoradiological findings. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013:bcr2013009065.
3. Dirik E, Yiş U, Dirik MA, Cakmakçi H, Men S. Vertebral artery dissection in a patient with Wildervanck syndrome. *Pediatr Neurol.* 2008; 39(3):218-20.
4. Hernando M, Urbasos M, Amarillo VE, Herrera MT, et al. Wildervanck's syndrome with severe inner ear dysplasia and agenesis of the right internal carotid artery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78(4):704-6.
5. Abu-Amro KK, Kondkar AA, Alorainy IA, Khan AO, et al. Xq26.3 microdeletion in a male with Wildervanck Syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2014; 35(1):18-24.
6. Balci S, Oguz KK, Firat MM, Boduroglu K. Cervical diastematomyelia in cervico-oculo-acoustic (Wildervanck) syndrome: MRI findings. *Clin Dysmorphol.* 2002; 11(2):125-8.
7. Dimitriadis PA, Mackeith S, Archibald C, Hussain S, Mansell N. Findings in a patient with Wildervanck syndrome. *Clin Neuroradiol.* 2015; 25(1):69-71.
8. Campeu P. Wildervanck Syndrome. [Internet]. Montreal: NORD Rare Diseases Database; 2018. [Acceso: 13 de enero de 2022]. Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/wildervanck-syndrome>
9. Monsalvo FC, Martínez CE, Téliz MM, Reyes MB, Santillán CC. Síndrome de Wildervanck (Síndrome Cervico-Ocular-

- Acústico). Presentación de un caso. *An Radiol Méx.* 2004; 3(3):213-4.
10. GeneCards The Human Gene Database. FGF13 Gene-Fibroblast Growth Factor 13. [Internet] Israel: Weizmann Institute of Science and LifeMap Sciences; 2022 [Acceso: 15 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FGF13#summaries>
11. Bogusiak K, Puch A, Arkuszewski P. Goldenhar syndrome: current perspectives. *World J Pediatr.* 2017; 13(5):405-15.
12. Bagaria A, Mathur V, Subraya M, Vyas A, Singh M. Wildervanck syndrome – a review of the “triad” and its variations. *Swiss Arch Neurol Psychiatr Psychother.* 2021; 172:w03182.
13. Frikha R. Klippel-Feil syndrome: a review of the literature. *Clin Dysmorphol.* 2019; 29(1):35-7.
14. Laban NB, Tasic VB, Danilovski D, Polenakovic M, Gucev ZS. Severe scoliosis, torticollis and short stature in a woman with Wildervanck Syndrome (WS). *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2015; 36(1):209-11.
15. Brotto D, Sorrentino F, Cenedese R, Avato I, et al. Genetics of Inner Ear Malformations: A Review. *Audiol Res.* 2021; 12(11):524-36.



Wildervanck syndrome: clinical case report

María del Carmen Chima-Galán^a, Norma A. Sánchez-Beltrán^{a,b}, Liliana García-Ortiz^c 

ABSTRACT

Wildervanck syndrome (also known as cervico-oculo-acoustic dysplasia) is a very rare disease, characterized by the typical triad of cervical vertebral fusion or Klippel-Feil anomaly, Duane syndrome (paresis of the sixth cranial nerve), and hearing loss. Other vascular, cardiac, and musculoskeletal conditions have also been described.

In this case report, we describe a patient who met the cardinal triad and also presented additional clinical data that have not been previously reported, which contribute to broadening the disease phenotype. We have also reviewed the bibliography related to this syndrome.

Key words: cervico-oculo-acoustic syndrome; Wildervanck syndrome; Klippel-Feil syndrome; hearing loss.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02624.eng>

To cite: Chima-Galán MC, Sánchez-Beltrán NA, García-Ortiz L. Wildervanck syndrome: clinical case report. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202624.

^a Department of Genetics, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Institute for Security and Social Services for State Workers, Mexico City, Mexico; ^b School of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico; ^c Service of Genomic Medicine and Clinical Genetics, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Institute for Security and Social Services for State Workers, Mexico City, Mexico.

Correspondence to Liliana García-Ortiz: garortiz@yahoo.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-28-2022

Accepted: 7-21-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Wildervanck syndrome or cervico-oculo-acoustic dysplasia (OMIM 314600) is characterized by the presence of Klippel-Feil anomaly (fusion of cervical vertebra with butterfly vertebra), Duane syndrome (paralysis of the sixth cranial nerve with retraction of the eyeball in adduction), and conduction, sensorineural, or mixed hearing loss.¹ In addition, other clinical features manifest with Wildervanck syndrome, such as facial asymmetry, cleft palate, bony prominences in the mandibular ramus,² various vascular anomalies,^{3,4} heart malformations,⁵ and defects in the development of the spinal cord.⁶

In relation to radiological findings, different middle and inner ear malformations have been described, such as narrowing of the internal auditory canal, Mondini malformation, and vestigial remnants of the inner ear structures, as well as absence of the sixth cranial nerve.^{4,6,7}

The first cases described date back to 1952 and, to date, 90 cases have been reported.⁸ Of these, most were female patients, with a 10:1 ratio. Because of this, it has been proposed that it has an X-linked dominant inheritance pattern, so the absence of a functional gene in the hemizygous state could cause a higher case fatality rate in male patients with the syndrome.^{4,6} Notwithstanding this, other types of inheritance patterns, such as autosomal dominant and polygenic, have been proposed.⁷

The case of a male patient with fusion of vertebral bodies, severe bilateral hearing loss, and cochlear dysplasia with narrow internal auditory canal has been reported in Mexico. Conventional karyotyping showed no structural or numerical alterations in any of the chromosomes.⁹

At the moment, there is no defined locus for Wildervanck syndrome; however, in a recent report of a male patient with this syndrome, a 2 kb *de novo* microdeletion in the Xp26.3 region was discovered by array comparative genomic hybridization (aCGH), which cleaves a single gene in this region, the fibroblast growth factor 13 or *FGF13* gene. It has been speculated that this gene is involved in embryogenesis, morphogenesis, cell growth, tissue repair, neural progenitor proliferation, neuronal migration, and growth cones. The loss or alteration of its gene structure may be associated with the lack of development of the sixth cranial nerve, the inner ear, the cervical spine, the limbs, among others.^{6,10}

The differential diagnosis may be intricate

due to overlapping clinical manifestations with other more common syndromes, such as those described above or Goldenhar syndrome. However, hemifacial microsomia, ocular abnormalities, together with vertebral defects and the involvement of both sexes in the same proportion in Goldenhar syndrome serve to guide diagnosis.¹¹

In order to describe the typical characteristics of Wildervanck syndrome and provide new data to the phenotypic spectrum, here we describe the clinical case of a female patient who, in addition to having cervico-oculo-acoustic involvement, presented with malformation of the left upper limb and heart involvement not previously reported.

CASE REPORT

This was a 14-year-old female patient referred to the Department of Genetics with a diagnosis of multiple congenital anomalies and karyotype 46,XX,9qh+.

She had a negative inherited family history and was the fourth child of non-consanguineous and healthy parents, with a normal pregnancy course with a vaginal delivery at 37 weeks of gestation. At birth, her weight and height were within normal parameters.

Her condition began at 4 months of age, with the presence of camptodactyly in the left hand, for which she underwent 2 surgeries. At the age of 4 years, she started with limitation of bilateral eye movements in adduction and convergent strabismus; she was diagnosed with Duane syndrome with amblyopia and hypermetropic astigmatism. At 5 years old, she showed signs of unilateral hearing loss and at 10 years old, she had evident thoracic scoliosis.

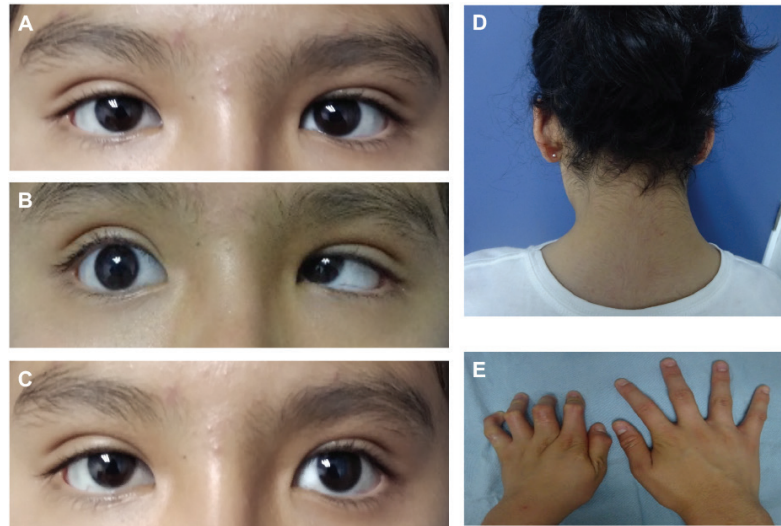
Her physical examination indicated she had a height of 1.47 meters (25th percentile), a weight of 46.5 kg (25th percentile), and a head circumference of 54 cm (25th percentile). She had a normal skull, low posterior capillary implantation, left hemifacial microsomia, wide nasal bridge, symmetrical eyes, right eye with severe limitation to abduction and adduction, left eye with severe limitation to abduction and mild limitation to adduction, mild enophthalmos in right eye adduction and moderate in left eye adduction. She had a short neck with limited arches of movement, short thorax, spine with scoliosis to the right, camptodactyly in left hand (*Figure 1. A, B, C, D, E*).

The following specialized tests were requested. Auditory evoked potentials revealed severe left hearing loss due to injury to the receptor.

The tone audiometry, speech audiometry, and tympanometry reported total deafness in the left ear with absence of cochlear reserve function and decreased middle ear function. The computed

tomography (CT) of the left ear showed severe malformation of the inner ear, fusion of the bony labyrinth with vestigial remnants of the semicircular canals and cochlea (*Figure 2. A*).

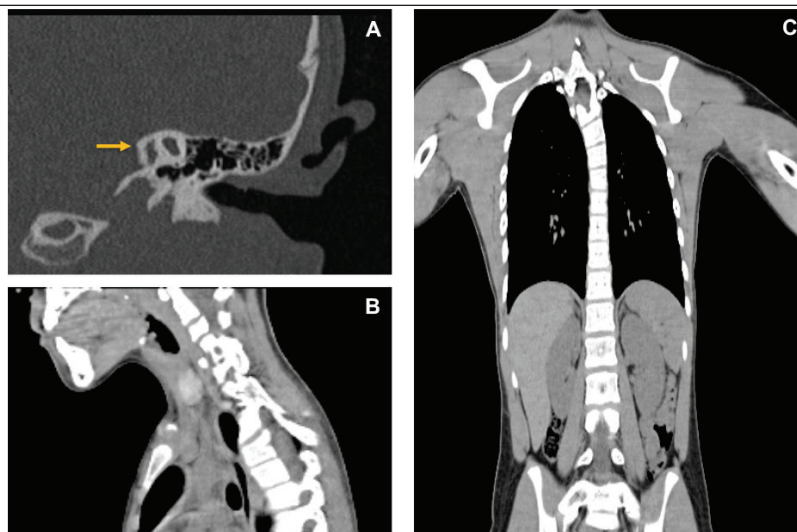
FIGURE 1. Duane syndrome type I. A) Primary gaze with strabismus. B) Right gaze with limited abduction and moderate enophthalmos in the left eye. C) Left gaze with limited abduction and mild enophthalmos in the right eye. D) Low posterior capillary implantation. E) Camptodactyly in left hand



The echocardiogram reported mild anterior mitral valve prolapse. The magnetic resonance of the spine showed Klippel-Feil anomaly; fusion of

C4 to C5 with butterfly vertebral bodies, causing dextroscoliosis (*Figure 2. B and C*). The kidney ultrasound did not show any structural alterations.

FIGURE 2. A) Computed tomography of the left ear. The arrow indicates the vestigial remnants of the cochlea, vestibule, and semicircular canals. B) Magnetic resonance of the cervical spine (axial section): fusion of C4-C5. C) Magnetic resonance of the spine (coronal section): scapular elevation, segmentation anomalies at the cervicothoracic level, and vertebral body deformity



DISCUSSION

Wildervanck syndrome is a rare genetic disease characterized by a phenotypic triad that includes Klippel-Feil anomaly, Duane syndrome, and congenital hearing loss.¹² Here we describe the case of a female patient who met the diagnostic criteria of Wildervanck syndrome and who also had camptodactyly in the left hand as well as a structural alteration of the heart, characterized by mild mitral valve prolapse; the latter had not been previously described in other patients and, therefore, could be considered within the variable manifestations of Klippel-Feil anomaly.¹³ Like other sporadic cases reported in the bibliography, no family history or consanguinity were observed in this case.

Given that patients with Wildervanck syndrome have various dysmorphisms and visceral alterations, conventional karyotyping is the first diagnostic test requested to assess the chromosomal constitution, as reported in several patients, including our case.^{9,14}

To date, a specific etiology for Wildervanck syndrome has not been elucidated; however, some candidate genes have been proposed, such as the *FGF13* gene, involved in the processes of neural proliferation and migration,⁶ or the growth differentiation factors 3 and 6 genes (*GDF3*, *GDF6*), in which mutations associated with Klippel-Feil type 1 syndrome have been described, which are involved in the development of joint and heart malformations.¹³ The *FGF3* and *HOXA1* genes are associated with labyrinthine aplasia, which occurs during the third week of gestation; however, they are also related to other syndromes, such as labyrinthine aplasia, microtia, and microdontia (LAMM) syndrome and *HOXA1* mutation syndrome, characterized by bilateral internal carotid artery aplasia, developmental delay, and gaze abnormalities.¹⁵ In our patient, the above may indicate a type of polygenic inheritance, given the joint and heart involvement together with the typical clinical features of the syndrome.

It would be advisable to consider diagnostic tests based on molecular cytogenetics or sequencing according to the published bibliography, which has shown alterations in candidate genes, *FGF13*, and microdeletion in the Xp26.3 region.^{6,10}

The management of these patients includes surgical procedures in cases of structural alterations that compromise function and physical therapy to reduce the limitation caused by bone

defects, as well as a multidisciplinary follow-up, depending on the needs of each patient, to guide them in terms of self-care.¹²

CONCLUSIONS

In patients with Klippel-Feil anomaly, it is important to purposefully investigate additional musculoskeletal alterations and heart malformations, as well as to perform ear and eye assessments to rule out Wildervanck syndrome. The integration of the typical triad of the Wildervanck syndrome allows a timely diagnosis and favors an early intervention, which will have an impact on patients' quality of life. ■

REFERENCES

1. Wildervanck LS, Hoeksema PE, Penning L. Radiological examination of the inner ear of deaf-mutes presenting the cervico-oculo-acoustic syndrome. *Acta Otolaryngol.* 1966; 61(5):445-53.
2. Rihani FB. Cervico-oculo-acoustic (Wildervanck) syndrome: clinico-radiological findings. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013:bcr2013009065.
3. Dirik E, Yiş U, Dirik MA, Cakmakçi H, Men S. Vertebral artery dissection in a patient with Wildervanck syndrome. *Pediatr Neurol.* 2008; 39(3):218-20.
4. Hernando M, Urbasos M, Amarillo VE, Herrera MT, et al. Wildervanck's syndrome with severe inner ear dysplasia and agenesis of the right internal carotid artery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78(4):704-6.
5. Abu-Amro KK, Kondkar AA, Alorainy IA, Khan AO, et al. Xq26.3 microdeletion in a male with Wildervanck Syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2014; 35(1):18-24.
6. Balci S, Oguz KK, Firat MM, Boduroglu K. Cervical diastematomyelia in cervico-oculo-acoustic (Wildervanck) syndrome: MRI findings. *Clin Dysmorphol.* 2002; 11(2):125-8.
7. Dimitriadis PA, Mackeith S, Archibald C, Hussain S, Mansell N. Findings in a patient with Wildervanck syndrome. *Clin Neuroradiol.* 2015; 25(1):69-71.
8. Campeu P. Wildervanck Syndrome. [Internet]. Montreal: NORD Rare Diseases Database; 2018. [Accessed on: January 13th, 2022]. Available at: <https://rarediseases.org/rare-diseases/wildervanck-syndrome>
9. Monsalvo FC, Martínez CE, Téliz MM, Reyes MB, Santillán CC. Síndrome de Wildervanck (Síndrome Cervico-Ocular-Acústico). Presentación de un caso. *An Radiol Méx.* 2004; 3(3):213-4.
10. GeneCards The Human Gene Database. FGF13 Gene-Fibroblast Growth Factor 13. [Internet] Israel: Weizmann Institute of Science and LifeMap Sciences; 2022 [Accessed: January 15th, 2022]. Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FGF13#summaries>
11. Bogusiak K, Puch A, Arkuszewski P. Goldenhar syndrome: current perspectives. *World J Pediatr.* 2017; 13(5):405-15.
12. Bagaria A, Mathur V, Subraya M, Vyas A, Singh M. Wildervanck syndrome – a review of the “triad” and its variations. *Swiss Arch Neurol Psychiatr Psychother.* 2021; 172:w03182.
13. Frikha R. Klippel-Feil syndrome: a review of the literature. *Clin Dysmorphol.* 2019; 29(1):35-7.
14. Laban NB, Tasic VB, Danilovski D, Polenakovic M, Gucev

ZS. Severe scoliosis, torticollis and short stature in a woman with Wildervanck Syndrome (WS). *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2015; 36(1):209-11.

15. Brotto D, Sorrentino F, Cenedese R, Avato I, et al. Genetics of Inner Ear Malformations: A Review. *Audiol Res*. 2021; 12(11):524-36.



Neumotórax espontáneo persistente como manifestación primaria de sarcoma sinovial pleuropulmonar primario: a propósito de un caso

M. Macarena Oneglia^a , M. Sol Fernández Sardá^a , Guido Felizzia^b , Mariana Álvarez^c , Marcelo Barrenechea^d , Verónica Giubergia^a , Manuela Dicembrino^a , Claudio Castaños^a

RESUMEN

El sarcoma sinovial pleuropulmonar (SSPP) es un tumor primario de pulmón, maligno, infrecuente en pediatría (prevalencia 0,1-0,5 %) que afecta predominantemente a adolescentes y adultos jóvenes. Se ha descrito una sobrevida global cercana al 30 % a los 5 años.

Se reporta el caso de un paciente de 12 años de edad, previamente sano, que presentó tos, dolor torácico y disnea de comienzo súbito, como manifestación inicial de neumotórax izquierdo, el que persistió a los 4 días y requirió resección quirúrgica de lesión bullosa pulmonar. Se realizó diagnóstico histológico de sarcoma sinovial pleuropulmonar confirmado por estudio molecular, que evidenció la translocación cromosómica entre el cromosoma X y el 18: t(X;18) (p11.2;q11.2) de la pieza quirúrgica extirpada.

Ante pacientes con neumotórax persistente o recidivante, es importante descartar causas secundarias, entre ellas, sarcoma sinovial pleuropulmonar. Su ominoso pronóstico determina la necesidad de arribar a un diagnóstico temprano e implementar un tratamiento agresivo.

Palabras clave: neumotórax, bullas, neoplasias pulmonares, sarcoma sinovial, pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02714>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02714.eng>

Cómo citar: Oneglia MM, Fernández Sardá MS, Felizzia G, Álvarez M, et al. Neumotórax espontáneo persistente como manifestación primaria de sarcoma sinovial pleuropulmonar primario: a propósito de un caso. Arch Argent Pediatr 2023;121(3):e202202714.

^a Servicio de Neumonología; ^b Servicio de Hemato-Oncología; ^c Servicio de Anatomía Patológica; ^d Servicio de Cirugía; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para M. Macarena Oneglia: macarena.oneglia@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 7-5-2022

Aceptado: 26-7-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Se define como neumotórax a la presencia de aire en la cavidad pleural que provoca cierto grado de colapso pulmonar.¹ Es infrecuente en pediatría, con una incidencia de 4:100 000 varones y 1,1:100 000 niñas.²

Según su etiología, se clasifica en adquirido o espontáneo, y este último, en secundario o primario (con o sin enfermedad pulmonar subyacente).¹ El tipo de neumotórax más frecuente es el espontáneo primario, en varones de 10 a 30 años, de hábito longilíneo y su principal etiología son las bullas subpleurales.² Dentro de las causas secundarias de neumotórax, se incluyen la enfermedad de las vías aéreas (asma), postinfecciosa (neumonía necrotizante, tuberculosis), fibrosis quística, malformaciones pulmonares congénitas, enfermedades del tejido conectivo y, con menor frecuencia, las neoplasias.³

Los tumores malignos primarios de pulmón son raros en pediatría. Dentro de los más frecuentes, se encuentran el blastoma pleuropulmonar, el tumor carcinoide y el tumor miofibroblástico inflamatorio. El sarcoma sinovial (SS) es excepcional.^{4,5} Este se presenta habitualmente como masa tumoral periarticular de crecimiento progresivo en las extremidades.^{6,7} Cuando se manifiesta de forma primaria en pulmón, el sarcoma sinovial pleuropulmonar (SSPP) presenta mal pronóstico y, en general, un curso agresivo de la enfermedad.⁸

En ocasiones, los neumotórax presentan mala evolución con persistencia o recurrencia,^{9,10} lo que marca el rumbo de realizar estudios en búsqueda de causa subyacente.

Se presenta el caso de un niño con diagnóstico de SSPP cuya manifestación clínica inicial fue como neumotórax espontáneo persistente.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 12 años de edad, sin antecedentes personales de relevancia, que consultó en guardia por tos, dolor torácico y disnea de inicio súbito. Negó antecedentes de traumatismo u otros síntomas acompañantes.

Al ingreso se lo evaluó vigil, conectado, afebril (36 °C), en regular estado general, normoxémico (SpO₂ 95 % con aire ambiente), taquicárdico (FC 96/lpm), taquipneico (FR 30/rpm), normotenso (95/60 mmHg) con pulsos periféricos presentes; con hipoventilación en hemitórax izquierdo a la auscultación pulmonar.

Se realizó radiografía de tórax de frente, que evidenció hemitórax izquierdo radiolúcido sin trama vascular, con línea de pleura visceral que delimitaba colapso pulmonar, aplanamiento del diafragma homolateral y leve desplazamiento del mediastino hacia la línea media; el hemitórax contralateral sin alteraciones. Se confirmó el diagnóstico de neumotórax izquierdo grado 3 hipertensivo (*Figura 1*).

El paciente fue internado, se le administró oxígeno suplementario y se le colocó tubo de

FIGURA 1. Radiografía de tórax de frente realizada al ingreso. Se observa colapso pulmonar izquierdo secundario a neumotórax grado 3 hipertensivo



avenamiento pleural (TAP) con mejoría clínica, acompañado de radiografía que evidenció expansión pulmonar izquierda completa. Requirió 2 días de oxígeno suplementario. El TAP se retiró al tercer día por evolución favorable. Sin embargo, a las 24 horas, el niño refirió disnea abrupta con hipoxemia (SaO_2 92 % con aire ambiente) y se constató neumotórax izquierdo por radiografía.

Ante la persistencia del neumotórax, se realizó toroscopia que evidenció bullas apicales y escaso líquido pleural. Se efectuó apicectomía y pleurodesis. Se tomó muestra de tejido pulmonar y pleural para estudio microbiológico y anatomopatológico.

Aguardando resultados histológicos, se descartó tuberculosis mediante la prueba de la tuberculina (PPD por la sigla en inglés de derivado proteico purificado) (0 mm) y 3 muestras de esputo para baciloscopia y cultivo negativos, como causa secundaria de neumotórax. Se realizó tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) de tórax sin contraste; donde el parénquima pulmonar, mediastino y estructuras óseas no presentaban alteraciones.

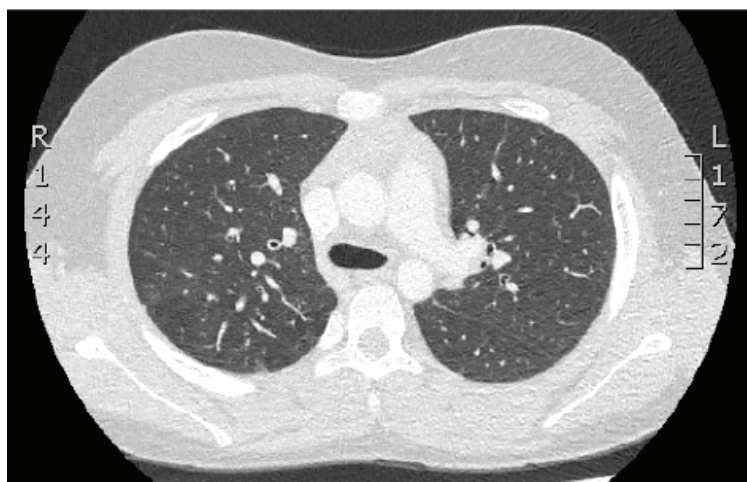
La biopsia pulmonar mostró con tinción hematoxilina-eosina parénquima pulmonar focalmente infiltrado por proliferación neoplásica densamente celular monomorfa, no encapsulada, constituida por células alargadas fusiformes de núcleos ovalados con cromatina granular y algunos nucleolos destacables, conformando fascículos entrelazados. Se reconocieron hasta 2 figuras mitóticas en más

de 10 campos (*Figura 2*). Se realizaron técnicas de inmunomarcación positivas para BCL-2, vimentina, CD99 y EMA; también hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), que demostró la translocación entre el cromosoma X y el 18: t(X;18) (p11.2;q11.2), confirmando el diagnóstico de SS.

El paciente permaneció internado 10 días, requirió 5 días de oxígeno suplementario y presentó buena evolución clínica. Inició seguimiento por el servicio de Oncología. Se estadificó la enfermedad y se descartó que se tratara de una expresión metastásica de otro sitio primario a través de TACAR de tórax, abdomen y sistema nervioso central, tomografía por emisión de positrones (PET-TC) y centellograma óseo.

Evaluando los factores pronósticos asociados a esta enfermedad, se concluyó que, si bien se trataba de un tumor de <5 cm y con una clasificación postoperatoria IRS I (Clasificación del Intergrupo de Estudio del Rhabdomyosarcoma: lesión completamente extirpada con márgenes negativos), ambos factores pronósticos favorables para el SS, su localización axial lo categorizaba como un paciente de alto riesgo. Recibió tratamiento, según protocolo EpSSG NoRMS 2005, para pacientes con SS de alto riesgo, que incluye quimioterapia con agentes alquilantes y antraciclinas (ifosfamida-doxorrubicina) junto con la necesidad de consolidación del tratamiento local con radioterapia. No presentó complicaciones mayores durante el tratamiento y actualmente se encuentra en remisión completa, realizando los controles correspondientes.

FIGURA 2. Tomografía axial computarizada de alta resolución de tórax. No se evidencian lesiones parenquimatosas, mediastinales ni óseas



DISCUSIÓN

Los tumores primarios de pulmón en niños son raros y menos frecuentes que las metástasis pulmonares.^{4,5}

El SS es un tumor maligno de origen mesenquimático que, a pesar de su nombre, no está relacionado con los tejidos sinoviales.⁸ Representa el 8 % de los sarcomas de partes blandas. Se localiza con mayor frecuencia en las extremidades, aunque también puede tener localización axial (cabeza, cuello, pared abdominal, retroperitoneo, mediastino o pleuropulmonar), la cual se asocia a un peor pronóstico y requiere tratamiento más intensivo, como en el caso de nuestro paciente.⁶

El SSPP es una forma de presentación poco habitual del SS, representa el 0,1-0,5 % de los tumores pulmonares; los pocos casos descritos se presentan en forma agresiva y afectan a adolescentes y adultos jóvenes.^{6,8} Se manifiesta más frecuentemente como masa pulmonar asintomática, o bien con dolor torácico, tos, disnea y hasta hemotórax.⁷ En la radiografía de tórax, se lo observa como masa pulmonar o pleural de bordes redondeados, bien definidos que suele estar acompañado de derrame pleural ipsilateral. En la TACAR de tórax, como masa con realce heterogéneo y bordes bien delimitados, sin afectación ósea ni calcificaciones en su interior.¹¹ De forma menos frecuente, el SSPP se presenta como neumotórax persistente o recidivante

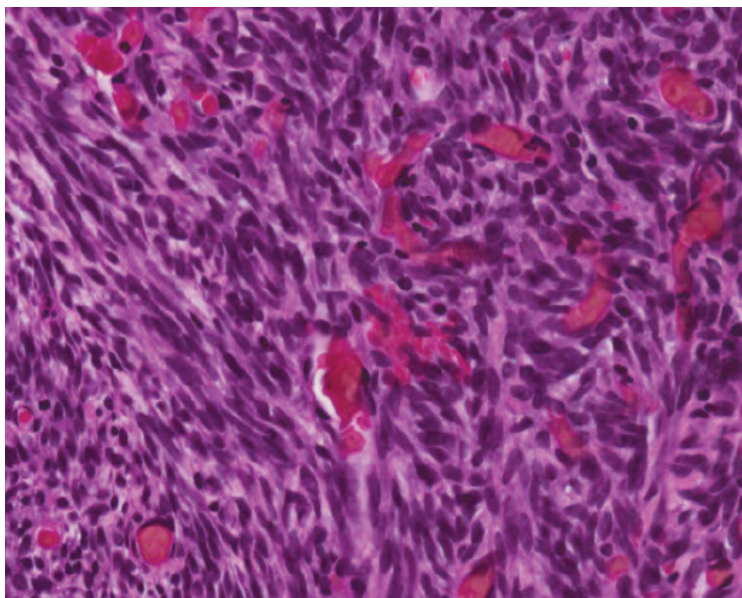
debido a la ruptura de una lesión pulmonar de tipo quística o bullosa, como lo evidencia el caso clínico expuesto. Dichas características de la lesión ameritan realizar el diagnóstico diferencial con quistes benignos, blastoma pleuropulmonar tipo 1, hamartoma quístico mesenquimal y linfangioleiomiomatosis.^{6,7}

La sospecha diagnóstica se confirma mediante estudio anatomopatológico del tejido pleuropulmonar. Su histopatología lo clasifica en monofásico o bifásico. A través de marcación por inmunohistoquímica, se pueden identificar como marcadores positivos: vimentina, citoqueratina, EMA, y BCL-2. En más del 90 % de los casos, presentan una translocación entre el cromosoma X y el 18: t(X;18) (p11.2;q11.2), que resulta en la fusión del gen *SYT* del cromosoma 18 y los genes *SSX1* o *SSX2* en el cromosoma X. Su presencia constituye un marcador específico de SS y puede detectarse con la prueba de FISH o técnicas de biología molecular como RT-PCR.¹¹⁻¹³ Como se mencionó en el caso clínico, el paciente evidenció hallazgos positivos en las técnicas de inmunomarcación y en el estudio cromosómico molecular.

El tratamiento en primera instancia es la resección quirúrgica asociada a quimioterapia, radioterapia o ambas, tal como se le indicó a nuestro paciente, por estratificación tumoral.^{7,11}

La sobrevida global a los 5 años de los pacientes adolescentes con SS localizado supera

FIGURA 3. Técnica de tinción con hematoxilina-eosina. Proliferación celular atípica, monomorfa, no encapsulada, con células alargadas fusiformes con escaso citoplasma



el 80 %, sin embargo, cuando se trata de SSPP, las cifras disminuyen hasta el 30 %.^{14,15} La localización axial, la dificultad de realizar una resección completa, un gran tamaño (>5 cm) y la presencia de metástasis constituyen factores de mal pronóstico para SSPP. Estos muestran curso clínico más agresivo y altas tasas de recurrencia tanto local como metastásica, que finalmente comprometen la vida del paciente.¹⁴

Si bien el SSPP posee un mal pronóstico, la evolución del paciente fue favorable hasta el momento, gracias al abordaje multidisciplinario que permitió su diagnóstico y tratamiento oportuno.

CONCLUSIÓN

Existen escasos datos publicados en la bibliografía mundial sobre pacientes pediátricos con SSPP y, hasta el momento, no se han publicado casos con esta forma de presentación en nuestro país. Ante pacientes con neumotórax persistente o recidivante, es importante descartar causas secundarias. El pronóstico ominoso del SSPP determina la necesidad de un diagnóstico temprano y la implementación de un tratamiento agresivo. ■

REFERENCIAS

- González Fernández AM, Torres Torres AR, Valverde Molina J. Traumatismo torácico, neumotórax, hemoptisis y tromboembolismo pulmonar. *Protoc Diag Ter Pediatr*. 2017; 1:189-209.
- Prentice B, Jaffé A. Aire y líquido en el espacio pleural. En: Wilmott RW, Bush A, Deterding R, Li A, et al. *Kendig Enfermedades respiratorias en niños*. 9na ed. Barcelona: Elsevier; 2019. Págs. 1010-3.
- Dotson K, Johnson LH. Pediatric spontaneous pneumothorax. *Pediatr Emerg Care*. 2012; 28(7):715-20; quiz 721-3.
- Dishop MK, Kuruvilla S. Primary and metastatic lung tumors in the pediatric population: a review and 25-year experience at a large children's hospital. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 32(7):1079-103.
- Giuseppucci C, Reusmann A, Giubergia V, Barrias C, et al. Primary lung tumors in children: 24 years of experience at a referral center. *Pediatr Surg Int*. 2016; 32(5):451-7.
- Guo C, Liu C, Pu Q, Lin F, Liu L. Occult primary pulmonary synovial sarcoma presenting as recurrent spontaneous pneumothorax and explosive progression. *Thorac Cancer*. 2017; 8(2):121-3.
- Johnson ED, Downs-Kelly E, Bull DA, Gulbahce HE. Primary Cystic Pleuropulmonary Synovial Sarcoma Presenting as Recurrent Pneumothorax. *Case Rep Oncol*. 2017; 10(2):660-5.
- Abdulghaffar S, AlNuaimi D, AlMulla M, Eldoky Y, et al. A rare case of pleuropulmonary synovial sarcoma of the chest wall: A case report and a literature review. *Radiol Case Rep*. 2020; 16(1):175-9.
- MacDuff A, Arnold A, Harvey J, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010; 65 (Suppl 2):ii18-31.
- Walker SP, Bibby AC, Halford P, Staddon L, et al. Recurrence rates in primary spontaneous pneumothorax: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2018; 52(3):1800864.
- Orman G, Masand P, Hicks J, Huisman TAGM, Guillerman RP. Pediatric thoracic mass lesions: Beyond the common. *Eur J Radiol Open*. 2020; 7:100240.
- Cummings NM, Desai S, Thway K, Stewart S, et al. Cystic primary pulmonary synovial sarcoma presenting as recurrent pneumothorax: Report of 4 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(8):1176-9.
- Dermawan JKT, Policarpio-Nicolas MLC. Cytological findings of monophasic synovial sarcoma presenting as a lung mass: report of a case and review of the literature. *Diagn Cytopathol*. 2019; 47(9):948-55.
- Ferrari A, de Salvo GL, Brennan B, van Noesel MM, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Ann Oncol*. 2015; 26(3):567-72.
- Bégueret H, Galateau-Salle F, Guillou L, Chetaille B, et al. Primary Intrathoracic Synovial Sarcoma: a clinicopathologic study of 40 t(X;18)-positive cases from French Sarcoma Group and the Mesopath Group. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(3):339-46.



Persistent spontaneous pneumothorax as a primary manifestation of primary synovial sarcoma of the lung: a case report

M. Macarena Oneglia^a , M. Sol Fernández Sardá^a , Guido Felizzia^b , Mariana Álvarez^c , Marcelo Barrenechea^d , Verónica Giubergia^a , Manuela Dicembrino^a , Claudio Castaños^a

ABSTRACT

Pleuropulmonary synovial sarcoma (PPSS) is a primary malignancy of the lung, uncommon in pediatrics (prevalence: 0.1–0.5%) that predominantly affects adolescents and young adults. Overall survival has been reported to be close to 30% at 5 years.

Here we report the case of a previously healthy 12-year-old male patient who presented with cough, chest pain, and dyspnea of sudden onset as initial manifestation of left pneumothorax, which persisted after 4 days and required surgical resection of pulmonary bullous lesion. A histological diagnosis of pleuropulmonary synovial sarcoma was made and confirmed by molecular study, which showed chromosomal translocation between chromosomes X and 18: t(X;18) (p11.2;q11.2) in the surgical specimen removed.

In patients with persistent or recurrent pneumothorax, it is important to rule out secondary causes, including pleuropulmonary synovial sarcoma. Such poor prognosis determines the need for early diagnosis and aggressive treatment.

Key words: pneumothorax; bullae; lung malignancies; synovial sarcoma; pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02714.eng>

To cite: Oneglia MM, Fernández Sardá MS, Felizzia G, Álvarez M, et al. Persistent spontaneous pneumothorax as a primary manifestation of primary synovial sarcoma of the lung: a case report. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202714.

^a Department of Pulmonology; ^b Department of Hematology and Oncology; ^c Department of Anatomic Pathology; ^d Department of Surgery; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to M. Macarena Oneglia: macarena.onegla@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-7-2022

Accepted: 7-26-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial - Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Pneumothorax is defined as the presence of air in the pleural space that causes certain degree of lung collapse.¹ It is rare in pediatrics, with an incidence of 4:100 000 males and 1.1:100 000 females.²

Based on its etiology, it is classified into acquired or spontaneous, and the latter, into secondary or primary (with or without underlying lung disease).¹ The most frequent type of pneumothorax is primary spontaneous pneumothorax in male, longilineal individuals aged 10 to 30 years, and its main etiology is subpleural bullae.² Secondary causes of pneumothorax include airway disease (asthma), post-infectious disease (necrotizing pneumonia, tuberculosis), cystic fibrosis, congenital pulmonary malformations, connective tissue diseases and, less frequently, neoplasms.³

Primary malignancies of the lung are rare in pediatrics. The most frequent include pleuropulmonary blastoma, carcinoid tumor, and inflammatory myofibroblastic tumor. Synovial sarcoma (SS) is uncommon.^{4,5} It usually presents as a progressively growing periarticular tumor mass in the limbs.^{6,7} If SS occurs primarily in the lung, pleuropulmonary synovial sarcoma (PPSS) has a poor prognosis and, in general, an aggressive course.⁸

Occasionally, pneumothorax has a poor course and is persistent or recurrent,^{9,10} which makes it necessary to perform studies to look for

the underlying cause.

Here we describe the case of a child diagnosed with PPSS whose initial clinical manifestation was persistent spontaneous pneumothorax.

CASE REPORT

This was a 12-year-old male patient with no relevant personal history who consulted the emergency department due to sudden onset dyspnea, cough, and chest pain. He denied any history of trauma or other accompanying symptoms.

On admission, he was wakeful and connected, without fever (36 °C), had a regular general condition, normal blood oxygen level (SpO₂ 95% with room air), tachycardia (HR: 96/bpm), tachypnea (RR: 30/bpm), normal blood pressure (95/60 mmHg) with peripheral pulses present, and hypoventilation in the left lung on pulmonary auscultation.

An anterior chest X-ray showed radiolucent left lung without a vascular pattern, with visceral pleural line delimiting pulmonary collapse, flattening of the left diaphragm, and slight displacement of the mediastinum towards the midline; the right lung was unaltered. The diagnosis of grade 3, left hypertensive pneumothorax was confirmed (*Figure 1*).

The patient was hospitalized; supplemental oxygen was administered, and a pleural drainage tube (PDT) was placed; he showed clinical improvement and a complete left lung

FIGURE 1. Anterior chest X-ray on admission. Left pulmonary collapse secondary to grade 3, left hypertensive pneumothorax was observed



expansion was observed in the X-ray. He required supplemental oxygen for 2 days. The PDT was removed on day 3 due to his favorable course. However, 24 hours later, the patient reported sudden dyspnea with hypoxemia (SaO_2 92% with room air) and left pneumothorax was confirmed by X-ray.

Given the persistence of the pneumothorax, a thoracoscopy was performed, which revealed apical bullae and scarce pleural fluid. The patient underwent apical lung resection and pleurodesis. Pulmonary and pleural tissue samples were taken for microbiological and pathological study.

Pending histological test results, tuberculosis was ruled out by tuberculin test (purified protein derivative, PPD) (0 mm) and 3 sputum samples negative for sputum smear and culture, as a secondary cause of pneumothorax. A high-resolution computed tomography (HRCT) of the chest without contrast was performed, which showed no alterations in the lung parenchyma, mediastinum, and bone structures.

The hematoxylin and eosin staining of the lung biopsy specimen evidenced the lung parenchyma was focally infiltrated by a dense, non-encapsulated, monomorphic cellular neoplastic proliferation consisting of elongated spindle cells with oval nuclei with granular chromatin and some prominent nucleoli, forming intertwined bundles. Up to 2 mitotic figures were recognized in more than 10 power fields (*Figure 2*). The immunolabeling techniques were positive for BCL-2, vimentin, CD99, and EMA; fluorescent *in situ* hybridization (FISH) and reverse transcription

polymerase chain reaction (RT-PCR) were also done and showed a translocation between chromosomes X and 18: $t(X;18)(p11.2;q11.2)$, confirming the diagnosis of SS.

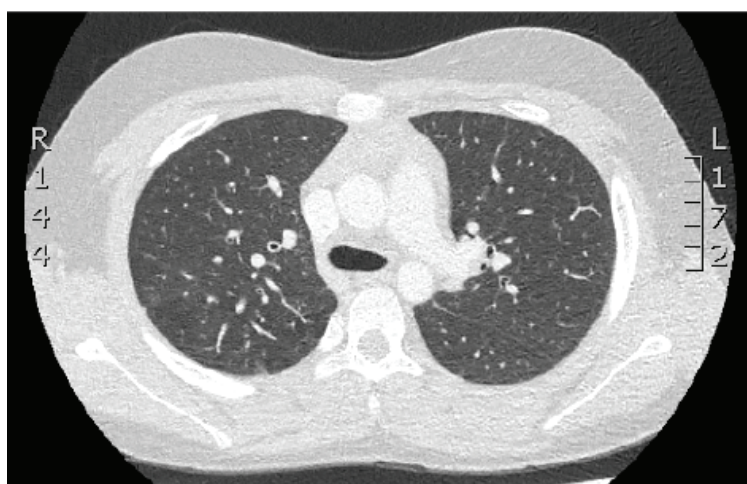
The patient was hospitalized for 10 days, required 5 days of supplemental oxygen, and presented a good clinical course. He was followed-up by the Department of Oncology. The stage of SS was established, and the possibility of it being a metastasis from another primary site was ruled out through HRCT of the chest, abdomen, and central nervous system, positron emission tomography (PET), and bone scan.

Considering the prognostic factors associated with this disease, it was concluded that, although the tumor measured < 5 cm and had a post-operative IRS-I classification (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group classification: complete resection with negative margins)—both favorable prognostic factors for SS—, its axial location categorized it as a high-risk patient. He received treatment according to the EpSSG RMS 2005 protocol for patients with high-risk SS, which includes chemotherapy with alkylating agents and anthracyclines (ifosfamide-doxorubicin) together with the need for consolidation of local treatment with radiotherapy. He did not present any major complications during treatment and is currently in complete remission, receiving the corresponding follow-up.

DISCUSSION

Primary lung tumors in children are rare and less frequent than lung metastases.^{4,5}

FIGURE 2. High-resolution computed tomography of the chest. No evidence of parenchymal, mediastinal, or bone lesions



SS is a malignant tumor of mesenchymal origin that, despite its name, is not related to synovial tissues.⁸ It accounts for 8% of soft tissue sarcomas. SS is most frequently located in the limbs, although it may also have an axial location (head, neck, abdominal wall, retroperitoneum, mediastinum, or pleuropulmonary), which is associated with a worse prognosis and requires more intensive treatment, as in the case of our patient.⁶

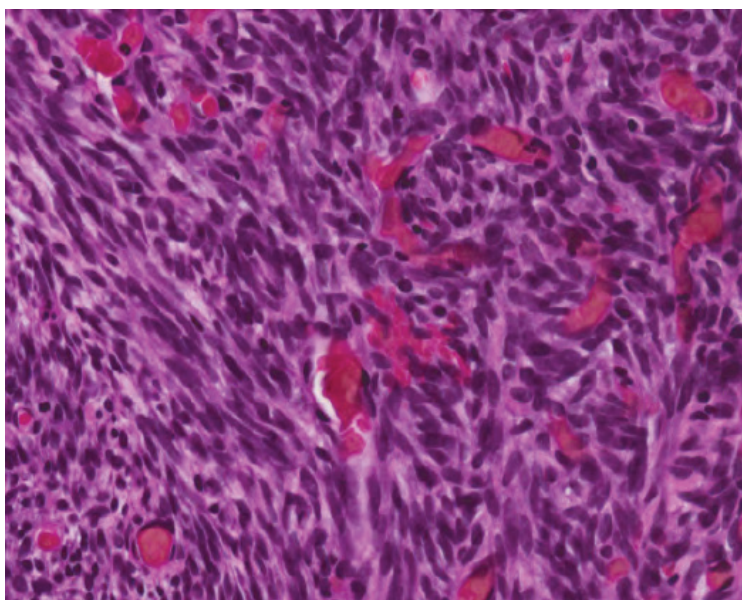
PPSS is an uncommon form of SS and accounts for 0.1–0.5% of lung tumors; the few cases described so far are aggressive and affect adolescents and young adults.^{6,8} PPSS manifests most frequently as an asymptomatic lung mass or with chest pain, cough, dyspnea, and even hemothorax.⁷ On chest X-ray, it is seen as a well-defined, rounded-edged lung or pleural mass usually accompanied by ipsilateral pleural effusion. On HRCT of the chest, it is seen as a mass with heterogeneous enhancement and well-delimited borders, without bone involvement or calcifications inside.¹¹ Less frequently, PPSS presents as persistent or recurrent pneumothorax due to rupture of a cystic or bullous pulmonary lesion, as evidenced by the clinical case reported here. Such lesion characteristics warrant a differential diagnosis with benign cysts, type 1 pleuropulmonary blastoma, mesenchymal cystic hamartoma, and lymphangioleiomyomatosis.^{6,7}

Diagnostic suspicion is confirmed by a pathological study of the pleuropulmonary tissue. Histopathology classifies it into monophasic or biphasic. The following positive markers may be identified through immunohistochemical labeling: vimentin, cytokeratin, EMA, and BCL-2. In more than 90% of cases, patients have a translocation between chromosomes X and 18: t(X;18) (p11.2;q11.2), which results in the fusion of the *SYT* gene on chromosome 18 and the *SSX1* or *SSX2* genes on chromosome X. Its presence constitutes a specific marker of SS and can be detected by FISH or molecular biology techniques, such as RT-PCR.^{11–13} As mentioned in our clinical case, our patient had positive findings in the immunolabeling techniques and the molecular chromosomal study.

The first-line treatment is surgical resection associated with chemotherapy, radiotherapy or both, as indicated in our patient, based on tumor staging.^{7,11}

The overall 5-year survival of adolescent patients with localized SS exceeds 80%; however, in the case of PPSS, this figure decreases to 30%.^{14,15} Axial location, difficult complete resection, large size (> 5 cm), and the presence of metastasis are poor prognostic factors for PPSS. These cases show a more aggressive clinical course and high rates of both local and metastatic recurrence, which ultimately compromise the patient's life.¹⁴

FIGURE 3. Hematoxylin and eosin staining. Atypical, non-encapsulated, monomorphic cellular proliferation, with elongated spindle cells with scant cytoplasm



Although PPSS has a poor prognosis, our patient's course has been favorable so far, thanks to the multidisciplinary approach that allowed a timely diagnosis and treatment.

CONCLUSION

Few data have been published in the international bibliography on pediatric patients with PPSS and, to date, no cases with this presentation have been published in our country. In patients with persistent or recurrent pneumothorax, it is important to rule out secondary causes. The ominous prognosis of PPSS determines the need for early diagnosis and aggressive treatment. ■

REFERENCES

- González Fernández AM, Torres AR, Valverde Molina J. Traumatismo torácico, neumotórax, hemoptisis y tromboembolismo pulmonar. *Protoc Diag Ter Pediatr*. 2017; 1:189-209.
- Prentice B, Jaffé A. Aire y líquido en el espacio pleural. In: Wilmott RW, Bush A, Deterding R, Li A, et al. *Kendig Enfermedades respiratorias en niños*. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2019. Pages.1010-3.
- Dotson K, Johnson LH. Pediatric spontaneous pneumothorax. *Pediatr Emerg Care*. 2012; 28(7):715-20; quiz 721-3.
- Dishop MK, Kuruvilla S. Primary and metastatic lung tumors in the pediatric population: a review and 25-year experience at a large children's hospital. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 32(7):1079-103.
- Giuseppucci C, Reusmann A, Giubergia V, Barrias C, et al. Primary lung tumors in children: 24 years of experience at a referral center. *Pediatr Surg Int*. 2016; 32(5):451-7.
- Guo C, Liu C, Pu Q, Lin F, Liu L. Occult primary pulmonary synovial sarcoma presenting as recurrent spontaneous pneumothorax and explosive progression. *Thorac Cancer*. 2017; 8(2):121-3.
- Johnson ED, Downs-Kelly E, Bull DA, Gulbahce HE. Primary Cystic Pleuropulmonary Synovial Sarcoma Presenting as Recurrent Pneumothorax. *Case Rep Oncol*. 2017; 10(2):660-5.
- Abdulghaffar S, AlNuaimi D, AlMulla M, Eldoky Y, et al. A rare case of pleuropulmonary synovial sarcoma of the chest wall: A case report and a literature review. *Radiol Case Rep*. 2020; 16(1):175-9.
- MacDuff A, Arnold A, Harvey J, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010; 65 (Suppl 2):ii18-31.
- Walker SP, Bibby AC, Halford P, Staddon L, et al. Recurrence rates in primary spontaneous pneumothorax: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2018; 52(3):1800864.
- Orman G, Masand P, Hicks J, Huisman TAGM, Guilleman RP. Pediatric thoracic mass lesions: Beyond the common. *Eur J Radiol Open*. 2020; 7:100240.
- Cummings NM, Desai S, Thway K, Stewart S, et al. Cystic primary pulmonary synovial sarcoma presenting as recurrent pneumothorax: Report of 4 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(8):1176-9.
- Dermawan JKT, Policarpio-Nicolas MLC. Cytological findings of monophasic synovial sarcoma presenting as a lung mass: report of a case and review of the literature. *Diagn Cytopathol*. 2019; 47(9):948-55.
- Ferrari A, de Salvo GL, Brennan B, van Noesel MM, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Ann Oncol*. 2015; 26(3):567-72.
- Bégueret H, Galateau-Salle F, Guillou L, Chetaille B, et al. Primary Intrathoracic Synovial Sarcoma: a clinicopathologic study of 40 t(X;18)-positive cases from French Sarcoma Group and the Mesopath Group. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(3):339-46.



Histoplasmosis diseminada en una paciente pediátrica inmunocompetente

Selene Pury^a , María S. Álvarez^b, Sebastián Caliva Agüero^c, Laura V. Sasía^d ,
Daniela Disandro^a

RESUMEN

La histoplasmosis es una micosis endémica producida por el hongo Histoplasma capsulatum. La forma diseminada en pediatría conlleva alta morbilidad y mortalidad.

Reportamos el caso de una niña inmunocompetente con diagnóstico de histoplasmosis diseminada.

Paciente de 3 años de edad con cuadro clínico de síndrome febril prolongado acompañado de hepatoesplenomegalia confirmada por ecografía. Laboratorio con anemia normocítica, normocrómica y leucopenia. Se arribó al diagnóstico por biopsia de ganglio periportal y periesplénico. El cultivo fue positivo para Histoplasma capsulatum y en estudios histopatológicos se observó linfadenitis granulomatosa con elementos levaduriformes intracelulares. Realizó tratamiento con anfotericina B 1 mg/kg/día durante 6 semanas con favorable resolución clínica.

Se debe considerar histoplasmosis diseminada en aquellos pacientes provenientes de zonas endémicas que presentan la tríada de fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenias, para poder brindar un tratamiento oportuno, mejorar el pronóstico y disminuir la mortalidad de la enfermedad.

Palabras clave: Histoplasma capsulatum; histoplasmosis; niño.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02715>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02715.eng>

Cómo citar: Pury S, Álvarez MS, Caliva Agüero S, Sasía LV, Disandro D. Histoplasmosis diseminada en una paciente pediátrica inmunocompetente. Arch Argent Pediatr 2023;121(3):e202202715.

^a Servicio de Pediatría; ^b Servicio de Infectología; ^c Laboratorio de Microbiología; ^d Servicio de Alergia e Inmunología; Hospital Infantil, Córdoba, Argentina.

Correspondencia para Selene Pury: selenepury@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 10-5-2022

Aceptado: 27-7-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis es una micosis endémica producida por el hongo dimorfo denominado *Histoplasma capsulatum*. Su incidencia real es desconocida por tratarse de una enfermedad cuya notificación no es obligatoria.¹ La mayor parte del conocimiento de la histoplasmosis pediátrica se deriva de reportes de series y casos; el manejo clínico se basa en datos y experiencia de pacientes adultos.² En nuestro país, se han documentado diferentes brotes epidémicos y existe reportada solo una serie de casos en niños.³⁻⁵ La forma diseminada en pediatría conlleva alta morbimortalidad y se da con mayor frecuencia en huéspedes con compromiso de la inmunidad celular y en niños menores de 2 años.⁶ Los signos y síntomas son fiebre, malestar

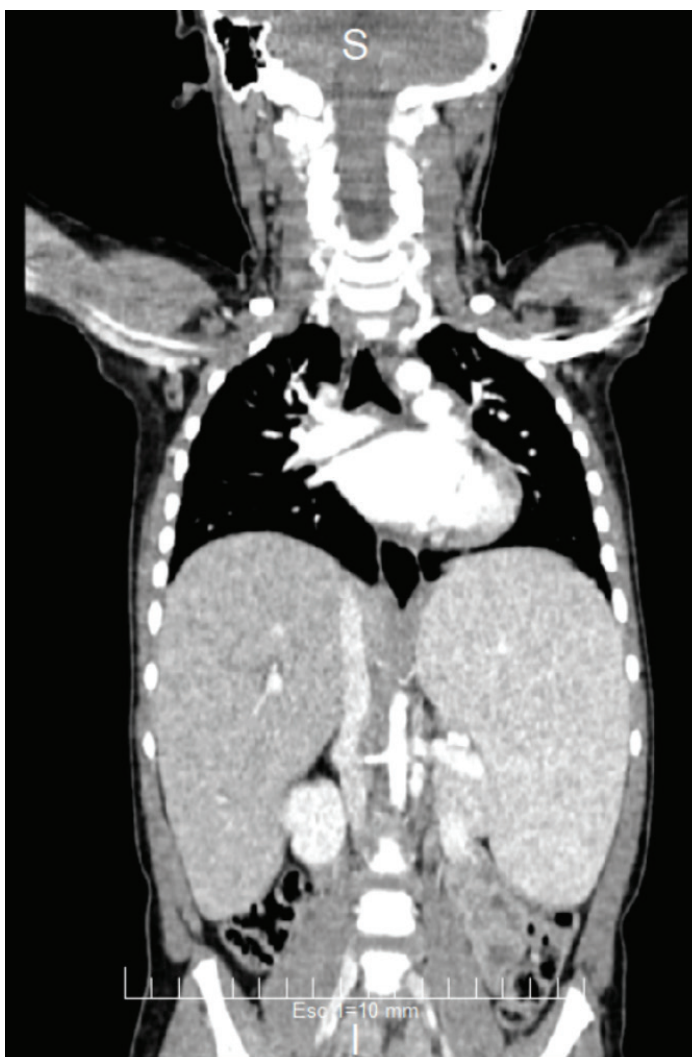
general, anorexia, hepatoesplenomegalia y anomalías hematológicas.⁷

Reportamos el caso de una niña de 3 años de edad, residente en zona endémica de histoplasmosis, con diagnóstico de histoplasmosis diseminada, sin alteración de la inmunidad.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 3 años de edad sin antecedentes de relevancia previos, oriunda de la región rural de la ciudad de James Craik, provincia de Córdoba, con cuadro clínico de síndrome febril prolongado acompañado de hepatoesplenomegalia confirmada por ecografía. Laboratorio con anemia normocítica, normocrómica (hemoglobina 9,1 g/dL) y leucopenia (leucocitos 2000/mm³), transaminasa

FIGURA 1. Tomografía axial computarizada de abdomen con contraste: esplenomegalia marcada homogénea. Bazo 16 cm. Hepatomegalia homogénea. Hígado 14 cm



glutámico oxalacética 63 U/l, gamma-glutamyl-transpeptidasa 51 U/l, elevación de fosfatasa alcalina (214 U/l), lactato-deshidrogenasa (LDH) 407 U/l, eritrosedimentación >120 mm/h, función renal, ionograma y orina completa normales. Serologías negativas para virus de la inmunodeficiencia humana, virus linfotrópico T humano 1, virus linfotrópico T humano 2, VDRL, virus de hepatitis C, Huddleson, prueba rosa de Bengala, citomegalovirus, *Toxocara canis-catis*, *Mycoplasma pneumoniae*, parvovirus y *Brucella abortus*; virus de Epstein-Barr y toxoplasmosis: inmunoglobulina G (IgG) positivo e inmunoglobulina M (IgM) negativo, y *Bartonella henselae* IgM e IgG positivo. Se tomaron hemocultivos y urocultivo con resultado negativo; ecocardiograma y fondo de ojo normales. Prueba de Mantoux 3 milímetros. Tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen con contraste reveló hepatoesplenomegalia homogénea (bazo 16 cm, hígado 14 cm) (Figura 1). TAC de tórax: normal. Punción aspirativa de médula ósea con celularidad ligeramente disminuida y biopsia de médula ósea con presencia en el intersticio de granulomas compuestos por células epiteliales.

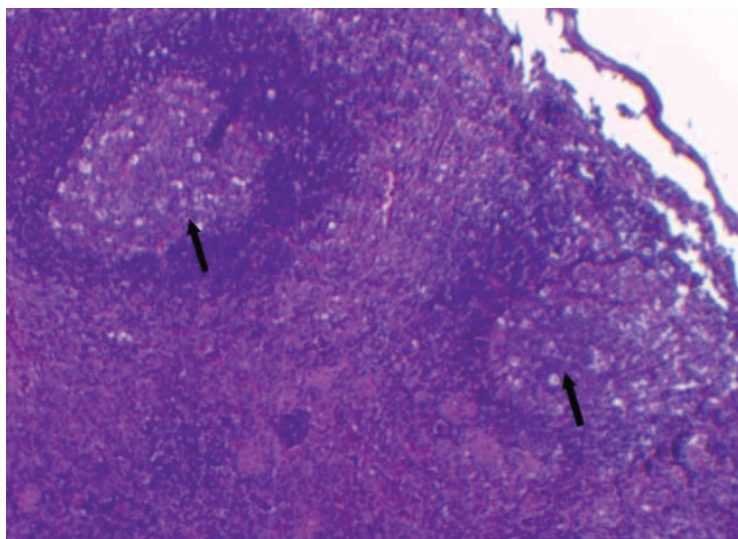
Se inició tratamiento con azitromicina 10 mg/kg/día por probable enfermedad por arañazo de gato; la fiebre cedió a las 48 horas. Cumplió 5 días de tratamiento, con reinicio de la fiebre al finalizarlo. Se realizó nuevamente serología IgM e IgG para *Bartonella henselae*, que arrojó

resultado negativo. Se repitió ecografía abdominal con persistencia de hepatoesplenomegalia, y con presencia de adenomegalias en hilio hepático y esplénico no visualizadas previamente. Persistió con bicitopenia, aumento en los reactantes de fase aguda y elevación de LDH. Se agregó alteración en la coagulación con disminución de la actividad protrombínica del plasma (APP) del 54 %.

Se ampliaron estudios: ácido vanilmandélico y homovanílico en orina, lavado gástrico para cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* y detección de anticuerpos en suero para *Coccidioides* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y antígeno de *Cryptococcus* complejo *neoformans*, que resultaron todos negativos. Se realizó biopsia por vía laparoscópica y se extirpó un ganglio periportal y uno periesplénico. El material se envió para cultivo de hongos, gérmenes comunes, micobacterias, *Brucella* spp. y estudios histopatológicos.

A los 7 días de la toma de biopsia, desarrolló hongos levaduriformes, por lo que comenzó tratamiento con anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día). En los cultivos se obtuvo desarrollo en agar de Sabouraud a dos temperaturas: hongo levaduriforme a 37 °C y hongo micelial a 28 °C, con características macro- y micromorfológicas compatibles con *Histoplasma capsulatum*, que confirmó el diagnóstico de histoplasmosis

FIGURA 2. Biopsia ganglionar: imagen panorámica 4x, tinción con hematoxilina-eosina. Sinusoides distendidos e infiltrados por histiocitos (flechas negras)



diseminada. Concomitantemente, se recibió el informe histopatológico de biopsia ganglionar que informó linfadenitis granulomatosa con elementos levaduriformes intracelulares (Figuras 2, 3 y 4).

Presentó buena evolución clínica, con resolución de cuadro febril a las 72 horas de iniciada la terapia antifúngica, y normalización de los valores de laboratorio. Cumplió en total 6 semanas de tratamiento endovenoso. Se continuó al alta hospitalaria con itraconazol (10 mg/kg/día) vía oral durante 6 meses.

Se estudió a la paciente para descartar errores innatos de la inmunidad. Complemento (C3, C4) normal. Inmunidad humoral: hipergamaglobulinemia con IgG e IgM elevadas. IgA e IgE normales, respuesta de anticuerpos para virus (hepatitis A, B y rubéola), polisacáridos (neumococo) y antígenos proteicos (toxoides tetánico) normal. Estudio de la fagocitosis: prueba de reducción del nitroazul de tetrazolio (NBT) y poblaciones linfocitarias normales. Autoanticuerpos (anticuerpo antinuclear

FIGURA 3. Biopsia ganglionar 40x, tinción don hematoxilia-eosina: granuloma pequeño sin necrosis central (flecha negra) con elementos levaduriformes intracelulares compatibles con *Histoplasma capsulatum* (flecha roja)

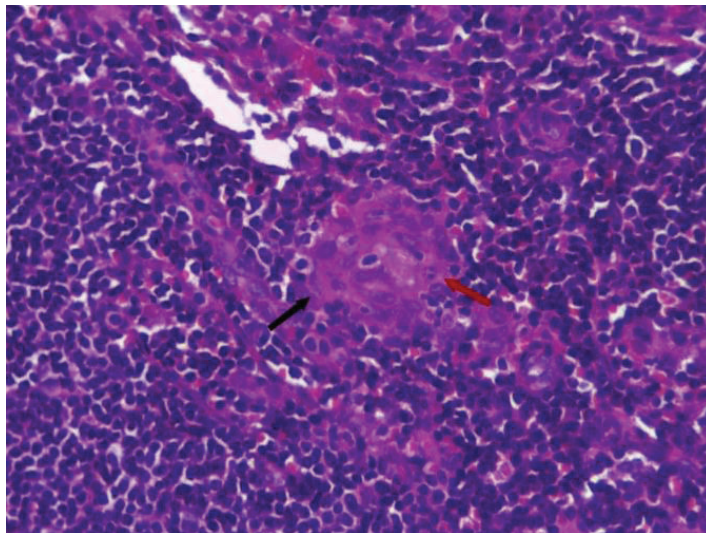
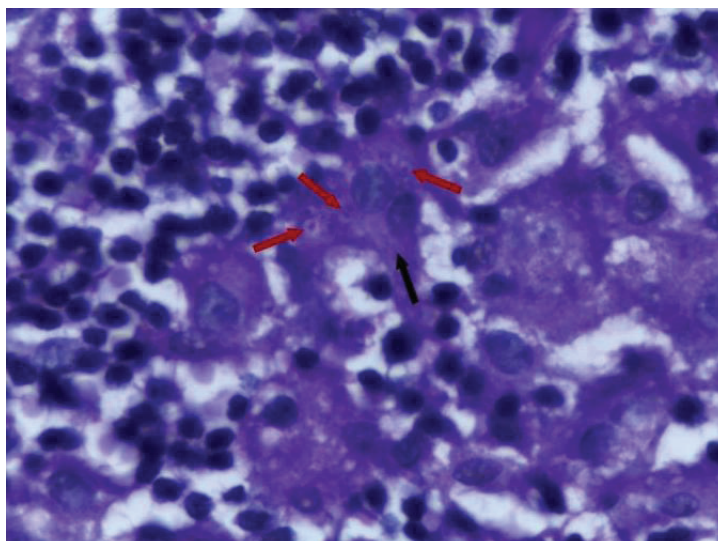


FIGURA 4. Biopsia ganglionar: 100x, PAS: se observan levaduras intracelulares (flechas rojas) compatibles con *Histoplasma capsulatum* en el citoplasma de histiocitos (flechas negras)



[ANA], anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo [ANCA], antipéptidos cíclicos citrulinados [anti-CCP]) negativos. Se realizó secuenciación del exoma completo de genes implicados en la susceptibilidad mendeliana a enfermedades micobacterianas (MSMD) *IL12RB1*, *IL12RB2*, *IL12B*, *IL23R*, *ISG15*, *USP18*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IFNG*, *STAT1*, *JAK1*, *TYK2*, *IKBKG*, *TBX21*, *ZNFX1*, *CYBB*, *ISG15*, *IRF8*, *SPPL2A*, y otros genes, *CYBB*, *CYBA*, *CYBC1*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4*, *IL17RA*, *IL17RC*, *IL17F*, *CARD9*; no se identificó mutación.

A los 2 años de seguimiento, la paciente continúa con buena evolución sin recaída en su enfermedad.

DISCUSIÓN

Reportamos el caso de una paciente de 3 años de edad, inmunocompetente, con diagnóstico de histoplasmosis diseminada, proveniente de una zona endémica de Argentina. Se arribó al diagnóstico luego de 40 días de internación. El retraso diagnóstico es frecuente, por lo que se debe tener un alto índice de sospecha en zonas endémicas. En un estudio de casos publicado por el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, se informó una mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de 2 meses.⁵

El principal síntoma en nuestra publicación fue fiebre, en concordancia con lo publicado en la literatura, donde este síntoma fue el más prevalente, en un 62 % y un 76 % de los pacientes según las diferentes series.^{5,8}

Las alteraciones hematológicas están presentes en la mayoría de los pacientes con histoplasmosis diseminada.^{5,7} Ávila *et al.*, comunicaron que el 60-85 % de los casos de pacientes lactantes con histoplasmosis diseminada presentaron alteraciones de la médula ósea,⁹ en concordancia con Odio *et al.* y Tobón *et al.*, donde el 100 % de los pacientes estudiados tenían enfermedad diseminada con anomalías observables de la médula ósea.^{7,10} El aumento de la LDH se observó en un 25 % de los pacientes.¹¹

El diagnóstico definitivo se establece cuando se aísla el hongo en cultivos a dos temperaturas (28 °C y 37 °C) o se logra su observación por microscopía directa con distintos tipos de coloraciones. *Histoplasma capsulatum* se puede visualizar a partir de secciones de biopsias de tejidos infectados cuando se tiñen con hematoxilina y eosina, ácido peryódico de

Schiff (PAS) y metenamina plata de Grocott-Gomori y el método de Wright-Giemsa. Nuestro aislamiento de *H. capsulatum* fue en biopsia de ganglio intraabdominal. El método de diagnóstico mediante cultivo tiene la limitación de ser de crecimiento lento y en alrededor de un 20 % de los casos diseminados pueden ser falsos negativos.¹²

Otros métodos diagnósticos disponibles son la detección de antígenos en sangre y en orina, con una sensibilidad mayor al 80 % en la histoplasmosis pulmonar y del 90 % en la histoplasmosis diseminada.¹³ La detección de anticuerpos por inmunodifusión, fijación de completo o inmunoensayo muestran una sensibilidad variable, se describe en pacientes con histoplasmosis diseminada en un 75 %.¹⁴

El tratamiento de primera línea en las formas diseminadas es la anfotericina B durante 4-6 semanas. En pediatría la forma convencional (desoxicolato de sodio) generalmente es bien tolerada y se prefiere sobre la liposomal. El itraconazol se recomienda en la fase de consolidación, en dosis de 50 a 100 mg/kg/día.²

Dentro del algoritmo diagnóstico para descartar errores innatos de la inmunidad, realizamos un panel básico de evaluaciones inmunológicas y posteriormente se logró evaluar defectos genéticos de la inmunidad dependiente de interferón gamma (IFN- γ), conocidos como susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias (MSMD). Es una inmunodeficiencia primaria rara y la enfermedad clínica causada por micobacterias es la única manifestación en algunos de estos trastornos, mientras que otros tienen una mayor susceptibilidad a una gama más amplia de patógenos, incluido *Histoplasma* spp. Infecciones fúngicas endémicas se han informado en AR *IL12R β 1*, AR *IFN- γ R1* y mutación autosómica dominante de *STAT1* con ganancia de función.^{6,15}

Lee *et al.*, proponen un algoritmo para estudiar errores innatos de la inmunidad en pacientes con micosis endémicas, comenzando por una historia clínica que recabe antecedentes sobre infecciones previas, candidiasis mucocutánea crónica, manifestaciones autoinmunes y antecedentes familiares. El estudio incluye un panel básico de evaluaciones inmunológicas que incluya determinación de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE), poblaciones linfocitarias, NBT (examen de azul de nitrotetrazolio) o pruebas de dihidrorodamina para evaluar la actividad del estallido oxidativo y la evaluación por un

especialista en inmunología para estudiar la presencia de autoanticuerpos anti-IFN- γ y del eje IL-12/IFN- γ .⁶

CONCLUSIÓN

Si bien es conocido el rol patogénico del *Histoplasma capsulatum* como un microorganismo oportunista en pacientes inmunocomprometidos, nosotros reportamos el caso de una paciente inmunocompetente. Se debe considerar dentro del algoritmo diagnóstico la histoplasmosis diseminada en aquellos pacientes provenientes de zonas endémicas que presentan la tríada de fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenias, para poder brindar un tratamiento oportuno, mejorar el pronóstico y disminuir la mortalidad de la enfermedad. ■

Agradecimiento

Agradecemos a la Dra. Jacinta Bustamante por su colaboración en el estudio inmunológico de nuestra paciente.

Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases. Imagine Institute, Paris University, Paris, France.

REFERENCIAS

1. Negroni R. Histoplasmosis en América Latina. *Biomédica*. 2011; 31(3):304.
2. Wheat L, Freifeld A, Kleiman M, Baddley J, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(7):807-25.
3. Calanni LM, Pérez RA, Brasili S, Schmidt NG, et al. Brote de histoplasmosis en la provincia de Neuquén, Patagonia Argentina. *Rev Iberoam Micol*. 2013; 30(3):193-9.
4. Negroni R, Duré Á, Ortiz Nareto AI, Arechavala EI, et al. Brote de histoplasmosis en la escuela de cadetes de la Base Aérea de Morón, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2010; 42(4):254-60.
5. Voto C, Pérez MG, Gómez S, Epelbaum C, et al. Histoplasmosis en Argentina: serie de casos en niños. *Rev Iberoam Micol*. 2020; 37(1):34-6.
6. Lee PP, Lau YL. Cellular and molecular defects underlying invasive fungal infections-revelations from endemic mycoses. *Front Immunol*. 2017; 8:735.
7. Odio CM, Navarrete M, Carrillo JM, Mora L, Carranza A. Disseminated histoplasmosis in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18(12):1065-8.
8. López LF, Valencia Y, Tobón ÁM, Velásquez O, et al. Childhood histoplasmosis in Colombia: Clinical and laboratory observations of 45 patients. *Med Mycol*. 2016; 54(7):677-83.
9. Avila I, Castrejón M, Durati J. Morbiletalidad de la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes hospitalizados. Período 1998-2006. Hospital del niño Panamá. *Pediatr Panamá*. 2007; 36:82-9.
10. Tobón A, Ordoñez N, Castillo J, Espinal D, et al. Micosis sistémica en niños. *Actual Pediatr*. 1996; 6(2):59-65.
11. Miranda KI, Pimentel Morales MA, Daza Timaná CA. Características clínicas, epidemiológicas, diagnóstico y tratamiento de los pacientes pediátricos con histoplasmosis en el Hospital Materno infantil José Domingo de Obaldía, desde enero 2008 a diciembre 2018. *Pediatr Panamá*. 2020; 49(2):41-7.
12. Wheat LJ. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol*. 2003; 11(10):488-94.
13. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(5):448-54.
14. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020; 41(1):13-30.
15. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol*. 2014; 26(6):454-70.



Disseminated histoplasmosis in an immunocompetent pediatric patient

Selene Pury^a , María S. Álvarez^b, Sebastián Caliva Agüero^c, Laura V. Sasía^d ,
Daniela Disandro^a

ABSTRACT

Histoplasmosis is an endemic fungal infection caused by the fungus Histoplasma capsulatum. The disseminated form is associated with a high morbidity and mortality in pediatrics.

Here we report the case of an immunocompetent female patient diagnosed with disseminated histoplasmosis.

She was 3 years old and presented with protracted febrile syndrome and hepatosplenomegaly confirmed by ultrasound. Lab tests showed normocytic anemia and leukopenia. Diagnosis was made by periportal and perisplenic lymph node biopsy. The culture was positive for Histoplasma capsulatum and histopathological studies showed granulomatous lymphadenitis with intracellular yeast-like elements. Amphotericin B was administered at 1 mg/kg/day for 6 weeks, with a favorable clinical course.

Disseminated histoplasmosis should be considered in patients from endemic areas who present the triad of fever, hepatosplenomegaly, and cytopenias so as to provide a timely treatment, improve prognosis, and reduce the mortality from this disease.

Key words: Histoplasma capsulatum; histoplasmosis; child.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02715.eng>

To cite: Pury S, Álvarez MS, Caliva Agüero S, Sasía LV, Disandro D. Disseminated histoplasmosis in an immunocompetent pediatric patient. Arch Argent Pediatr 2023;121(3):e202202715.

^a Department of Pediatrics; ^b Department of Infectious Diseases; ^c Laboratory of Microbiology; ^d Department of Allergy and Immunology; Hospital Infantil, Córdoba, Argentina.

Correspondence to Selene Pury: selenepury@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-10-2022

Accepted: 7-27-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Histoplasmosis is an endemic fungal infection caused by the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum*. Its actual incidence is unknown because it is not a notifiable disease.¹ Most knowledge about pediatric histoplasmosis is derived from case series and case reports; its clinical management is based on data and experience on adult patients.² In Argentina, different epidemic outbreaks have been documented, and only one case series has been reported in children.³⁻⁵ The disseminated form is associated with a high morbidity and mortality and often occurs in hosts with cell-mediated immunity and children younger than 2 years.⁶ Signs and symptoms include fever, malaise, anorexia, hepatosplenomegaly, and hematologic

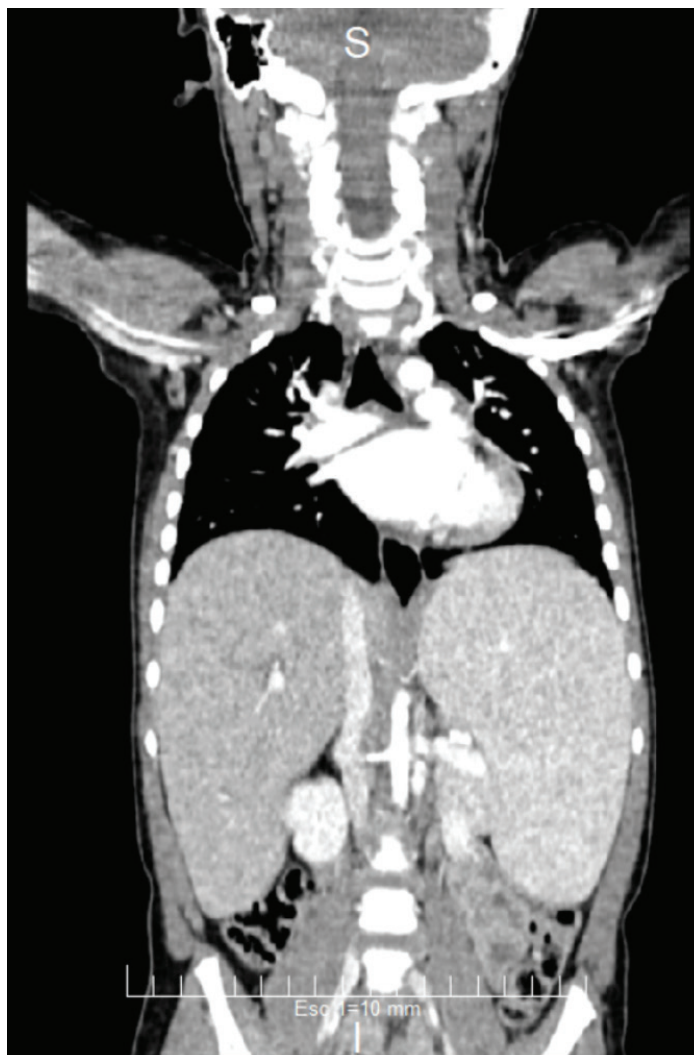
abnormalities.⁷

We report a case of disseminated histoplasmosis in an apparently immunocompetent 3-year-old girl from an endemic area of histoplasmosis.

CASE REPORT

A 3-year-old previously healthy girl from the rural region of James Craik in the province of Córdoba, presented with fever and hepatosplenomegaly confirmed by ultrasound. Lab tests showed normocytic normochromic anemia (hemoglobin 9.1 g/dL) and leukopenia (leukocytes 2000/mm³), aspartate aminotransferase 63 U/L, gamma-glutamyltransferase 51 U/L, elevated alkaline phosphatase (214 U/L), lactate dehydrogenase (LDH) 407 U/L, erythrocyte sedimentation rate > 120 mm/h, and normal

FIGURE 1. Computed tomography of the abdomen with contrast: marked homogeneous splenomegaly. Spleen 16 cm. Homogeneous hepatomegaly. Liver 14 cm



kidney function tests, ionogram, and urinalysis. Serological testing for human immunodeficiency virus, human T-lymphotropic virus type 1, human T-lymphotropic virus type 2, VDRL, hepatitis C virus, Huddleson, Rose Bengal test, cytomegalovirus, *Toxocara canis-catis*, *Mycoplasma pneumoniae*, parvovirus, and *Brucella abortus* were negative; Epstein-Barr virus and toxoplasmosis: positive for immunoglobulin G (IgG) and negative for immunoglobulin M (IgM), and positive for *Bartonella henselae* IgM and IgG. The blood and urine cultures were negative; the echocardiogram and fundus examination were normal. The Mantoux test showed a 3-mm induration. The computed tomography (CT) of the abdomen with contrast revealed homogeneous hepatosplenomegaly (spleen 16 cm, liver 14 cm) (Figure 1). The chest CT was normal. In the bone marrow aspiration, cellularity was slightly decreased, and the bone marrow biopsy showed granulomas made up of epithelial cells in the interstitium.

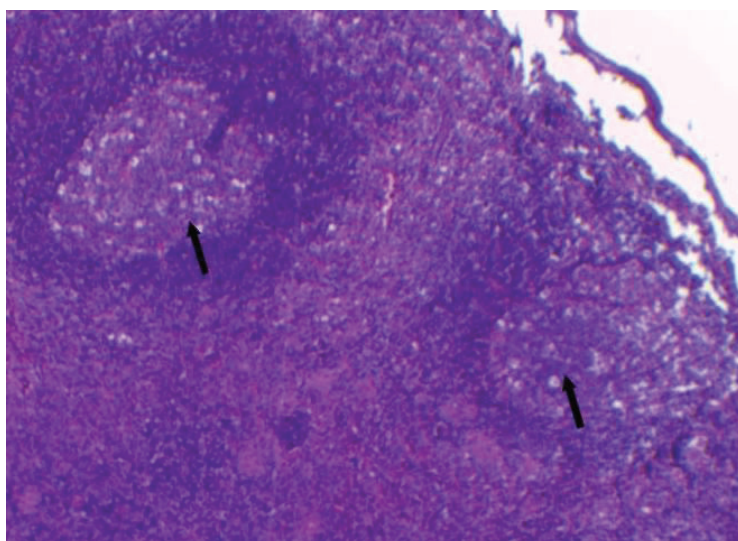
Treatment with azithromycin at 10 mg/kg/day was started for probable cat scratch disease; fever went down after 48 hours. The patient completed 5 days of treatment, and fever returned at the end of it. IgM and IgG serology for *Bartonella henselae* was repeated and results were negative. A new abdominal ultrasound showed persistent hepatosplenomegaly and enlarged lymph node at

the hepatic and splenic hilum, which had not been previously observed. The patient continued with bicytopenia, increased acute phase reactants, and elevated LDH. In addition, she developed a coagulation disorder with reduced plasma prothrombin activity (PPA) (54%).

Other studies were performed: vanillylmandelic and homovanillic acid measurements in urine, gastric lavage for culture of *Mycobacterium tuberculosis* and detection of serum antibodies for *Coccidioides* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, and antigen for *Cryptococcus neoformans* complex, which were all negative. Laparoscopic periportal and perisplenic lymph node biopsy was done. The samples were sent for culture of fungi, common germs, mycobacteria, *Brucella* spp., and for histopathological studies.

Seven days after the biopsy, the culture developed yeast-like fungi. We started treatment with deoxycholate amphotericin B (1 mg/kg/day). The cultures showed growth on Sabouraud agar at 2 temperatures: yeast-like fungus at 37 °C and mycelial fungus at 28 °C, with macro- and micromorphological characteristics compatible with *Histoplasma capsulatum*, which confirmed the diagnosis of disseminated histoplasmosis. Histopathological studies showed granulomatous lymphadenitis with intracellular yeast-like elements (Figures 2, 3, and 4).

FIGURE 2. Lymph node biopsy: 4x panoramic view, hematoxylin and eosin staining. Distended sinusoids and histiocyte infiltration (black arrows)



The patient had a favorable clinical course, with resolution of febrile symptoms 72 hours after starting the antifungal treatment and normalization of lab test values. She completed a total of 6 weeks of intravenous treatment. At hospital discharge, she continued with itraconazole (10 mg/kg/day) orally for 6 months.

Inborn errors of immunity were ruled out. Complement components (C3 and C4) were normal. Humoral immunity: hypergammaglobulinemia with high IgG and IgM

levels. IgA and IgE levels were normal. Antibody response for viruses (hepatitis A, hepatitis B, and rubella), polysaccharides (pneumococcus), and protein antigens (tetanus toxoid) was normal. The phagocytosis assay, nitroblue tetrazolium test (NBT) and lymphocyte populations showed normal results. Autoantibodies (antinuclear antibody [ANA], anti-neutrophil cytoplasmic antibody [ANCA], anti-cyclic citrullinated peptides [anti-CCP]) were negative. A whole exome sequencing of genes involved

FIGURE 3. Lymph node biopsy 40x, hematoxylin and eosin staining: small granuloma without central necrosis (black arrow) with intracellular yeast-like elements compatible with *Histoplasma capsulatum* (red arrow)

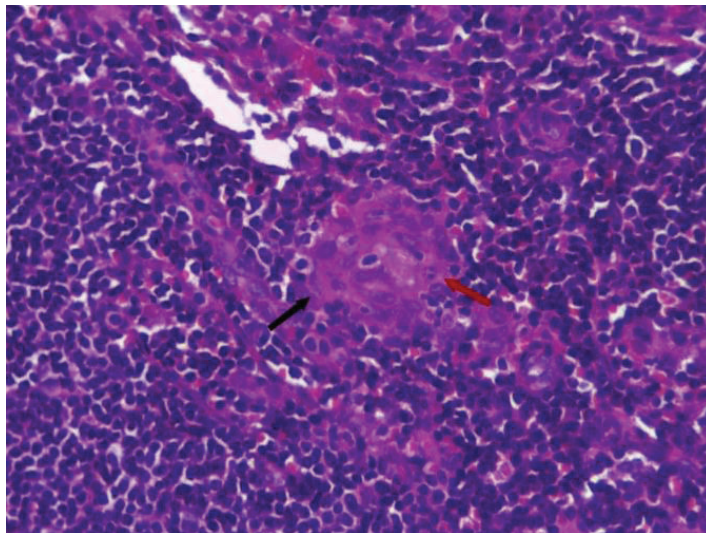
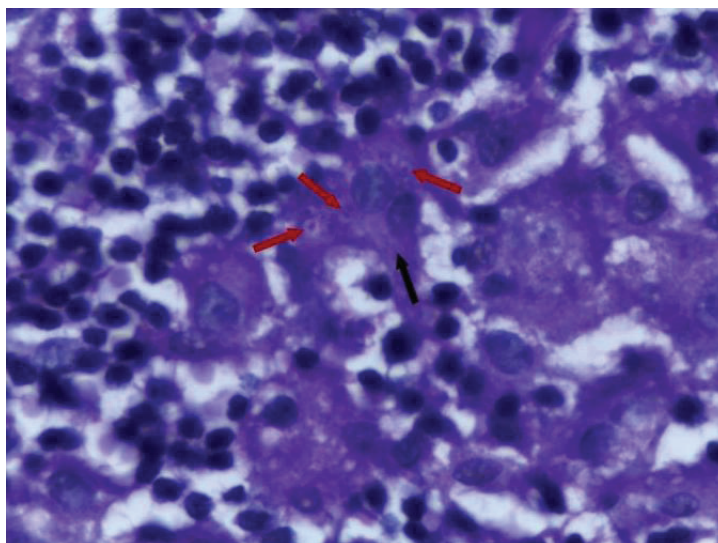


FIGURE 4. Lymph node biopsy: 100x, PAS staining: intracellular yeasts (red arrows) compatible with *Histoplasma capsulatum* in the cytoplasm of histiocytes (black arrows)



in Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD) was done: *IL12RB1*, *IL12RB2*, *IL12B*, *IL23R*, *ISG15*, *USP18*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IFNG*, *STAT1*, *JAK1*, *TYK2*, *IKBKG*, *TBX21*, *ZNFX1*, *CYBB*, *ISG15*, *IRF8*, *SPPL2A*, and other genes, *CYBB*, *CYBA*, *CYBC1*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4*, *IL17RA*, *IL17RC*, *IL17F*, *CARD9*; no mutation was identified.

At 2 years of follow-up, her evolution was favorable without relapse of disease.

DISCUSSION

Here we report the case of a 3-year-old immunocompetent female patient from an endemic area of Argentina diagnosed with disseminated histoplasmosis. The diagnosis was established after 40 days of hospitalization. Diagnostic delay is frequent; therefore, it is necessary to establish a high index of suspicion in endemic areas. A case study published by Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan reported that the median time from symptom onset to diagnosis was 2 months.⁵

The main symptom in our patient was fever, in agreement with what has been published in the bibliography, where fever was the most prevalent symptom in 62% and 76% of the patients according to the different series.^{5,8}

Hematologic alterations are present in most patients with disseminated histoplasmosis.^{5,7} Ávila et al. reported that 60–85% of infants with disseminated histoplasmosis had bone marrow abnormalities,⁹ which is consistent with that reported by Odio et al. and Tobón et al., where 100% of patients studied had disseminated histoplasmosis with evident bone marrow abnormalities.^{7,10} Increased LDH levels were observed in 25% of patients.¹¹

The definitive diagnosis is established when the fungus is isolated in cultures at 2 temperatures (28 °C and 37 °C) or observed by direct microscopy with different staining techniques. *Histoplasma capsulatum* can be seen in biopsy sections of infected tissues when stained with hematoxylin and eosin, periodic acid Schiff (PAS), Grocott-Gomori methenamine silver, and the Wright-Giemsa method. In our patient, *H. capsulatum* was isolated in an intra-abdominal lymph node biopsy. A limitation of using a culture as a diagnostic method is the slow growth and that, in approximately 20% of cases of disseminated disease, results may be false negative.¹²

Other diagnostic methods available include

antigen detection in blood and urine, with a sensitivity of more than 80% in pulmonary histoplasmosis and 90% in disseminated histoplasmosis.¹³ The sensitivity of antibody detection by immunodiffusion, complete fixation, or immunoassay is variable; in patients with disseminated histoplasmosis, it has been described in 75%.¹⁴

The first-line treatment for disseminated histoplasmosis is amphotericin B for 4–6 weeks. In pediatrics, the conventional form (sodium deoxycholate) is generally well tolerated and is preferred over the liposomal form. Itraconazole is recommended in the consolidation phase at doses of 50 to 100 mg/kg/day.²

As part of the diagnostic algorithm to rule out inborn errors of immunity, we performed a basic panel of immunological tests; then we assessed genetic defects in interferon gamma (IFN- γ)-dependent immunity, known as Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD). This is a rare primary immunodeficiency, and the clinical disease caused by mycobacteria is the only manifestation in some of these disorders, while others have increased susceptibility to a broader range of pathogens, including *Histoplasma* spp. Endemic fungal infections have been reported in AR *IL12R β 1*, AR *IFN- γ R1*, and autosomal dominant gain-of-function *STAT1* defects.^{6,15}

Lee et al., have proposed an algorithm to study inborn errors of immunity in patients with endemic mycoses, starting by taking the patient's history, including previous infections, chronic mucocutaneous candidiasis, autoimmune manifestations, and family history. The study establishes a basic panel of immunologic tests, including the measurement of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM, and IgE), and lymphocyte populations, a nitro blue tetrazolium (NBT) or dihydrorhodamine tests to assess oxidative burst activity, and the examination by an immunologist to determine the presence of IL-12/IFN- γ axis and anti-IFN- γ autoantibodies.⁶

CONCLUSION

Although the pathogenic role of *Histoplasma capsulatum* as an opportunistic microorganism in immunocompromised patients is well known, we report the case of an immunocompetent patient. Disseminated histoplasmosis should be considered in the diagnostic algorithm of patients from endemic areas who present the triad of

fever, hepatosplenomegaly, and cytopenias so as to provide a timely treatment, improve prognosis, and reduce the mortality from this disease. ■

Acknowledgments

We would like to thank Jacinta Bustamante, M.D., for her help with the immunological testing of our patient.

Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases. Imagine Institute, Paris University, Paris, France.

REFERENCES

1. Negroni R. Histoplasmosis en América Latina. *Biomédica*. 2011; 31(3):304.
2. Wheat L, Freifeld A, Kleiman M, Baddley J, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(7):807-25.
3. Calanni LM, Pérez RA, Brasili S, Schmidt NG, et al. Brote de histoplasmosis en la provincia de Neuquén, Patagonia Argentina. *Rev Iberoam Micol*. 2013; 30(3):193-9.
4. Negroni R, Duré Á, Ortiz Nareto AI, Arechavala EI, et al. Brote de histoplasmosis en la escuela de cadetes de la Base Aérea de Morón, Provincia de Buenos Aires, República Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2010; 42(4):254-60.
5. Voto C, Pérez MG, Gómez S, Epelbaum C, et al. Histoplasmosis en Argentina: serie de casos en niños. *Rev Iberoam Micol*. 2020; 37(1):34-6.
6. Lee PP, Lau YL. Cellular and molecular defects underlying invasive fungal infections-revelations from endemic mycoses. *Front Immunol*. 2017; 8:735.
7. Odio CM, Navarrete M, Carrillo JM, Mora L, Carranza A. Disseminated histoplasmosis in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18(12):1065-8.
8. López LF, Valencia Y, Tobón ÁM, Velásquez O, et al. Childhood histoplasmosis in Colombia: Clinical and laboratory observations of 45 patients. *Med Mycol*. 2016; 54(7):677-83.
9. Avila I, Castrejón M, Durati J. Morbiletalidad de la infección por *Histoplasma capsulatum* en pacientes hospitalizados. Período 1998-2006. Hospital del niño Panamá. *Pediatr Panamá*. 2007; 36:82-9.
10. Tobón A, Ordoñez N, Castillo J, Espinal D, et al. Micosis sistémica en niños. *Actual Pediatr*. 1996; 6(2):59-65.
11. Miranda KI, Pimentel Morales MA, Daza Timaná CA. Características clínicas, epidemiológicas, diagnóstico y tratamiento de los pacientes pediátricos con histoplasmosis en el Hospital Materno infantil José Domingo de Obaldía, desde enero 2008 a diciembre 2018. *Pediatr Panamá*. 2020; 49(2):41-7.
12. Wheat LJ. Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol*. 2003; 11(10):488-94.
13. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, Baddour LM, et al. A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(5):448-54.
14. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current Concepts in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Histoplasmosis Syndromes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020; 41(1):13-30.
15. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol*. 2014; 26(6):454-70.



Inmunización con vacunas ARN mensajero contra la COVID-19 en pacientes adolescentes con antecedente de síndrome inflamatorio multisistémico: serie de casos

Tamara Curtti^a, Jorge Agrimbau Vázquez^b, Silvana Yori^a, Ana Kantarovsky^c, José Torolla^b, Marisa Di Santo^d, Erica Hammermüller^b, Luis Urrutia^e, Adriana Parra^f

RESUMEN

Los niños cursan mayormente la infección por el virus SARS-CoV-2 en forma leve. Sin embargo, de forma muy infrecuente algunos pueden desarrollar una patología con marcada gravedad denominada síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado temporalmente con COVID-19 (SIM-C). Dado su reciente surgimiento, aún hay aspectos de su fisiopatología que se desconocen. La posibilidad de recidiva en caso de reinfección o ante la vacunación contra SARS-CoV-2 son nuevos interrogantes a los que nos enfrentamos.

Reportamos una serie de casos de 4 pacientes adolescentes que cursaron SIM-C y meses después han sido vacunados contra SARS-CoV-2 con plataformas ARN mensajero (ARNm) sin presentar recurrencia de la enfermedad ni efectos adversos cardiológicos.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; enfermedad inflamatoria multisistémica pediátrica relacionada con COVID-19; vacunas contra la COVID-19; vacunas de ARNm.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02757>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02757.eng>

Cómo citar: Curtti T, Agrimbau Vázquez J, Yori S, Kantarovsky A, et al. Inmunización con vacunas ARN mensajero contra la COVID-19 en pacientes adolescentes con antecedente de síndrome inflamatorio multisistémico: serie de casos. Arch Argent Pediatr 2023;121(3):e202202757.

^a Fundación Garrahan, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Área Ambulatoria, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^c Servicio de Pediatría, Hospital del Niño Jesús de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina.

^d Servicio de Cardiología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^e Coordinación General de Guardias, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^f Servicio de Epidemiología e Infectología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Tamara Curtti: tamaracurtti@gmail.com

Financiamiento: la Dra. Tamara Curtti fue becada por la Fundación Garrahan para la realización del protocolo de investigación "PIMS Post Covid-19".

La Dra. Silvana Cecilia Yori fue becada por la Fundación Garrahan para la realización del protocolo de investigación "Síndromes inflamatorios multisistémicos asociados temporalmente al SARS-CoV-2 en pacientes de un hospital pediátrico de alta complejidad en Argentina".

Los Dres. Jorge Agrimbau Vázquez y Luis Urrutia fueron los directores de las becas de investigación de Tamara Curtti y Silvana Cecilia Yori, por las que no recibieron ninguna erogación.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 29-6-2022

Aceptado: 18-7-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La pandemia por SARS-CoV-2 constituyó un nuevo desafío diagnóstico y terapéutico para los pediatras, debido a la emergencia de una nueva entidad llamada síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes relacionado temporalmente con COVID-19 (SIM-C). Si bien su incidencia es baja (se estima 1/100 000 en menores de 21 años),¹ debe ser considerada por su potencial gravedad, con riesgo de miocarditis, disfunción miocárdica y afectación de las arterias coronarias.

El cuadro clínico de SIM-C se presenta habitualmente entre 2 y 6 semanas luego de la infección por SARS-CoV-2, y se caracteriza clínicamente por fiebre persistente y síntomas inespecíficos que incluyen dolor abdominal, vómitos, cefalea y astenia. Se asocia de forma frecuente con inyección conjuntival y exantema cutáneo similar enfermedad de Kawasaki (EK). Una proporción de pacientes se encuentran gravemente afectados, con falla multiorgánica y *shock* que requiere inotrópicos.²

La fisiopatología del SIM-C no es del todo conocida; se postula una reacción inmunológica posviral.³ Estos pacientes cursan generalmente con linfopenia, pero con una respuesta muy aumentada de linfocitos T que lleva a la llamada "tormenta de citocinas". La respuesta de linfocitos B también juega un rol en cuanto se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos contra distintos tejidos: endotelial, cardíaco e intestinal.⁴ El daño endotelial juega un rol fundamental en la fisiopatología de la enfermedad. Se ha propuesto también un mecanismo adicional vinculado a la presencia de una proteína del SARS-CoV-2 con propiedades de superantígeno.⁵

Los niños que cursaron SIM-C pueden resultar expuestos nuevamente al virus, debido a la persistencia de la circulación viral a nivel comunitario y a la aparición de nuevas variantes. La vacunación contra el SARS-CoV-2 en estos niños implicaría la reexposición de su sistema inmune a antígenos virales relacionados con la fisiopatología de la enfermedad.

La baja incidencia del SIM-C y la falta de seguimiento de los pacientes luego de la vacunación conducen a una escasez de datos respecto a la tolerabilidad de las vacunas en estos niños. Hasta el momento no hay reportes de recidivas de SIM-C luego de la vacunación.⁶

De acuerdo a lineamientos del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC),

la inmunización en estos pacientes debiera indicarse teniendo en cuenta el beneficio que otorga en la reducción de enfermedad grave por SARS-CoV-2 así como también los riesgos, como la posibilidad de recurrencia de SIM-C y el riesgo de miocarditis. Se debe considerar la recuperación clínica luego del episodio agudo, la normalización de la función cardíaca, el tiempo transcurrido mayor a 90 días, la presencia de condiciones preexistentes del paciente y la terapia inmunomoduladora utilizada en el tratamiento del SIM-C.⁷

CASOS CLÍNICOS

Presentamos 4 casos clínicos de pacientes que han tenido SIM-C y posteriormente recibieron la vacunación con plataformas ARNm contra SARS-CoV-2: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y mRNA-1273 (Moderna) sin evidencia de recidiva del síndrome inflamatorio. Se seleccionó una serie de casos debido a la baja incidencia del SIM-C.

Incluimos pacientes adolescentes que fueron atendidos en el Hospital Juan P. Garrahan y en el Hospital del Niño Jesús de Tucumán en el período de noviembre de 2020 a junio de 2021 con síndromes febriles inflamatorios que cumplieron con criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para SIM-C.⁸ Durante ese período, un total de 25 pacientes fueron ingresados con este diagnóstico en el Hospital Garrahan y 40 en el Hospital del Niño Jesús de Tucumán.

Durante el seguimiento ambulatorio, se sugirió la inmunización contra COVID-19. Los 4 casos aquí reportados fueron los primeros pacientes en ser inmunizados de acuerdo a la evaluación de riesgos y beneficios en cada caso.

Las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2 fueron las disponibles y autorizadas por el Ministerio de Salud de la Nación para ser aplicadas a mayores de 12 años al momento del tratamiento.

Se evaluó puntualmente la reactogenicidad de la vacuna y la presencia de signos de inflamación sistémica. Se realizó seguimiento individualizado de acuerdo a los lineamientos de cada hospital, con control presencial al mes de la vacunación. Los pacientes contaban con disponibilidad de contacto telefónico ante cualquier eventualidad. Se realizó a cada paciente una encuesta electrónica retrospectiva escrita que incluyó los principales síntomas reportados por el CDC.⁹

Se solicitó previamente asentimiento informado a los pacientes de acuerdo a lo

establecido en las normas nacionales vigentes.

RESULTADOS

La edad de los pacientes vacunados fue entre 12 y 15 años. Dos pacientes fueron de sexo masculino y 2 de sexo femenino. Dos de ellos presentaban una condición preexistente: diabetes tipo I y asma.

Todos cursaron clínicamente con síndrome febril y otros síntomas de SIM-C. Tres pacientes cursaron con afectación cardiológica (considerada por alteración en el ecocardiograma y aumento de los marcadores cardíacos); 3 ingresaron con clínica de *shock* y 2 requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Todos los pacientes evolucionaron favorablemente luego del tratamiento con inmunoglobulina G intravenosa (IGIV) y/o corticoides, con resolución del cuadro clínico, normalización de los parámetros de laboratorio y del ecocardiograma.

El tiempo transcurrido entre el episodio agudo de SIM-C y la vacunación fue entre 6 semanas y 9 meses. La diferencia en el tiempo transcurrido se debe al momento de autorización de las vacunas contra COVID-19 en edad pediátrica en nuestro país.

Durante el seguimiento posterior, no se evidenciaron efectos adversos mayores. El

tiempo de seguimiento luego de la inmunización fue de 3 meses. Se realizaron controles clínicos presenciales al mes de la vacunación y luego a distancia, mediante contacto telefónico, sin evidencia de recidiva de la enfermedad.

En la *Tabla 1*, se describen las principales características de cada paciente con la fecha de presentación del SIM-C, grado de afectación, tratamiento y el tiempo transcurrido entre SIM-C y la vacunación.

DISCUSIÓN

El SIM-C comparte características clínicas y también fisiopatológicas con la EK; ambas entidades se caracterizan por una respuesta inflamatoria grave. Se han publicado casos de EK posteriores a vacunación, la cual ha sido postulada como un posible factor desencadenante, si bien no pudo demostrarse un mayor riesgo de EK debido a alguna de ellas.¹⁰

Tanto la vacuna mRNA-1273 como la BNT162b2 se componen de ARNm monocatenario que codifica para la proteína de la espiga (proteína S) del SARS-CoV-2 que ha sido postulada como uno de los superantígenos que iniciaría la cascada inflamatoria en SIM-C. Surge el interrogante del riesgo que esta exposición tendría en cuanto a recidivas del SIM-C posteriores a la vacunación.

Tabla 1. Descripción de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad	13 años	15 años	14 años	12 años
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
Condición preexistente	Diabetes tipo I	Ninguna	Ninguna	Asma
Fecha de SIM-C	Junio de 2021	Noviembre de 2020	Mayo de 2021	Enero de 2021
Afectación cardiológica	No	Sí	Sí	Sí
Gravedad de SIM-C				
UCIP	No	5 días	5 días	No
Inotrópicos	No	2 días	4 días	No
AVM	No	2 días	3 días	No
Tratamiento	IGIV	IGIV + pulsos de metilprednisolona durante 48 horas	IGIV + pulsos de metilprednisolona durante 48 horas	IGIV + dexametasona durante 7 días
Días de internación	8	9	12	10
Tiempo desde SIM-C hasta la vacunación	6 semanas	8 meses	5 meses	9 meses
Vacuna recibida	mRNA-1273	mRNA-1273	BNT162b2	BNT162b2

SIM-C: síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado temporalmente con COVID-19;

NT-ProBNP: pro péptido natriurético cerebral N-terminal; AVM: asistencia ventilatoria mecánica; IGIV: inmunoglobulina G intravenosa.

El síndrome inflamatorio multisistémico también fue descrito con menor frecuencia en pacientes adultos (SIM-A). Recientemente, Nune y col., reportan el caso de un paciente adulto que cumplió con los criterios de SIM-A que se desarrolló a las 48 horas de la vacunación con BNT162b2 y que fue exitosamente tratado con corticoterapia intravenosa.¹¹ Esto no ha sido reportado en edad pediátrica.

Desde mayo del 2021 se han notificado algunos casos de miocarditis y pericarditis en pacientes jóvenes y adolescentes que recibieron vacunación con las plataformas ARNm. En su mayoría se presentaron dentro de las 48 horas de aplicada la segunda dosis.¹² Sin embargo, no hay evidencia de una relación causal entre dichos eventos y la vacunación. La miocarditis es una forma de presentación del SIM-C y su patogénesis se asocia con la presencia de autoanticuerpos, por ello se postula una posible relación entre las vacunas contra SARS-CoV-2 y SIM-C. En la serie de casos presentada, no se evidenciaron síntomas compatibles con dicho efecto adverso.

Wisniewski y col., en un trabajo retrospectivo, presentan 15 pacientes adolescentes con un promedio de edad de 14,4 años (12 a 18 años) que cursaron SIM-C, fueron inmunizados con BNT162b2 luego de transcurridos 90 días y seguidos durante un promedio de 9,5 meses sin presentar recidiva de síndrome inflamatorio o miocarditis.¹³

El trabajo publicado por Levy y col., postula que la vacunación con dos dosis en adolescentes podría disminuir la incidencia de SIM-C en esta población.¹⁴

Recientemente, un informe del CDC que involucró 24 hospitales de Estados Unidos incluyó un total de 102 pacientes entre 12 y 18 años que ingresaron con diagnóstico de SIM-C en el período de julio a diciembre de 2021, y reportó que la vacunación con dos dosis de BNT162b2 en esta población tendría una efectividad del 91 % para reducir el riesgo de SIM-C.¹⁵

CONCLUSIÓN

Presentamos esta serie de 4 pacientes con antecedente de SIM-C que fueron posteriormente vacunados con plataformas ARNm sin evidenciarse recidiva del síndrome inflamatorio o efectos adversos cardiológicos. Se necesitan más estudios que evalúen la estrategia óptima de vacunación en estos niños. ■

REFERENCIAS

- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(11):1791-805.
- McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, et al. BATS Consortium. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med.* 2021; 385(1):11-22.
- Ensinn G, Gregorio G, Flores RM, Crowe CI, et al. Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(4):S198-211.
- Porritt RA, Binek A, Paschold L, Rivas MN, et al. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2021; 131(20):e151520.
- Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A novel disease that mimics toxic shock syndrome-the superantigen hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147(1):57-9.
- Hoste L, Soriano-Arandes A, Budding EP, Whittaker E, et al. SARS-CoV-2 vaccination in children with a history of MIS-C: an international survey. *J Pediatr.* 2022; S0022-3476(22)00438-3.
- Centers for Disease Control and Prevention. Use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States: Interim clinical considerations for. [Acceso: 6 enero del 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Geneva: WHO; 2020.
- Su JR. COVID-19 vaccine safety updates: Primary series in children and adolescents ages 5–11 and 12–15 years, and booster doses in adolescents ages 16–24 years. Centers for Disease Control and Prevention; 2022. [Acceso: 6 enero del 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-01-05/02-covid-su-508.pdf>
- Phuong LK, Bonetto C, Buttery J, Pernus YB, et al. Kawasaki disease and immunisation: A systematic review. *Vaccine.* 2017; 35(14):1770-9.
- Nune A, Iyengar KP, Goddard C, Ahmed AE. Multisystem inflammatory syndrome in an adult following the SARS-CoV-2 vaccine (MIS-V). *BMJ Case Rep.* 2021; 14(7):e243888.
- Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, Jaggi P, et al. Symptomatic Acute Myocarditis in 7 Adolescents After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. *Pediatrics.* 2021; 148(3):e2021052478.
- Wisniewski M, Chun A, Volpi S, Muscal E, et al. Outcomes After SARS-CoV-2 Vaccination Among Children with a History of Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(3):e224750.
- Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA.* 2022; 327(3):281-3.
- Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12–18 Years - United States, July–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022; 71(2):52-8.



Immunization with messenger RNA vaccines against COVID-19 in adolescents with a history of multisystem inflammatory syndrome: a case series

Tamara Curtti^a, Jorge Agrimbau Vázquez^b, Silvana Yori^a, Ana Kantarovsky^c, José Torolla^b, Marisa Di Santo^d, Erica Hammermüller^b, Luis Urrutia^e, Adriana Parra^f

ABSTRACT

In most cases, children with SARS-CoV-2 have a mild infection. However, very rarely, some children may develop a severe disease called multisystem inflammatory syndrome in children temporally associated with COVID-19 (MIS-C). Given its recent emergence, some aspects of its pathophysiology are still unknown. The possibility of recurrence in case of reinfection or SARS-CoV-2 vaccination are new questions we are facing.

Here we report a case series of 4 adolescent patients who developed MIS-C and, months later, received the SARS-CoV-2 vaccine with messenger RNA (mRNA) platforms without disease recurrence or cardiac adverse events.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19; COVID-19 vaccines; mRNA vaccines.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02757.eng>

To cite: Curtti T, Agrimbau Vázquez J, Yori S, Kantarovsky A, et al. Immunization with messenger RNA vaccines against COVID-19 in adolescents with a history of multisystem inflammatory syndrome: a case series. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202757.

^a Fundación Garrahan, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina; ^b Outpatient Clinic, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina; ^c Department of Pediatrics, Hospital del Niño Jesús de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina; ^d Department of Cardiology, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina; ^e General Coordination of Emergency Departments, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina; ^f Department of Epidemiology and Infectious Diseases, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Tamara Curtti: tamaracurtti@gmail.com

Funding: Tamara Curtti, M.D., received a scholarship from Fundación Garrahan to conduct the research protocol "Post-Covid-19 PIMS".

Silvana Cecilia Yori received a scholarship from Fundación Garrahan to conduct the research protocol "Multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 in patients seen at a tertiary care children's hospital in Argentina".

Jorge Agrimbau Vázquez, M.D., and Luis Urrutia, M.D., were the directors of the research scholarships granted to Tamara Curtti and Silvana Cecilia Yori, but received no compensation for such role.

Conflict of interest: None.

Received: 6-29-2022

Accepted: 7-18-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-No derivatives license 4.0 International. Attribution- allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial- Only noncommercial uses of the work are permitted. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

The SARS-CoV-2 pandemic presented a new diagnostic and therapeutic challenge for pediatricians, given the emergence of a new entity called multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally associated to COVID-19 (MIS-C). Although the incidence of MIS-C is low (estimated at 1/100 000 children younger than 21 years),¹ it should be taken into consideration because of its potential severity and risk for myocarditis, myocardial dysfunction, and coronary artery involvement.

The clinical features of MIS-C usually occur 2–6 weeks after SARS-CoV-2 infection and include persistent fever and non-specific symptoms, including abdominal pain, vomiting, headache, and asthenia. MIS-C is frequently associated with conjunctival injection and rash resembling Kawasaki disease (KD). A proportion of patients develop a severe condition, including multiple organ failure and shock requiring inotropes.²

The pathophysiology of MIS-C has not been fully elucidated; a post-viral immune reaction has been proposed.³ These patients usually present with lymphopenia, but with a highly increased T-cell response leading to the so-called “cytokine storm.” The B-cell response also plays a role, given that the presence of autoantibodies against different tissues (endothelial, cardiac, and intestinal) has been demonstrated.⁴ Endothelial damage plays a key role in the pathophysiology of MIS-C. An additional mechanism linked to the presence of a SARS-CoV-2 protein with superantigenic properties has also been proposed.⁵

Children who have had MIS-C may be exposed to the virus again due to the persistence of viral circulation in the community and the emergence of new variants. Receiving the SARS-CoV-2 vaccine in these children would imply re-exposure of their immune system to viral antigens related to the pathophysiology of the disease.

The low incidence of MIS-C and the lack of follow-up of patients after vaccination lead to a paucity of data in relation to vaccine tolerability in these children. To date, no reports have been published about the recurrence of MIS-C following vaccination.⁶

According to the guidance published by the United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC), vaccination in these patients should be indicated taking into account both the benefit it confers in reducing severe SARS-CoV-2 infection and the risks, such as

the possibility of recurrence of MIS-C and the risk of myocarditis. Clinical recovery after the acute episode, normalization of cardiac function, elapsed time greater than 90 days, presence of pre-existing conditions, and immunomodulatory therapy used in the treatment of MIS-C should be considered.⁷

CASE REPORTS

Here we describe 4 clinical cases of patients who have had MIS-C and subsequently received the SARS-CoV-2 vaccines with mRNA platforms: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) and mRNA-1273 (Moderna) with no evidence of recurrence of MIS-C. We opted for a case series due to the low incidence of MIS-C.

We included adolescent patients seen at Hospital Juan P. Garrahan and Hospital del Niño Jesús de Tucumán in the period between November 2020 and June 2021 who had inflammatory syndromes and fever that met World Health Organization (WHO) criteria for MIS-C.⁸ During this period, a total of 25 patients with this diagnosis were admitted to Hospital Garrahan and 40, to Hospital del Niño Jesús de Tucumán.

During outpatient follow-up, vaccination against COVID-19 was suggested. The 4 cases reported here were the first patients to receive the vaccine, according to the risk-benefit assessment for each case.

The mRNA-1273 and BNT162b2 vaccines were those available and authorized by the National Ministry of Health of Argentina for administration in children older than 12 years at the time of treatment.

Vaccine reactogenicity and the presence of signs of systemic inflammation were specifically assessed. Follow-up of each patient was carried out according to the guidelines of each hospital, with on-site control 1 month after vaccination. A telephone contact was available for patients in case of any contingency. A retrospective, electronic written survey was administered to each patient, which included the main symptoms reported by the CDC.⁹

Prior informed assent was obtained from the patients in accordance with current national regulations.

RESULTS

Vaccinated patients were aged 12 to 15 years; 2 were male and 2, female. Two of them had a pre-existing condition: type 1 diabetes and asthma.

All of them presented clinically with febrile syndrome and other symptoms of MIS-C. Three patients had cardiac involvement (as evidenced by changes in the echocardiogram and increased cardiac markers); 3 were admitted with clinical symptoms of shock and 2 required admission to the pediatric intensive care unit (PICU).

All patients showed a favorable course following treatment with intravenous immunoglobulin G (IVIG) and/or corticosteroids, with resolution of the clinical features and normalization of laboratory parameters and echocardiogram.

The time elapsed between the acute MIS-C episode and vaccination ranged between 6 weeks and 9 months. The difference in elapsed time is due to the time at which COVID-19 vaccines were authorized in the pediatric population in our country.

During the subsequent follow-up, no major adverse effects were observed. The follow-up period after vaccination was 3 months. Clinical controls were performed on-site 1 month after vaccination and then remotely, by telephone contact, with no evidence of disease recurrence.

Table 1 describes the main characteristics of each patient, the date of MIS-C onset, degree of involvement, treatment, and the time elapsed between MIS-C and vaccination.

DISCUSSION

MIS-C shares both clinical and pathophysiological features with KD; both entities are characterized by a severe inflammatory response. Articles have been published that describe cases of KD following vaccination, which has been proposed as a potential triggering factor, although an increased risk of KD due to vaccines could not be demonstrated.¹⁰

Both the mRNA-1273 and BNT162b2 vaccines are composed of single-stranded mRNA encoding for the spike protein (protein S) of SARS-CoV-2, which has been proposed as a superantigen that would initiate the inflammatory cascade in MIS-C. A question arises about the risk that such exposure would have in terms of post-vaccination MIS-C recurrence.

Multisystem inflammatory syndrome has also been described, although less frequently, in adult patients (MIS-A). Recently, Nune et al., reported the case of an adult patient who met MIS-A criteria which developed within 48 hours of receiving the BNT162b2 vaccine and who was successfully treated with intravenous corticosteroids.¹¹ This has not been reported in the pediatric population.

Since May 2021, a few cases of myocarditis and pericarditis have been reported in young and adolescent patients who received vaccines with mRNA platforms. Most cases occurred within

Table 1. Description of patients

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Age	13 years	15 years	14 years	12 years
Sex	Female	Male	Female	Male
Pre-existing condition	Type 1 diabetes	None	None	Asthma
Date of MIS-C	June 2021	November 2020	May 2021	January 2021
Cardiac involvement	No	Yes	Yes	Yes
MIS-C severity				
PICU	No	5 days	5 days	No
Inotropes	No	2 days	4 days	No
MV	No	2 days	3 days	No
Treatment	IVIG	IVIG + methylprednisolone pulse for 48 hours	IVIG + methylprednisolone pulse for 48 hours	IVIG + dexamethasone for 7 days
Length of stay (days)	8	9	12	10
Time from MIS-C to vaccination	6 weeks	8 months	5 months	9 months
Vaccine administered	mRNA-1273	mRNA-1273	BNT162b2	BNT162b2

MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19; NT-ProBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; MV: mechanical ventilation; IVIG: intravenous immunoglobulin G.

48 hours of the second dose.¹² However, there is no evidence of a causal relationship between these events and vaccination. Myocarditis is a form of presentation of MIS-C and its pathogenesis is associated with the presence of autoantibodies; therefore, a possible relationship between SARS-CoV-2 vaccines and MIS-C has been proposed. In our case series, there was no evidence of symptoms compatible with this adverse effect.

Wisniewski et al. conducted a retrospective study in 15 adolescents with an average age of 14.4 years (12 to 18 years) who developed MIS-C, received the BNT162b2 vaccine 90 days later, and were followed for an average of 9.5 months without recurrence of inflammatory syndrome or myocarditis.¹³

The study published by Levy et al. suggests that vaccination with 2 doses in adolescents may reduce the incidence of MIS-C in this population.¹⁴

Recently, a CDC report involving 24 hospitals in the United States included a total of 102 patients aged 12 to 18 years who were admitted with a diagnosis of MIS-C between July and December 2021, and reported that vaccination with 2 doses of the BNT162b2 vaccine in this population would be 91% effective in reducing the risk of MIS-C.¹⁵

CONCLUSION

Here we describe a series of 4 patients with a history of MIS-C who subsequently received mRNA vaccines without evidence of recurrence of the inflammatory syndrome or adverse cardiac effects. Further studies are required to assess the optimal vaccination strategy for these children. ■

REFERENCES

- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(11):1791-805.
- McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, et al. BATS Consortium. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med.* 2021; 385(1):11-22.
- Ensinn G, Gregorio G, Flores RM, Crowe CI, et al. Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(4):S198-211.
- Porritt RA, Binek A, Paschold L, Rivas MN, et al. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2021; 131(20):e151520.
- Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A novel disease that mimics toxic shock syndrome-the superantigen hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147(1):57-9.
- Hoste L, Soriano-Arandes A, Buddingh EP, Whittaker E, et al. SARS-CoV-2 vaccination in children with a history of MIS-C: an international survey. *J Pediatr.* 2022; S0022-3476(22)00438-3.
- Centers for Disease Control and Prevention. Use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States: Interim clinical considerations for. [Accessed on: January 6th, 2022]. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Geneva: WHO; 2020.
- Su JR. COVID-19 vaccine safety updates: Primary series in children and adolescents ages 5–11 and 12–15 years, and booster doses in adolescents ages 16–24 years. Centers for Disease Control and Prevention; 2022. [Accessed on: January 6th, 2022]. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-01-05/02-covid-su-508.pdf>
- Phuong LK, Bonetto C, Buttery J, Pernus YB, et al. Kawasaki disease and immunisation: A systematic review. *Vaccine.* 2017; 35(14):1770-9.
- Nune A, Iyengar KP, Goddard C, Ahmed AE. Multisystem inflammatory syndrome in an adult following the SARS-CoV-2 vaccine (MIS-V). *BMJ Case Rep.* 2021; 14(7):e243888.
- Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, Jaggi P, et al. Symptomatic Acute Myocarditis in 7 Adolescents After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. *Pediatrics.* 2021; 148(3):e2021052478.
- Wisniewski M, Chun A, Volpi S, Muscal E, et al. Outcomes After SARS-CoV-2 Vaccination Among Children with a History of Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(3):e224750.
- Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA.* 2022; 327(3):281-3.
- Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12–18 Years - United States, July–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022; 71(2):52-8.



Riñón pélvico fusionado con uréter único, hidrometrocolpos y ano imperforado: conjunción de malformaciones infrecuentes en una adolescente

Gustavo R. Marín^a

RESUMEN

Una niña de 11 años de edad con antecedentes de ano imperforado, infección urinaria y episodios de constipación intermitentes se presentó a la consulta con cólicos abdominales y náuseas de una semana de evolución. Estudios radiológicos revelaron hidrometrocolpos y fusión renal pélvica con uréter único hidronefrótico. El examen vaginal evidenció un tabique transversal no permeable. Se evacuó temporalmente la colección con resolución de los síntomas. La paciente fue programada para cirugía vaginal reconstructiva definitiva.

Se destaca en este caso no solo la asociación de malformaciones infrecuentes, sino una sintomatología muy común en la práctica pediátrica a causa de una patología rara vez considerada en el diagnóstico diferencial, y la importancia de una evaluación precoz y completa de este tipo de malformaciones para un tratamiento oportuno.

Palabras clave: ano imperforado; anomalías urogenitales; hidrocolpos; infecciones urinarias; constipación.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02752>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02752.eng>

Cómo citar: Marín GR. Riñón pélvico fusionado con uréter único, hidrometrocolpos y ano imperforado: conjunción de malformaciones infrecuentes en una adolescente. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202752.

^a Unidad de Nefrología, Hospital Materno Infantil Héctor Quintana, Jujuy, Argentina.

Correspondencia para Gustavo R. Marín: viltipocovalefer@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 26-6-2022

Aceptado: 12-8-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Malformaciones congénitas anorrectales, ginecológicas y urinarias, en general, son patologías poco frecuentes que suelen manifestarse aisladamente, pero pueden asociarse entre sí: ginecológicas-urinarias (30-50 %), ginecológicas-anorrectales (26-39 %), anorrectales-urinarias (26-50 %).¹⁻³

Se detalla el caso de una adolescente que presenta la combinación de tres tipos de malformaciones: anal, ginecológica y urinaria, hallazgo infrecuente en la práctica, pero con manifestaciones clínicas habituales en la consulta pediátrica para tener en cuenta para el diagnóstico diferencial.

CASO CLÍNICO

Niña de 11 años de vida con cuadro clínico de 7 días de evolución caracterizado por cólicos intermitentes en hipogastrio que se incrementaron en intensidad, y náuseas 3 días atrás sin otros síntomas asociados.

Entre los antecedentes personales, se destacaba que la paciente nació con ano imperforado sin fístula; se le hizo una anoplastia a los 6 meses de vida y se le detectó un riñón ectópico pélvico con aspecto de herradura en una ecografía abdominal; una cistouretrografía miccional fue normal. Se descartaron malformaciones cardíacas y esqueléticas, sin referencias sobre el aparato reproductivo.

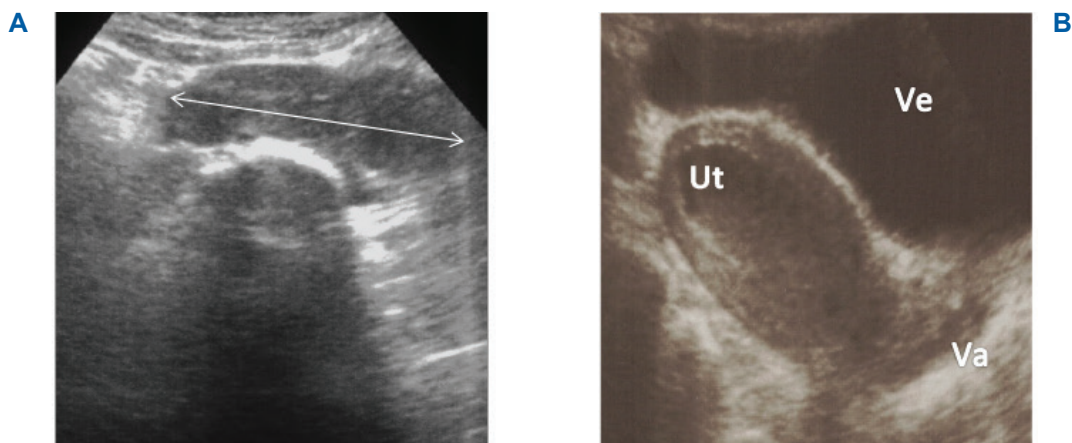
A los 6 años de vida se le diagnosticó una infección urinaria y posteriormente tuvo períodos intermitentes de constipación que se resolvieron con laxantes; no presentó trastornos relacionados con la micción.

Al ingreso en nuestro hospital, se comprobó una paciente en buen estado general con adecuado desarrollo pondoestatural, que refería dolor abdominal bajo, tipo cólico; signos vitales y presión arterial normales. El examen físico reveló leve distensión abdominal con dolor a la palpación en fosa ilíaca izquierda sin signos de irritación peritoneal ni masa palpable. Desarrollo sexual en estadio Tanner 3, menarca ausente; genitales y región anal normales. Un tacto rectal descartó acumulación fecal.

Laboratorio: uremia 26 mg/dl, creatininemia 0,32 mg/dl, hematocrito 38 %, recuento leucocitario 7800/uL con fórmula normal, orina completa: densidad 1020, escasas células epiteliales, eritrocitos 3 por campo, urocultivo negativo.

Una radiografía de abdomen mostró abundante materia fecal en colon descendente sin alteraciones óseas en columna. Una ecografía abdominal evidenció un riñón pélvico de morfología distorsionada probable en herradura con dilatación ureteral derecha, un útero aumentado de tamaño con líquido en su interior y dilatación del tercio vaginal superior sugere de hidrometrocolpo (*Figura 1*).

FIGURA 1. Ecografía abdominal. A. Riñones fusionados sin istmo de separación, lobulados. B. Hidrometrocolpos: útero (Ut) y vagina proximal (Va) distendidos con detrito en su interior, vejiga comprimida (Ve)



Una cistouretrografía miccional fue normal. Una urotomografía (*Figura 2*) evidenció ambas masas renales fusionadas por completo en zona lumbar baja con doble sistema pélvico anterior drenado por un solo uréter con hidronefrosis leve

y desembocadura vesical normal. Se interpretó esta imagen como riñones pélvicos fusionados con uréter único hidronefrótico probablemente por compresión uterina.

Una inspección vaginal reveló un himen

FIGURA 2. Urotomografía. A. Corte coronal: compresión uréter terminal (U) por útero distendido (Ut) contra vejiga (Ve). B. Reconstrucción tridimensional: riñón panqueque, uréter único dilatado con desembocadura normal en vejiga

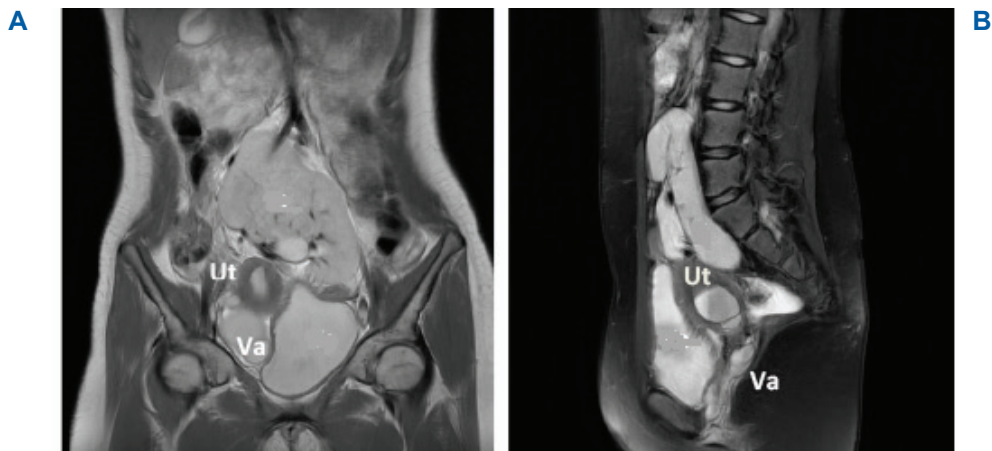


normal y un tabique vaginal transverso. Ante la persistencia y el agravamiento de los dolores abdominales, se decidió una evacuación y descompresión vaginal temporaria. Se obtuvo alrededor de 300 cc de líquido citrino, cuyo

cultivo fue negativo.

El cuadro de dolor abdominal mejoró significativamente; se le realizó una resonancia magnética abdominal luego del drenaje (*Figura 3*). Se comprobaron los hallazgos

FIGURA 3. Resonancia magnética. A. Plano coronal T2: riñón panqueque (R), útero (U), vagina (Va), vejiga (Ve). B. Plano sagital T1: posdrenaje de hidrocolpos: útero (U) y vagina (Va) parcialmente distendidos con residuos remanentes en su interior, vejiga (Ve), riñón panqueque (R)



radiológicos anteriores sin otras alteraciones; no se pudo identificar con claridad el tabique vaginal; se comprobó, además, evacuación incompleta de útero y vagina, pero con menor dilatación.

Una centellografía renal con DMSA (por la sigla en inglés de ácido dimercaptosuccínico) y DPTA (por la sigla en inglés, de ácido dietilentriaminopentaacético) luego del drenaje uterovaginal reveló buena captación global sin obstrucción al flujo urinario.

La paciente fue derivada a un centro de mayor complejidad quirúrgica ginecológica para reconstrucción definitiva de su patología vaginal.

DISCUSIÓN

La incidencia de malformaciones ginecológicas, anorrectales y urinarias asociadas entre sí es elevada,¹⁻³ sin embargo, de las tres malformaciones que presentó nuestra paciente, merecen destacarse la fusión renal pélvica (FRP) y el hidrometrocolpos (HMC) por ser patologías muy infrecuentes, sobre todo la primera.

La FRP o riñón panqueque, por su morfología, es un tipo de ectopia renal fusionada, representa menos del 2 % de las anomalías de fusión y suele confundirse con un riñón en herradura, mucho más frecuente (90 %).⁴⁻¹¹ Ambos riñones están ubicados en zona lumbar baja o pelvis, fusionados longitudinalmente, sin septo que los diferencie; el sistema excretor es anterior drenado por dos uréteres que no se entrecruzan y desembocan normalmente en vejiga. Mucho más rara aún es la presencia de un solo uréter. A la fecha, se han reportado un poco más de 10 casos con uréter único, sobre todo en adultos con predominancia masculina; la vasculatura también es anómala.⁶⁻⁸ Pueden estar asociados con alteraciones de la vía urinaria: obstrucción, reflujo, duplicaciones, desembocadura anormal de uréter.⁴

El diagnóstico es habitualmente accidental cuando se evalúan otras patologías congénitas que se pueden asociar (testiculares, uterovaginales, cardíacas, anorrectales, óseas lumbosacras).⁴⁻⁷ Suelen ser asintomáticos, pero, por su ubicación y anormal anatomía, pueden presentar complicaciones: infección, litiasis, lesión por trauma, neoplasia, quistes, lesión renal aguda.⁴ Histológicamente pueden presentar glomérulos inmaduros, túbulos alargados, quistes, zonas de infarto.⁹ Sin embargo, esto no implica un pronóstico malo para la función renal; hasta el momento no se ha descrito algún caso de deterioro crónico por esta patología. De no

mediar complicaciones, el tratamiento de la FRP es conservador.⁴⁻¹¹

Un hidro- o hematometrocolpos es la acumulación anormal de líquidos o sangre en útero y vagina a causa de una obstrucción en el canal vaginal, por lo general, de origen congénito. Es una anomalía rara, con una incidencia aproximada de 1/16 000-30 000 recién nacidos vivos.¹² La causa estructural más común de obstrucción es un himen no perforado; le siguen en frecuencia la agenesia vaginal y un tabique vaginal.

Un tabique vaginal es una patología muy infrecuente con una incidencia reportada de 1/2100-72 000, puede ser longitudinal o transversa con obstrucción total o parcial. La mayoría se ubica en el tercio vaginal superior y, en relación con un ano imperforado, el 5 % de los casos pueden tener tabique vaginal asociado.^{3,13-15}

Alrededor del 80 % de los casos de HMC se presentan en la etapa perinatal; alguna de las manifestaciones habituales son una masa abdominal, infección urinaria, hidronefrosis, sepsis. En la ultrasonografía, se encuentra una imagen quística abdominal. Si pasa desapercibido, las manifestaciones clínicas aparecen alrededor de la pubertad: dolores abdominales crónicos cíclicos, dolores de espalda, constipación crónica, alteraciones miccionales, amenorrea primaria, dismenorrea, infecciones urinarias recurrentes, masa abdominal palpable.^{12,13} También puede formar parte de síndromes y anomalías congénitas con alteraciones uterinas, cardíacas, esqueléticas, renales y anorrectales asociadas.¹²

El tratamiento de un HMC es quirúrgico. Si la causa es un tabique vaginal, debe realizarse en centros experimentados en patología ginecológica compleja para minimizar el riesgo de complicaciones.¹²⁻¹⁵

Una vez identificadas con la ultrasonografía como primer paso, el mejor recurso radiológico para evaluar las anomalías urinarias, ginecológicas y otras asociadas es la resonancia magnética.^{1,4}

Nuestra paciente nació con ano imperforado. En la búsqueda de malformaciones urinarias asociadas, se le diagnosticó erróneamente en una ecografía abdominal riñón en herradura, se descartaron otras malformaciones y del interrogatorio materno no surgió dato de que el aparato reproductivo se hubiera evaluado.

Posteriormente, en nuestra consulta y

previamente, la paciente manifestó algunos síntomas conocidos del HMC. Como parte de una evaluación de un cuadro abdominal agudo, se realizó una ecografía que reveló un riñón con morfología atípica en zona pélvica con uréter dilatado y la presencia del HMC. La inspección vaginal reveló un tabique vaginal transversal no perforado como causa de la obstrucción vaginal con un himen normal.

Se recurrió a la urotomografía para definir una malformación renal asociada a posible obstrucción urinaria. La resonancia magnética se utilizó fundamentalmente para determinar la anatomía uterovaginal y como recurso útil para una evaluación prequirúrgica.

Probablemente, la FRP haya sido un hallazgo al azar y toda la sintomatología se debió al HMC y por compresión sobre órganos adyacentes. Es interesante destacar una historia de constipación crónica e infección urinaria recurrente. Son síntomas muy frecuentes en la consulta, aislados o atribuidos a trastornos urológicos e intestinales interrelacionados. Sin embargo, en este caso una patología ginecológica rara puede manifestarse con igual cuadro clínico. La ausencia de menarca en relación con el desarrollo sexual es otro dato clínico de relevancia por considerar.

El examen ginecológico de una adolescente no es práctica habitual en el consultorio pediátrico y difícil de llevar a cabo. Un simple examen genital, complementado con una ecografía abdominal, puede revelar la causa más frecuente de hidrometrocolpos, esto es un himen no perforado el cual puede resolverse quirúrgicamente de manera sencilla.

En resumen, la evaluación de una malformación anorrectal al nacer debe abarcar posibles malformaciones de otros órganos, particularmente los urinarios y ginecológicos, por la alta incidencia de asociaciones complejas para definir el tratamiento precoz más apropiado y evitar complicaciones a largo plazo.^{3,13} ■

REFERENCIAS

1. Rivas AG, Epelman M, Ellsworth PI, Podberesky DJ, Gould SW. Magnetic resonance imaging of Müllerian anomalies in girls: concepts and controversies. *Pediatr Radiol*. 2002; 52(2):200-16.
2. McLorie GA, Sheldon CA, Fleisher M, Churchill BM. The genitourinary system in patients with imperforate anus. *J Pediatr Surg*. 1987; 22(12):1100-4.
3. Fanjul M, Lancharro A, Molina E, Cerdá J. Gynecological anomalies in patients with anorectal malformations. *Pediatr Surg Int*. 2019; 35(9):967-70.
4. Kubihal V, Razik A, Sharma S, Das CJ. Unveiling the confusion in renal fusion anomalies: role of imaging. *Abdom Radiol (NY)*. 2021; 46(9):4254-65.
5. Schwartz MJ, Bartolotta R, Brill PW, Kovanlikaya A, Hanna M. Pelvic cake kidney with a solitary ureter and bilateral congenital absence of the vas deferens. *Urology*. 2010; 75(1):170-2.
6. Miclaus GD, Pupca G, Gabriel A, Matusz P, Loukas M. Right lump kidney with varied vasculature and urinary system revealed by multidetector computed tomographic (MDCT) angiography. *Surg Radiol Anat*. 2015; 37(7):859-65.
7. Lomoro P, Simonetti I, Vinci G, Fichera V, Prevedoni Gorone MS. Pancake kidney, a rare and often misdiagnosed malformation: a case report and radiological differential diagnosis. *J Ultrasound*. 2019; 22(2):207-13.
8. da Silva RM, de Moraes Júnior MF, Mont'Alverne Filho FE. Pancake kidney with cysts and a single ureter. *Radiol Bras*. 2016; 49(2):127-8.
9. Habtemichael K, Mohammed S, Beyene B, Gebreegziabher F, Abdulaziz M. Crossed fused renal ectopia (pancake type) with single ureter: A case report. *Urol Case Rep*. 2021; 39:101784.
10. Kaufman M H, Findlater G S. An unusual case of complete renal fusion giving rise to a 'cake' or 'lump' kidney. *J Anat*. 2001; 198(Pt 4):501-4.
11. Bakshi S. Incidentally detected pancake kidney: a case report. *J Med Case Rep*. 2020; 14(1):129.
12. Khanna K, Sharma S, Gupta DK. Hydrometrocolpos etiology and management: past beckons the present. *Pediatr Surg Int*. 2018; 34(3):249-61.
13. Nazir Z, Rizvi RM, Qureshi RN, Khan ZS, Khan Z. Congenital vaginal obstructions: varied presentation and outcome. *Pediatr Surg Int*. 2006; 22(6):749-53.
14. Kamal EM, Lakhdar A, Baidada A. Management of a transverse vaginal septum complicated with hematocolpos in an adolescent girl: Case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020; 77:748-52.
15. Williams CE, Nakhil RS, Hall-Craggs MA, Wood D, et al. Transverse vaginal septae: management and long-term outcomes. *BJOG*. 2014; 121(13):1653-8.



Pancake kidney with a single ureter, hydrometrocolpos, and imperforate anus: a set of uncommon malformations in a female adolescent

Gustavo R. Marín^a

ABSTRACT

An 11-year-old girl with a history of imperforate anus, urinary tract infection, and intermittent episodes of constipation presented with abdominal pain and nausea for 1 week. The x-rays revealed hydrometrocolpos and fused pelvic kidney with a single hydronephrotic ureter. The vaginal examination revealed a non-permeable transverse vaginal septum. The collection was temporarily drained and symptoms resolved. The patient was scheduled for definitive vaginal reconstructive surgery.

In this case, it is worth noting the association of infrequent malformations and also the signs and symptoms very common in pediatric practice due to a pathology rarely considered in the differential diagnosis, and the importance of an early and complete assessment of this type of malformations for a timely treatment.

Key words: *imperforate anus; genitourinary anomalies; hydrocolpos; urinary tract infections; constipation.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02752.eng>

To cite: Marín GR. Pancake kidney with a single ureter, hydrometrocolpos, and imperforate anus: a set of uncommon malformations in a female adolescent. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202752.

^a Nephrology Unit, Hospital Materno Infantil Héctor Quintana, Jujuy, Argentina.

Correspondence to Gustavo R. Marín: viltipocovalefer@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-26-2022

Accepted: 8-12-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

In general, congenital anorectal, gynecological, and urinary malformations are rare conditions that usually occur in isolation, but may be associated with one another: gynecological-urinary malformations (30–50%), gynecological-anorectal malformations (26–39%), anorectal-urinary malformations (26–50%).¹⁻³

Here we describe the case of a female adolescent who presented with a combination of 3 types of malformations: anal, gynecological, and urinary, an uncommon finding in practice, but with clinical manifestations that are common in pediatric consultations and should be taken into account in the differential diagnosis.

CASE REPORT

The clinical presentation of this 11-year-old girl was characterized by cyclical pain in the hypogastrium that increased in severity for 7 days and nausea 3 days earlier without other associated symptoms.

In relation to the patient's personal history, it is worth noting that she had been born with imperforate anus without fistula; she underwent an anoplasty at 6 months old, and a pelvic ectopic kidney with horseshoe appearance was detected in an abdominal ultrasound; the voiding cystourethrography was normal. Cardiac and skeletal malformations were ruled out, with no references to the reproductive system.

At 6 years of age, she was diagnosed with a urinary tract infection and subsequently had intermittent periods of constipation that resolved with laxatives; she did not have urinary disorders.

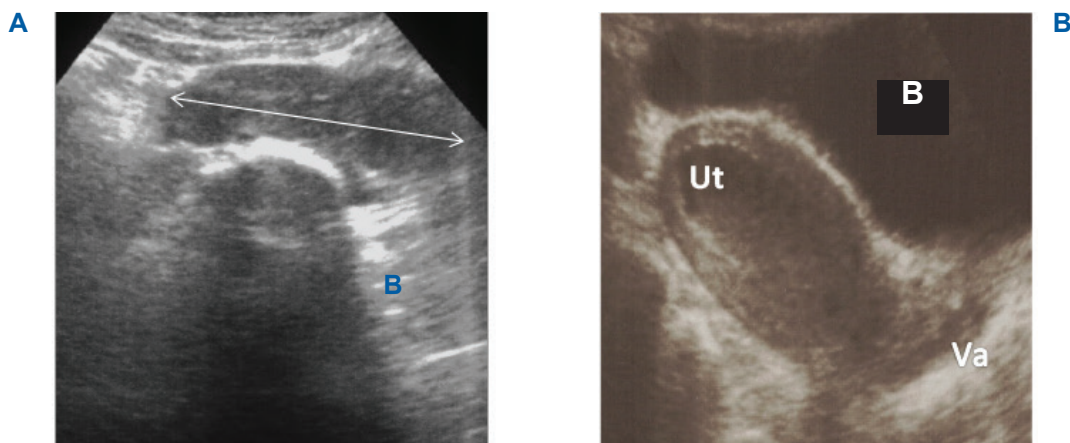
On admission to our hospital, the patient was in good general condition with adequate postnatal development and referred colicky lower abdominal pain; her vital signs and blood pressure were normal. Her physical examination revealed mild abdominal distension with pain on palpation in the left iliac fossa with no signs of peritoneal irritation or palpable mass. Her sexual development corresponded to Tanner stage 3, menarche was absent; her genitalia and anal region were normal. A rectal examination ruled out fecaloma.

Lab tests: uremia 26 mg/dL, creatininemia 0.32 mg/dL, hematocrit 38%, leukocyte count 7800/uL, with normal formula, complete urine: density 1020, few epithelial cells, erythrocytes 3 per field, negative urine culture.

An abdominal x-ray showed abundant fecal matter in the descending colon without bony alterations in the spine. An abdominal ultrasound showed a pelvic kidney with distorted morphology, probably with horseshoe appearance, with right ureteral dilation, enlarged uterus with fluid inside, and dilatation of the upper three-quarters of the vagina, suggestive of hydrometrocolpos (Figure 1).

The voiding cystourethrography was normal.

FIGURE 1. Abdominal ultrasound. A. Lobulated fused kidneys without isthmus. B. Hydrometrocolpos: distended uterus (Ut) and proximal vagina (Va) with detritus inside, compressed bladder (B)

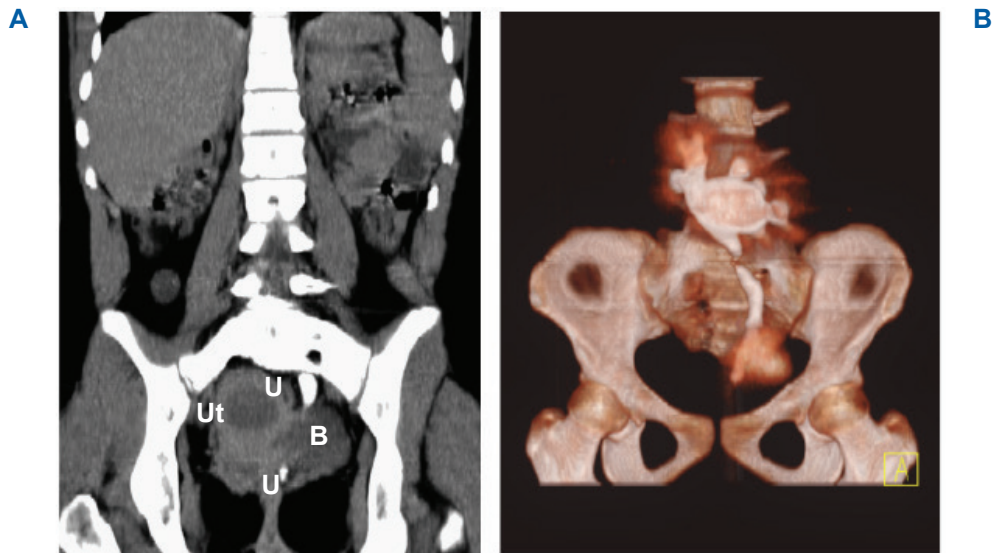


The computerized tomography urogram (*Figure 2*) showed both renal masses completely fused in the lower lumbar area with double anterior pelvic system drained by a single ureter with mild hydronephrosis and normal bladder outlet. This

image was interpreted as fused pelvic kidneys with single hydronephrotic ureter, probably due to uterine compression.

The vaginal examination revealed a normal hymen and a transverse vaginal septum. Given

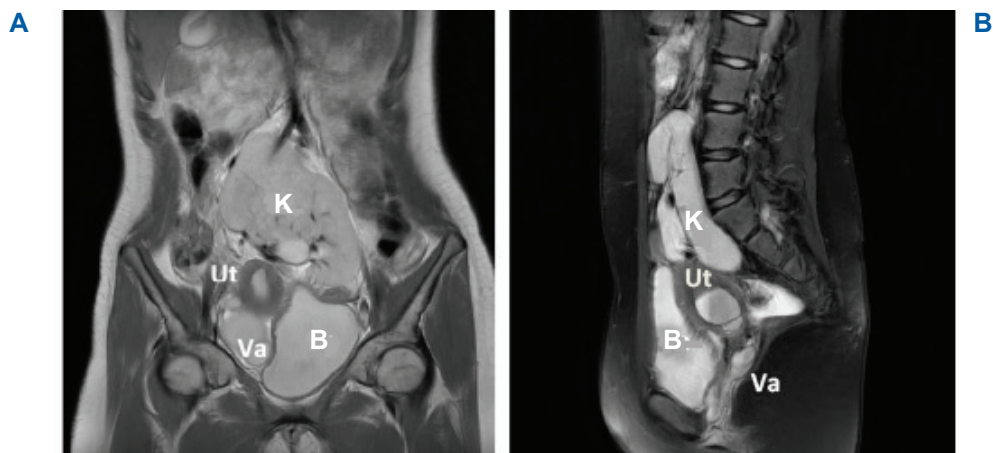
FIGURE 2. Computerized tomography urogram. A. Coronal section: compressed terminal ureter (U) due to distended uterus (Ut) against the bladder (B). B. 3D reconstruction: pancake kidney, dilated single ureter with normal outlet into the bladder



the persistence and worsening of abdominal pain, a temporary vaginal drainage and uterine decompression was decided. About 300 cc of citrine fluid were collected; the culture was negative.

Abdominal pain improved significantly; an abdominal MRI was performed after drainage (*Figure 3*). The previous radiological findings were verified and no other alterations were observed; the vaginal septum could not be clearly identified;

FIGURE 3. Magnetic resonance imaging. A. Coronal T2 plane: pancake kidney (K), uterus (Ut), vagina (Va), bladder (B). B. Sagittal T1 plane: following drainage of hydrocolpos: partially distended uterus (U) and vagina (Va) with detritus inside, bladder (B), pancake kidney (K)



incomplete uterine and vaginal drainage were also verified, but with less dilatation.

The renal scintigraphy with dimercaptosuccinic acid (DMSA) and diethylenetriaminepentaacetic (DTPA) after uterine and vaginal drainage revealed good overall uptake, with no obstruction to urinary flow.

The patient was referred to a more complex gynecologic surgical center for definitive reconstruction of her vaginal pathology.

DISCUSSION

The incidence of gynecological, anorectal, and urinary malformations associated with one another is high;^{1–3} however, of the 3 malformations observed in our patient, fused pelvic kidneys (FPK) and hydrometrocolpos (HMC) are worth mentioning because they are very infrequent, especially the former.

Due to its morphology, FPK or pancake kidney is a type of fused renal ectopia, accounting for less than 2% of fusion anomalies, and is often confused with a horseshoe kidney, which is much more frequent (90%).^{4–11} Both kidneys are located in the lower lumbar area or pelvis, fused longitudinally, without a septum differentiating them; the excretory system is anteriorly drained by 2 ureters that do not intertwine and normally empty into the bladder. Much rarer still is the presence of a single ureter. To date, slightly more than 10 cases have been reported with a single ureter, mostly in adults and with male predominance; the vasculature is also anomalous.^{6–8} They may be associated with alterations of the urinary tract: obstruction, reflux, duplications, abnormal ureter outlet.⁴

The diagnosis is usually accidental when other potentially associated congenital conditions (testicular, uterovaginal, cardiac, anorectal, lumbosacral bone) are assessed.^{4–7} They are usually asymptomatic, but, due to their location and abnormal anatomy, complications may develop: infection, lithiasis, trauma injury, neoplasm, cysts, acute kidney injury.⁴ In relation to their histological features, they may present immature glomeruli, elongated tubules, cysts, infarction zones.⁹ However, this does not imply a poor prognosis for renal function; so far, no case of chronic deterioration due to this condition has been described. In the absence of complications, the management of FPK is conservative.^{4–11}

Hydro- or hematometrocolpos is the abnormal accumulation of fluid or blood in the uterus and vagina due to an obstruction in the vaginal canal,

usually of congenital origin. It is a rare anomaly, with an incidence of approximately 1/16 000–30 000 live newborns.¹² The most common structural cause of obstruction is an imperforate hymen, followed by vaginal agenesis and vaginal septum.

A vaginal septum is a very rare pathology, with a reported incidence of 1/2100–72 000; it can be longitudinal or transverse, with total or partial obstruction. Most are located in the upper three-quarters and, in relation to imperforate anus, 5% of cases may also be associated with vaginal septum.^{3,13–15}

About 80% of cases of HMC present in the perinatal stage; some of the usual manifestations are an abdominal mass, urinary tract infection, hydronephrosis, and sepsis. The ultrasound usually shows an abdominal cystic image. If unnoticed, the clinical manifestations appear around puberty: chronic cyclic abdominal pain, back pain, chronic constipation, voiding disturbances, primary amenorrhea, dysmenorrhea, recurrent urinary tract infections, palpable abdominal mass.^{12,13} It can also be part of syndromes and congenital anomalies with associated uterine, cardiac, skeletal, renal, and anorectal alterations.¹²

HMC is managed surgically. If the cause is a vaginal septum, it should be performed in centers experienced in complex gynecological pathology to minimize the risk for complications.^{12–15}

Once identified via ultrasound, as a first step, the best radiological technique to assess urinary, gynecological, and other associated anomalies is the MRI.^{1,4}

Our patient was born with imperforate anus. In the search for associated urinary malformations, a horseshoe kidney was wrongly diagnosed in an abdominal ultrasound, other malformations were ruled out and, according to the mother's account, the patient's reproductive system had not been evaluated.

Subsequently, in our office, and previously, the patient showed some known symptoms of HMC. As part of an evaluation of an acute abdominal condition, an ultrasound was performed which revealed a kidney with atypical morphology in the pelvic area, dilated ureter, and the presence of HMC. Vaginal inspection revealed an imperforate transverse vaginal septum as the cause of vaginal obstruction with a normal hymen.

The computerized tomography urogram was performed to define a renal malformation associated with possible urinary obstruction. The

MRI was used primarily to determine the uterine and vaginal anatomy and as a useful resource for pre-surgical evaluation.

FPK was probably a random finding and all signs and symptoms were caused by HMC and compression on adjacent organs. It is interesting to note a history of chronic constipation and recurrent urinary tract infection. These are very frequent symptoms in our practice, either in isolation or attributed to interrelated urological and intestinal disorders. However, in this case, a rare gynecological condition may occur with the same clinical picture. The absence of menarche in relation to sexual development is another relevant clinical sign to be considered.

A gynecological examination of an adolescent girl is not common practice in pediatric practice and is difficult to perform. A simple genital examination, complemented by abdominal ultrasound, may reveal the most frequent cause of hydrometrocolpos, that is an imperforate hymen which can be easily resolved surgically.

In summary, the evaluation of an anorectal malformation at birth should include potential malformations of other organs, particularly urinary and gynecological organs, due to the high incidence of complex associations in order to define the most appropriate, early treatment and avoid long-term complications.^{3,13}

REFERENCES

1. Rivas AG, Epelman M, Ellsworth PI, Podberesky DJ, Gould SW. Magnetic resonance imaging of Müllerian anomalies in girls: concepts and controversies. *Pediatr Radiol*. 2002; 52(2):200-16.
2. McLorie GA, Sheldon CA, Fleisher M, Churchill BM. The genitourinary system in patients with imperforate anus. *J Pediatr Surg*. 1987; 22(12):1100-4.
3. Fanjul M, Lancharro A, Molina E, Cerdá J. Gynecological anomalies in patients with anorectal malformations. *Pediatr Surg Int*. 2019; 35(9):967-70.
4. Kubihal V, Razik A, Sharma S, Das CJ. Unveiling the confusion in renal fusion anomalies: role of imaging. *Abdom Radiol (NY)*. 2021; 46(9):4254-65.
5. Schwartz M J, Bartolotta R, Brill PW, Kovanlikaya A, Hanna M. Pelvic cake kidney with a solitary ureter and bilateral congenital absence of the vas deferens. *Urology*. 2010; 75(1):170-2.
6. Miclaus GD, Pupca G, Gabriel A, Matusz P, Loukas M. Right lump kidney with varied vasculature and urinary system revealed by multidetector computed tomographic (MDCT) angiography. *Surg Radiol Anat*. 2015; 37(7):859-65.
7. Lomoro P, Simonetti I, Vinci G, Fichera V, Prevedoni Gorone MS. Pancake kidney, a rare and often misdiagnosed malformation: a case report and radiological differential diagnosis. *J Ultrasound*. 2019; 22(2):207-13.
8. da Silva RM, de Morais Júnior MF, Mont'Alverne Filho FE. Pancake kidney with cysts and a single ureter. *Radiol Bras*. 2016; 49(2):127-8.
9. Habtemichael K, Mohammed S, Beyene B, Gebreegziabher F, Abdulaziz M. Crossed fused renal ectopia (pancake type) with single ureter: A case report. *Urol Case Rep*. 2021; 39:101784.
10. Kaufman M H, Findlater G S. An unusual case of complete renal fusion giving rise to a 'cake' or 'lump' kidney. *J Anat*. 2001; 198(Pt 4):501-4.
11. Bakshi S. Incidentally detected pancake kidney: a case report. *J Med Case Rep*. 2020; 14(1):129.
12. Khanna K, Sharma S, Gupta DK. Hydrometrocolpos etiology and management: past beckons the present. *Pediatr Surg Int*. 2018; 34(3):249-61.
13. Nazir Z, Rizvi RM, Qureshi RN, Khan ZS, Khan Z. Congenital vaginal obstructions: varied presentation and outcome. *Pediatr Surg Int*. 2006; 22(6):749-53.
14. Kamal EM, Lakhdar A, Baidada A. Management of a transverse vaginal septum complicated with hematocolpos in an adolescent girl: Case report. *Int J Surg Case Rep*. 2020; 77:748-52.
15. Williams CE, Nakhil RS, Hall-Craggs MA, Wood D, et al. Transverse vaginal septae: management and long-term outcomes. *BJOG*. 2014; 121(13):1653-8.



Neurofibromatosis laríngea pediátrica: reporte de localización atípica

Nadina Varela-Goodall^a , Micaela B. Acosta^a, María L. Scatolini^b , Alejandro Cocciaglia^b

RESUMEN

Los neurofibromas laríngeos (NFL) son tumores benignos poco frecuentes de localización principalmente supraglótica. Se manifiestan con síntomas obstructivos de la vía aérea. El tratamiento es la resección completa del tumor mediante abordaje endoscópico; se reserva la cirugía abierta para tumores de gran extensión.

Se presenta el caso de un paciente pediátrico con localización atípica de NFL asociado a neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Se realizó resección endoscópica del tumor y la anatomía patológica informó neurofibroma plexiforme. Es importante sospechar de esta patología en todo niño con estridor inspiratorio atípico progresivo. Se sugiere seguimiento a largo plazo por la alta probabilidad de recidiva.

Palabras clave: neoplasias laríngeas; neurofibromatosis; neurofibroma plexiforme; pediatría; cirugía endoscópica por orificios naturales.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02782>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02782.eng>

Cómo citar: Varela-Goodall, Acosta MB, Scatolini ML, Cocciaglia A. Neurofibromatosis laríngea pediátrica: reporte de localización atípica. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202782.

^a Servicio de Otorrinolaringología, Complejo Médico Policial Churruca Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

^b Servicio de Endoscopia Respiratoria, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Nadina Varela Goodall: nadinevgoodall@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 19-7-2022

Aceptado: 6-9-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Los neurofibromas laríngeos (NFL) representan una causa extremadamente rara de obstrucción de la vía aérea superior en la población pediátrica. La localización laríngea es muy infrecuente¹ y afecta principalmente a la supraglotis, con mayor frecuencia a los repliegues aritenopiglóticos y/o aritenoides.² En la mayoría de los casos, se encuentran asociados a la neurofibromatosis tipo 1 o 2 (esta última con menor frecuencia), pero también pueden ocurrir de forma aislada.³

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad autosómica dominante, neurocutánea y sistémica.³ Se caracteriza por la presencia de manchas color café con leche en la piel, neurofibromas cutáneos y nódulos de Lisch en el iris.⁴ Los neurofibromas se clasifican histológicamente en plexiformes y no plexiformes.³ Los neurofibromas plexiformes (NFP) son patognomónicos de la NF1. El compromiso laríngeo es raro y se manifiesta la mayoría de las veces con síntomas obstructivos de la vía aérea.⁵ El tratamiento de elección es la resección del tumor. Actualmente se prefieren las técnicas endoscópicas mínimamente invasivas;

se reserva la técnica abierta para tumores de gran extensión.⁶

El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico de neurofibroma plexiforme laríngeo de localización atípica.

CASO CLÍNICO

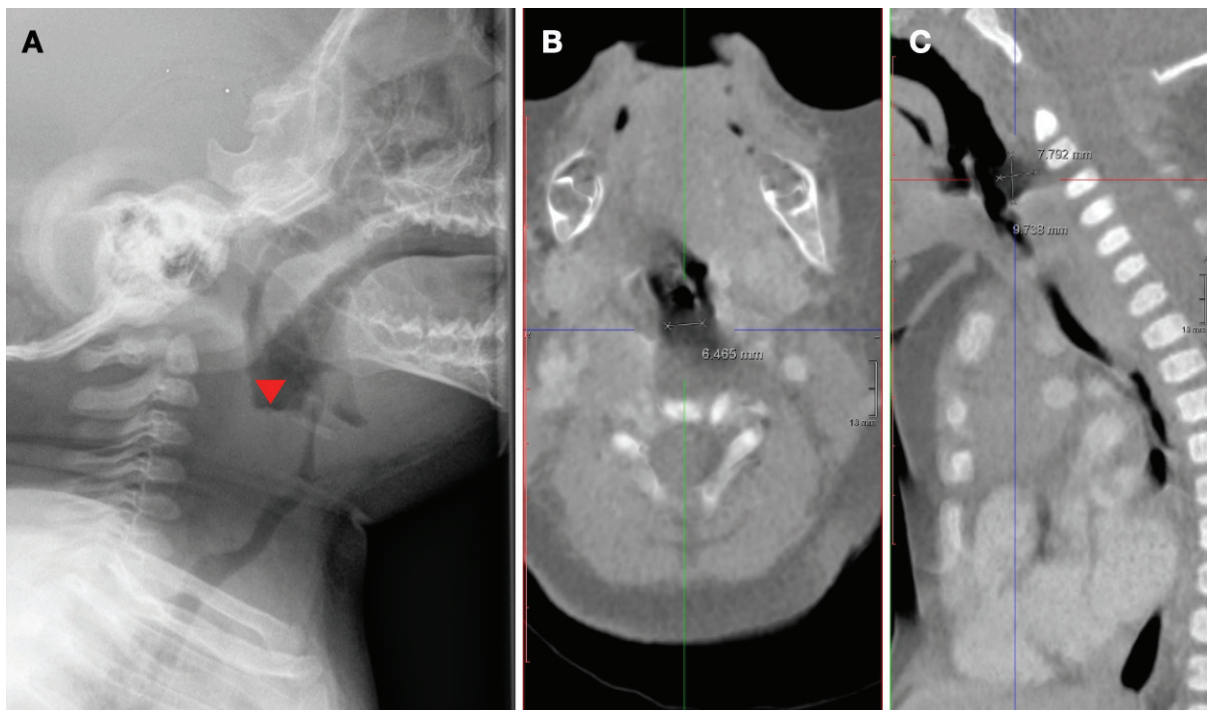
Paciente de sexo masculino de 3 meses de edad, con antecedentes médicos de prematuridad y reflujo gastroesofágico, evaluado por estridor inspiratorio continuo desde el mes de vida que se exacerbaba luego del llanto y dificultad respiratoria en aumento. Al examen físico presentaba tiraje esternal y subcostal, más de 6 manchas color café con leche en la piel, de diámetro mayor a 0,5 cm en rodilla derecha, cara anterior de ambos muslos, tórax, hombro derecho, brazo izquierdo, glúteo izquierdo, y de diámetro mayor a 3,5 cm en pelvis (*Figura 1*). No presentaba neurofibromas cutáneos ni antecedentes familiares de neurofibromatosis tipo 1 o 2.

Se realizó radiografía de cuello, la cual evidenció una estructura radioopaca en región retrocricoidea (*Figura 2 A*) y tomografía computada que mostró una formación

FIGURA 1. Mancha café con leche >3,5 cm en pelvis



FIGURA 2. A) Radiografía de cuello perfil donde se evidencia una almohadilla retrocricoidea. B y C) Tomografía computada de cuello (corte axial y sagital). Formación poscricoidea hipodensa



isodensa poscricoidea de $6,4 \times 7,7 \times 9,7$ mm (Figura 2 B-C). Se realizó rinofibrolaringoscopia en la cual se observó una formación que abultaba el espacio retrocricoideo, con mucosa conservada y buena motilidad cordal.

Las evaluaciones cardiológica, traumatológica y oftalmológica fueron normales. En la resonancia magnética nuclear de encéfalo, no se evidenciaron lesiones en el sistema nervioso central.

Se realizó laringoscopia directa bajo anestesia general, donde se visualizó una masa redondeada en zona retrocricoidea, móvil, blanda y que protruía hacia esófago, de $0,5 \times 1$ cm de diámetro (Figura 3). Luego de asegurar la vía aérea mediante intubación orotraqueal, se resecó totalmente con instrumental frío.

En el posoperatorio presentó dificultad respiratoria tras la extubación por lo que se realizó traqueostomía. La anatomía patológica informó neurofibroma plexiforme S-100 positivo.

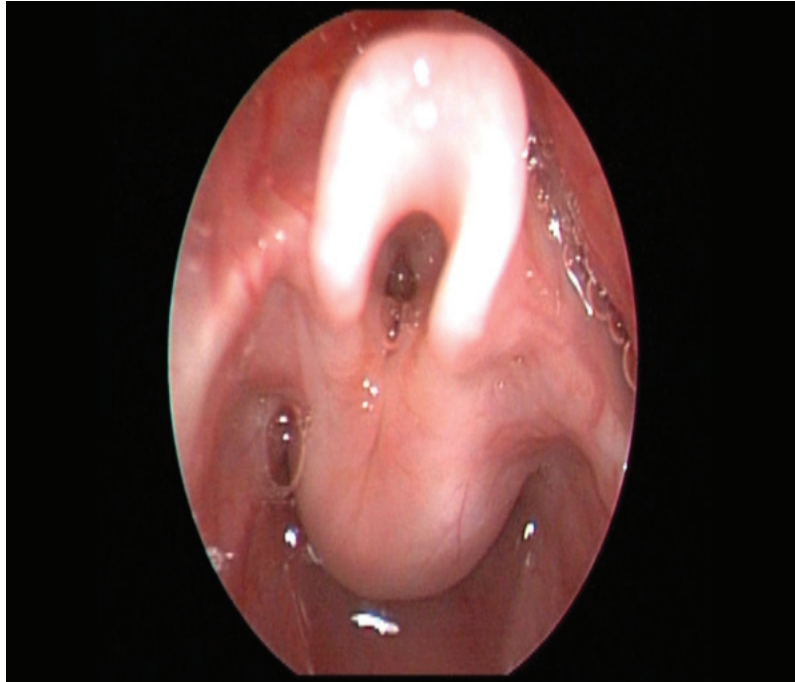
A los 12 meses de seguimiento el niño continúa traqueostomizado con buen manejo de secreciones, utiliza válvula fonatoria y realiza rehabilitación de la deglución, en plan de decanulación. El paciente se encuentra

en seguimiento con controles periódicos, sin evidencia de recidiva tumoral.

DISCUSIÓN

Los neurofibromas son tumores benignos generados en la vaina de nervios periféricos que generalmente están asociados a neurofibromatosis tipo 1 y 2 o pueden encontrarse como lesiones solitarias.⁷ La NF1 fue descrita por primera vez por von Recklinghausen en 1882.⁶ Se trata de una enfermedad autosómica dominante con manifestación neurocutánea. Casi todos los pacientes presentan las típicas manchas color café con leche que suelen diagnosticarse en los primeros meses de vida. Dentro de las manifestaciones cutáneas, también pueden presentar máculas lentiginosas (pecas) en ingle, axilas y cuello. El diagnóstico de la NF1 se realiza con la presencia de 2 o más criterios^{8,9} (Tabla 1) y la presencia de un único neurofibroma plexiforme es un criterio diagnóstico, que en este caso clínico lo confirmó.

La localización laríngea de los NFP es rara, más aún en la población pediátrica. El neurofibroma laríngeo (NFL) asociado a neurofibromatosis fue descrito por primera vez

FIGURA 3. Laringoscopia directa. Masa submucosa retrocricoidea**TABLA 1. Criterios diagnósticos de neurofibromatosis tipo 1**

- Seis o más manchas café con leche de 1,5 cm o mayores en pospúberes, y de 0,5 cm o mayores en prepúberes.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno o más neurofibromas plexiformes.
- Pecas en las axilas y/o en las ingles.
- Glioma/s de la vía óptica.
- Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas benignos del iris).
- Una lesión ósea distintiva (displasia del esfenoides o displasia o adelgazamiento de la cortical de hueso largo con o sin pseudoartrosis).
- Un familiar de primer grado con neurofibromatosis tipo 1.

en 1930 por Colledge *et al.*,¹⁰ mientras Hoover en 1940 describe el primer caso de NFL en paciente pediátrico.¹¹ Hasta la actualidad se han publicado tres revisiones de la literatura,^{6,10,12} la más actualizada es la de Chinn *et al.*,⁶ del año 2014 con 62 casos de neurofibromatosis laríngea pediátrica. Actualmente son 72 los casos reportados de neurofibromatosis laríngea en pediatría con una distribución similar en ambos sexos. Se cree que se originan de la rama interna del nervio laríngeo superior,¹ lo cual explica su localización principalmente en la región supraglótica (aritenoides y repliegue aritenopiglótico). En el presente reporte de caso, se muestra un paciente con NFP de localización

retrocricoidea, que en el análisis de la totalidad de los casos reportados representa el segundo sitio más infrecuente (8,3 %).

En cuanto a los síntomas, el más frecuente es el estridor (59,7 %) seguido de la disnea (25 %), lo cual coincide con la forma de presentación de nuestro caso clínico y lo previamente publicado.^{6,10,12} Es excepcional la presentación asintomática, cuyo hallazgo fue incidental (4,1 %).^{1,13,14}

La fibrolaringoscopia flexible y/o la endoscopia de la vía aérea forman parte de la evaluación preliminar, que evidencia una masa submucosa de superficie lisa⁶ que en la mayoría de los casos se encuentra en la supraglotis.

La realización de una tomografía computada y resonancia magnética son útiles para evaluar la extensión del tumor y planear el tratamiento quirúrgico.⁴ El diagnóstico definitivo se confirma con la biopsia y la presencia de un neurofibroma plexiforme. Los NFP están constituidos por células fusiformes con núcleos elongados inmersas en un estroma mixoide, en las técnicas de inmunohistoquímica es característico el patrón S-100 positivo,⁴ como presentó este caso.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica. La vía de abordaje dependerá del tamaño y de la extensión del tumor; se prefiere la vía endoscópica para tumores pequeños y el abordaje abierto en tumores más grandes.² De los 72 casos de NFL, el 30,5 % fueron resecados por vía endoscópica, incluido este caso. Es de destacar que hasta el año 1990, que se realiza la primera resección endoscópica, la vía de abordaje de elección era la externa, ya sea por tirotomía o faringotomía lateral.^{2,6} Actualmente se prefiere la técnica endoscópica por ser menos invasiva y para tratar de preservar las funciones laríngeas. Al ser tumores no encapsulados y con un patrón de crecimiento infiltrante, es difícil lograr la resección completa de la lesión, lo que aumenta la posibilidad de recurrencias.^{3,4} La tasa de recurrencia alcanza el 9,7 %, con la necesidad de múltiples intervenciones quirúrgicas, siempre priorizando la técnica endoscópica frente a la abierta, debido a que presenta menor morbilidad y menor tasa de recidiva (alrededor del 27 %), dato limitado por la falta de reporte y/o escaso tiempo de seguimiento de muchos casos.

Como novedad en el tratamiento de esta patología, en el año 2018, Arnold *et al.*,¹⁵ publican el primer caso de NFL tratado con cirugía robótica transoral en una paciente pediátrica, hasta ahora el único reportado y con excelentes resultados funcionales y sin recidiva a los 5 meses de seguimiento.

Como complicaciones pueden ocurrir el sangrado, la obstrucción de la vía aérea, la parálisis cordal y el edema pulmonar posobstrutivo.^{1,2,4} En algunos casos es necesario realizar una traqueostomía, la cual requieren alrededor del 40 % de los pacientes, incluido este caso.

El seguimiento a largo plazo es de suma importancia por la alta tasa de recurrencia o enfermedad residual y el riesgo de malignización que presenta (del 2 % al 5 %).⁴ No existe un consenso acerca de la frecuencia, pero sí que debe realizarse mediante laringoscopia directa

para advertir recidivas.

Debido a que hay pocos estudios realizados y todos basados en reportes de casos y revisiones retrospectivas, no hay evidencia absoluta acerca del algoritmo diagnóstico ni el tratamiento estándar de oro. Los estudios prospectivos se ven limitados debido a la rareza de la NFL.

CONCLUSIONES

La localización retrocricoidea del NFL es muy infrecuente. Es importante sospechar esta patología ante la presencia de estridor, disfonía, disfagia y/o síntomas obstructivos de la vía aérea en pacientes con diagnóstico o sospecha de NF1 y ante la ausencia de indicadores de otros diagnósticos diferenciales más frecuentes, sobre todo ante lesiones cutáneas sugestivas de la patología. Siempre se debe realizar una evaluación exhaustiva que incluye una laringoscopia directa bajo anestesia general para realizar la biopsia y confirmar el diagnóstico. Si es posible, el tratamiento de elección será la resección endoscópica mínimamente invasiva para disminuir complicaciones y el seguimiento deberá realizarse periódicamente por la alta probabilidad de recurrencia. ■

REFERENCIAS

1. Kasapoglu F, Özdemircan T, Erisen L. Laryngeal plexiform neurofibroma in a child. *Ear Nose Throat J.* 2013; 92(6):E31.
2. Chen YC, Lee KS, Yang CC, Chang KC. Laryngeal neurofibroma: Case report of a child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002; 65(2):167-70.
3. Rahbar R, Litrovnik BG, Vargas SO, Robson CD, et al. The biology and management of laryngeal neurofibroma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130(12):1400-6.
4. Rodríguez H, Cuestas G, Cocciaglia A, García de Dávila M. Neurofibromatosis tipo 1 con compromiso laríngeo en un lactante. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 2015; 66(5):299-301.
5. Mahdoufi R, Barhmi I, Tazi N, Sami R, et al. Plexiform Neurofibroma of the Larynx in Children: About an Unusual Case Report. *Arch Otolaryngol Rhinol.* 2016; 2(1):35-7.
6. Chinn SB, Collar RM, McHugh JB, Hogikyan ND, Thorne MC. Pediatric laryngeal neurofibroma: Case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78(1):142-7.
7. White AK, Smith RJ, Bigler CR, Brooke WF, Schauer PR. Head and neck manifestations of neurofibromatosis. *Laryngoscope.* 1986; 96(7):732-7.
8. Fernández N, Casuriaga AL, Giachetto G. Neurofibroma cervicodorsal en una niña con Neurofibromatosis Tipo 1. *An Fa Med.* 2018; 5(1):64-9.
9. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol.* 1988; 45(5):575-8.
10. Chang-LoM. Laryngeal involvement in Von Recklinghausen's disease: a case report and review of the literature. *Laryngoscope.* 1977; 87(3):435-42.
11. Hoover WB. Benign tumors of the larynx, their diagnosis and treatment. *Surg Clin North Am.* 1940; 20:697-719.

12. Masip MJ, Esteban E, Alberto C, Menor F, Cortina H. Laryngeal involvement in pediatric neurofibromatosis: a case report and review of the literature. *Pediatr Radiol*. 1996; 26(7):488-92.
13. Martin DS, Stith J, Awwad EE, Handler S. MR in neurofibromatosis of the larynx. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995; 16(3):503-6.
14. Greinwald J, Derkay CS, Schechter GL. Management of massive head and neck neurofibromas in children. *Am J Otolaryngol*. 1996; 17(2):136-42.
15. Arnold MA, Mortelliti AJ, Marzouk MF. Transoral resection of extensive pediatric supraglottic neurofibroma. *Laryngoscope*. 2018; 128(11):2525-8.



Pediatric neurofibromatosis of the larynx: report of atypical location

Nadina Varela-Goodall^a , Micaela B. Acosta^a, María L. Scatolini^b , Alejandro Cocciaglia^b

ABSTRACT

Laryngeal neurofibromas (LNFs) are rare benign tumors mainly located in the supraglottis. LNFs occur with airway obstruction symptoms. The treatment is complete resection via an endoscopic technique; the open approach is reserved for large tumors.

Here we describe the case of a pediatric patient with LNF of atypical location associated with neurofibromatosis type 1 (NF-1). The tumor was resected with an endoscopic technique, and the pathological study reported a plexiform neurofibroma. It is important to suspect this condition in any child with atypical, progressive inspiratory stridor. Long-term follow-up is recommended due to the high rate of recurrence.

Key words: laryngeal neoplasms; neurofibromatosis; plexiform neurofibroma; pediatrics; natural orifice endoscopic surgery.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02782.eng>

To cite: Varela-Goodall, Acosta MB, Scatolini ML, Cocciaglia A. Pediatric neurofibromatosis of the larynx: report of atypical location. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202782.

^a Department of Ear, Nose, and Throat, Complejo Médico Policial Churruca Visca, City of Buenos Aires, Argentina; ^b Department of Respiratory Endoscopy, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Nadina Varela Goodall: nadinevgoodall@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-19-2022

Accepted: 9-6-2022



This is an open access article under the Creative Commons Attribution–Noncommercial–Noderivatives license 4.0 International. Attribution - Allows reusers to copy and distribute the material in any medium or format so long as attribution is given to the creator. Noncommercial – Only noncommercial uses of the work are permitted. Noderivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Laryngeal neurofibromas (LNFs) account for an extremely rare cause of upper airway obstruction in the pediatric population. Their location in the larynx is very rare¹ and mainly affects the supraglottis, most frequently the aryepiglottic folds and/or arytenoid cartilage.² In most cases, LNFs are found in association with neurofibromatosis type 1 or 2 (less frequently with the latter), but may also occur in isolation.³

Neurofibromatosis type 1 (NF-1) is an autosomal dominant, neurocutaneous, systemic disease.³ It is characterized by the presence of *café-au-lait* skin spots, cutaneous neurofibromas, and Lisch nodules of the iris.⁴ Histologically, neurofibromas are classified into plexiform and non-plexiform.³ Plexiform neurofibromas (PNFs) are pathognomonic of NF-1. Laryngeal involvement is rare and most often manifests with airway obstruction symptoms.⁵ The treatment of choice is tumor resection. Currently, minimally invasive endoscopic techniques are preferred; the open approach is reserved for large tumors.⁶

The objective of this study is to present a clinical case of laryngeal plexiform neurofibroma of atypical location.

CASE REPORT

This was a 3-month-old boy with a medical history of prematurity and gastroesophageal reflux assessed for continuous inspiratory stridor since 1 month of life that exacerbated after crying, with increasing respiratory distress. On physical examination, the patient had sternal and subcostal retraction, more than 6 *café-au-lait* skin spots with a diameter greater than 0.5 cm on the right knee, anterior face of both thighs, chest, right shoulder, left arm, left buttock, and with a diameter greater than 3.5 cm on the pelvis (*Figure 1*). He did not have cutaneous neurofibromas and no family history of neurofibromatosis type 1 or 2.

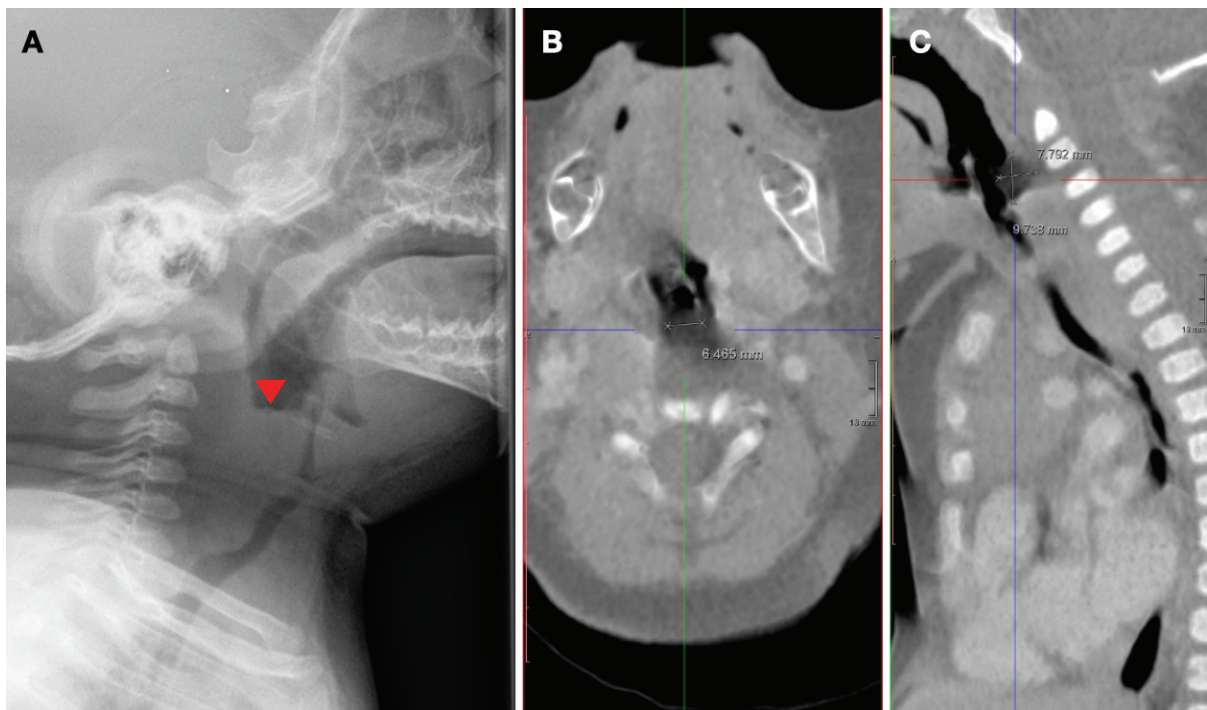
An X-ray of the neck showed a radiopaque structure in the retrocricoid region (*Figure 2 A*). A computed tomography showed a postcricoid isodense formation measuring 6.4 × 7.7 × 9.7 mm (*Figure 2 B-C*). A nasofibrolaryngoscopy showed a formation bulging the retrocricoid space, with preserved mucous membranes and good vocal cord motility.

The cardiac, musculoskeletal, and ophthalmological assessments were normal. A magnetic resonance imaging of the brain showed no lesions in the central nervous system.

FIGURE 1. *Café-au-lait* skin spot > 3.5 cm on the pelvis



FIGURE 2. A) Lateral X-ray of the neck showing a retrocricoid mass. B and C) Computed tomography of the neck (axial and sagittal sections). Hypodense postcricoid formation



A direct laryngoscopy was performed under general anesthesia, which found a mobile, soft, rounded mass in the retrocricoid area protruding into the esophagus that measured 0.5×1 cm in diameter (*Figure 3*). After securing the airway by orotracheal intubation, the mass was completely resected with cold instruments.

During the post-operative period, the patient developed respiratory distress after extubation and a tracheostomy was performed. The pathological study reported a plexiform neurofibroma positive for S-100.

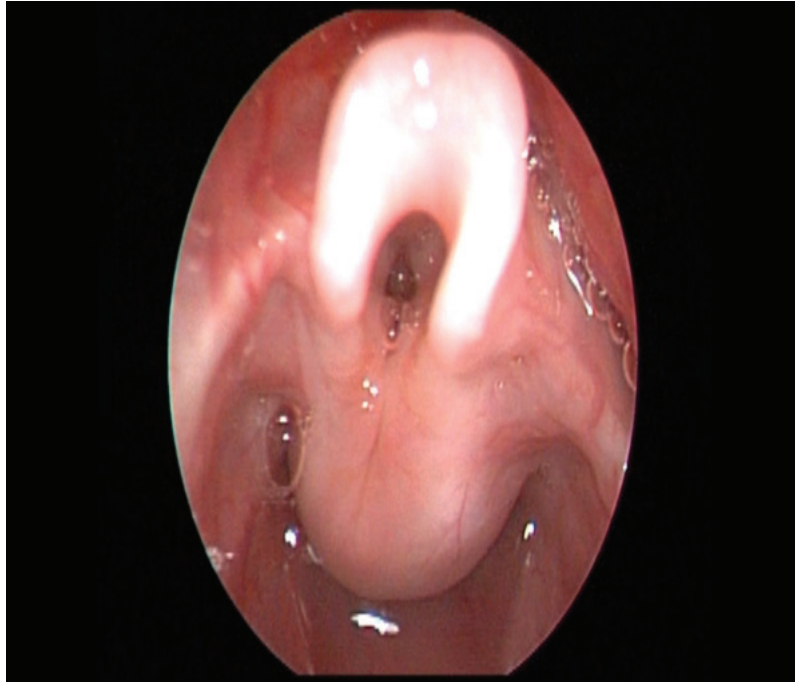
At 12 months of follow-up, the child is still tracheostomized with good secretion management, uses a voice prosthesis and is doing swallowing rehabilitation as part of a decannulation plan. The patient follow-up includes periodic controls, with no evidence of tumor recurrence.

DISCUSSION

Neurofibromas are benign tumors originating in the peripheral nerve sheath that are usually associated with neurofibromatosis type 1 and 2 or occur in isolation.⁷ NF-1 was first described by von Recklinghausen in 1882.⁶ It is an autosomal,

dominant disease with neurocutaneous manifestation. Almost all patients have typical *café-au-lait* skin spots that are usually diagnosed in the first months of life. The cutaneous manifestations may also include lentigines (freckles) in the groin, armpits, and neck. The diagnosis of NF-1 is based on the presence of 2 or more criteria^{8,9} (*Table 1*), and the presence of a single plexiform neurofibroma is a diagnostic criterion, which in this clinical case confirmed it.

PNF location in the larynx is rare, even more so in the pediatric population. LNF associated with neurofibromatosis was first described in 1930 by Colledge et al.,¹⁰ while Hoover described the first case of LNF in a pediatric patient in 1940.¹¹ To date, 3 bibliographic reviews have been published;^{6,10,12} the most recent one was conducted by Chinn et al.,⁶ in 2014 and included 62 cases of pediatric neurofibromatosis of the larynx. Until this date, 72 cases of neurofibromatosis of the larynx have been reported in pediatrics, with a similar distribution between both sexes. It is believed that they originate from the internal branch of the superior laryngeal nerve,¹ which explains their occurrence mainly in the supraglottic region (arytenoid cartilage and aryepiglottic fold). In this

FIGURA 3. Direct laryngoscopy. Submucosal retrocricoid mass**TABLE 1. Diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1**

- Six or more *café-au-lait* spots bigger than 1.5 cm in diameter in postpubertal children and bigger than 0.5 cm in prepubertal children.
- Two or more neurofibromas of any kind, or one or more plexiform neurofibromas.
- Freckling in the armpits and/or groin.
- Optic nerve glioma(s).
- Two or more Lisch nodules (benign iris hamartomas).
- Distinctive bone lesion (sphenoid bone dysplasia or dysplasia or thinning of long bone cortex, with or without pseudarthrosis).
- First-degree relative with neurofibromatosis type 1.

case report, we describe a patient with a PNF in the retrocricoid region; when analyzing all reported cases, this case accounts for the second most uncommon site (8.3%).

The most frequent symptom is stridor (59.7%), followed by dyspnea (25%), which is consistent with the presentation of our clinical case and previously published reports.^{6,10,12} An asymptomatic presentation is exceptional, whose finding is incidental (4.1%).^{1,13,14}

The preliminary assessment includes performing a flexible fibrolaryngoscopy and/or airway endoscopy, which shows a submucosal mass with smooth surface,⁶ mostly located in the supraglottis.

A computed tomography and a magnetic resonance imaging are useful to assess the extent of the tumor and to plan the surgical approach.⁴ The definitive diagnosis is confirmed by biopsy and the presence of a plexiform neurofibroma. PNFs are made up of spindle cells with elongated nuclei immersed in a myxoid stroma; a positive S-100 pattern is characteristically observed in immunohistochemistry techniques,⁴ as in this case.

The treatment of choice is surgical resection. The surgical approach will depend on the size and extent of the tumor; an endoscopic approach is preferred for small tumors, whereas an open surgery is used for larger tumors.² Of the 72 cases

of LNFs, 30.5% were resected via endoscopic surgery, including our patient. It is worth noting that until 1990, when the first endoscopic resection was performed, the approach of choice was external, either by thyrotomy or lateral pharyngotomy.^{2,6} Currently, the endoscopic technique is preferred because it is less invasive and in an attempt to preserve laryngeal functions. Since LNFs are non-encapsulated tumors with an infiltrative growth pattern, it is difficult to achieve complete resection of the lesion, which increases the possibility of recurrence.^{3,4} The recurrence rate reaches 9.7%, with the need for multiple surgeries, always prioritizing the endoscopic technique over the open approach, due to its lower morbidity and lower rate of recurrence (approximately 27%); however, this information is limited by the lack of reporting and/or a short follow-up provided to many patients.

As a novelty in the treatment of LNFs, in 2018, Arnold et al.,¹⁵ described the first case managed with transoral robotic surgery in a pediatric patient; to date, it has been the only case reported, with excellent functional outcomes and no recurrence at 5 months of follow-up.

The complications may include bleeding, airway obstruction, vocal cord palsy, and post-obstructive pulmonary edema.^{1,2,4} In some cases, a tracheostomy is necessary, which is required in approximately 40% of cases, including our patient.

Long-term follow-up is of utmost importance because of the high rate of recurrence or residual disease and the risk of malignancy (2–5%).⁴ There is no consensus on follow-up frequency, but it should be performed by direct laryngoscopy to detect recurrences.

Given that few studies have been carried out and that all are based on case reports and retrospective reviews, there is no absolute evidence about the diagnostic algorithm or gold standard treatment. Prospective studies are limited due to the rarity of LNFs.

CONCLUSIONS

The retrocricoid location of LNF is very rare. It would be important to suspect this condition in the presence of stridor, dysphonia, dysphagia and/or airway obstruction symptoms in patients with diagnosed or suspected NF-1 and in the

absence of indicators of other more common differential diagnoses, especially in the presence of skin lesions suggestive of LNF. A thorough assessment, including direct laryngoscopy under general anesthesia, should always be performed to obtain a biopsy specimen and confirm the diagnosis. If possible, the treatment of choice will be minimally invasive endoscopic resection to reduce complications and follow-up should be performed periodically due to the high probability of recurrence. ■

REFERENCES

1. Kasapoglu F, Özdemircan T, Erisen L. Laryngeal plexiform neurofibroma in a child. *Ear Nose Throat J*. 2013; 92(6):E31.
2. Chen YC, Lee KS, Yang CC, Chang KC. Laryngeal neurofibroma: Case report of a child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002; 65(2):167-70.
3. Rahbar R, Litrovnik BG, Vargas SO, Robson CD, et al. The biology and management of laryngeal neurofibroma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130(12):1400-6.
4. Rodríguez H, Cuestas G, Cocciaglia A, García de Dávila M. Neurofibromatosis tipo 1 con compromiso laríngeo en un lactante. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2015; 66(5):299-301.
5. Mahdoui R, Barhmi I, Tazi N, Sami R, et al. Plexiform Neurofibroma of the Larynx in Children: About an Unusual Case Report. *Arch Otolaryngol Rhinol*. 2016; 2(1):35-7.
6. Chinn SB, Collar RM, McHugh JB, Hogikyan ND, Thorne MC. Pediatric laryngeal neurofibroma: Case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014; 78(1):142-7.
7. White AK, Smith RJ, Bigler CR, Brooke WF, Schauer PR. Head and neck manifestations of neurofibromatosis. *Laryngoscope*. 1986; 96(7):732-7.
8. Fernández N, Casuriaga AL, Giachetto G. Neurofibroma cervicodorsal en una niña con Neurofibromatosis Tipo 1. *An Fa Med*. 2018; 5(1):64-9.
9. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*. 1988; 45(5):575-8.
10. Chang-LoM. Laryngeal involvement in von Recklinghausen's disease: a case report and review of the literature. *Laryngoscope*. 1977; 87(3):435-42.
11. Hoover WB. Benign tumors of the larynx, their diagnosis and treatment. *Surg Clin North Am*. 1940; 20:697-719.
12. Masip MJ, Esteban E, Alberto C, Menor F, Cortina H. Laryngeal involvement in pediatric neurofibromatosis: a case report and review of the literature. *Pediatr Radiol*. 1996; 26(7):488-92.
13. Martin DS, Stith J, Awwad EE, Handler S. MR in neurofibromatosis of the larynx. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995; 16(3):503-6.
14. Greinwald J, Derkay CS, Schechter GL. Management of massive head and neck neurofibromas in children. *Am J Otolaryngol*. 1996; 17(2):136-42.
15. Arnold MA, Mortelliti AJ, Marzouk MF. Transoral resection of extensive pediatric supraglottic neurofibroma. *Laryngoscope*. 2018; 128(11):2525-8.

Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Niño de 8 meses de edad, sin antecedente de traumatismo, consultó por una lesión en la cara interna del muslo izquierdo de 12 horas de evolución, inicialmente eritematosa, que progresó con aspecto equimótico, aumento de temperatura y dolor local asociado a fiebre.

Se realizaron cultivos (vigilancia y par de hemocultivos) y se medicó empíricamente con clindamicina. En el laboratorio, se observó leucocitosis y reactantes de fase aguda elevados.

Pese al tratamiento instaurado, a las 4 horas de su ingreso (36 horas desde inicio del cuadro clínico) presentaba mayor irritabilidad, fiebre, asimetría de ambos miembros inferiores y aumento del eritema. Se rotó antibioticoterapia a ceftriaxona y vancomicina.

Se decidió en conjunto con toxicología iniciar tratamiento con meprednisona, antihistamínicos y frío local.

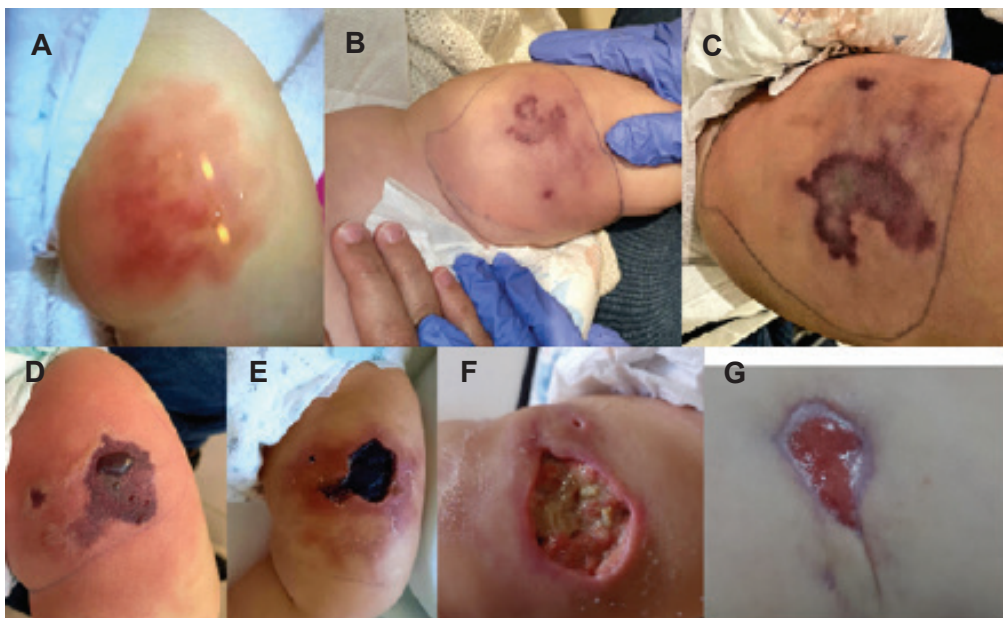
Se repitió laboratorio, que evidenció hiperfibrinogenemia (571 mg/dl) y dímero D elevado (7995 ng/ml), sin trombosis en ecografía de miembros inferiores. Se indicó enoxaparina profiláctica.

La lesión evolucionó hacia una escara con ulceración central que se fue circunscribiendo hasta presentar remisión con cicatriz hacia la octava semana. Se tomó conducta quirúrgica expectante (*Figura 1*).

¿Cuál es su diagnóstico?

- Hematoma infectado.
- Ectima gangrenoso.
- Picadura de araña.
- Vasculitis.
- Fascitis necrosante.

Figura 1. A. Al inicio del cuadro clínico. B. A su ingreso a internación. C. A las 4 horas del ingreso. D a G. Evolución de la lesión hacia escara hasta las 6 semanas de evolución.



Para poder votar ingrese a: <http://www.sap.org.ar/archivos>

ARCH DIS CHILD. 2022 AUG 23;
ARCHDISCHILD-2022-324172.

Desentrañando el rol del uso obligatorio de máscaras faciales para el control del SARS-CoV-2 en las escuelas: un estudio cuasi-experimental anidado en una cohorte de base poblacional en Cataluña (España)

Unravelling the role of the mandatory use of face covering masks for the control of SARS-CoV-2 in schools: a quasi-experimental study nested in a population-based cohort in Catalonia (Spain)

Coma E, Català M, Méndez-Boo L, Alonso S, et al.

RESUMEN

Objetivo: evaluar la efectividad del uso obligatorio de máscaras faciales (MF) en las escuelas durante el primer periodo del año académico 2021-2022.

Métodos: estudio retrospectivo de base poblacional realizado en escuelas de Cataluña, España. La población estuvo constituida por 599 324 niños de 3 a 11 años de edad que concurrían al nivel preescolar (3-5 años sin obligatoriedad de usar MF) y al nivel primario (6-11 años con MF) desde el 13 de septiembre al 22 de diciembre de 2021 (antes de la variante ómicron). Se realizó una comparación cuasi-experimental entre el último grado de preescolar (5 años) como grupo control y el primer año de educación primaria (6 años) como grupo de intervención.

Las variables principales fueron la incidencia de infección por SARS-CoV-2, el índice de ataques secundarios y el número efectivo de reproducción (Re).

Resultados: la incidencia de infección por SARS-CoV-2 fue significativamente más baja en el grupo preescolar y se observó una tendencia progresiva con la edad. Los niños de 6 años tuvieron mayor incidencia que los de 5 años (3,54 % vs. 3,1 %; OR 1,15 [IC95% 1,08 a 1,22]), y valores menores, pero sin significación estadística, en índices de ataques secundarios (4,36 % vs. 4,59 %, relación de riesgo de incidencia 0,96 [IC95% 0,82 a 1,11]), y Re (0,9 vs. 0,93; OR 0,96 [IC95% 0,87 a 1,09]). Estos resultados no variaron cuando se utilizó un diseño de regresión discontinua y un enfoque de regresión por extrapolación lineal.

Conclusiones: no se encontraron diferencias significativas en la transmisión del SARS-CoV-2 por la obligatoriedad del uso de MF en las escuelas de Cataluña. En cambio, la edad fue el factor más importante en la explicación del riesgo de transmisión para los escolares.

COMENTARIO

La evidencia científica disponible sobre el uso obligatorio de cubrebocas en niños escolares es aún escasa. Sólo se han realizado estudios observacionales para explorar su efectividad en la prevención de COVID-19 y su transmisión en las escuelas.

En este trabajo, Coma y cols. desarrollaron un diseño cuasi-experimental incluyendo cerca de 600 000 sujetos escolares de Cataluña (España) con el objetivo de estudiar la efectividad del uso obligatorio de cubrebocas en las escuelas durante el primer término del año académico 2021-2022 (antes de la variante ómicron); compararon la tasa de ataque secundario entre los niños preescolares (5 años) como grupo de control y los niños en el primer año de educación primaria (6 años) como grupo de intervención. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en la transmisión del SARS-CoV-2 entre ambos grupos y que la edad era el factor clave; se encontró una incidencia creciente a mayor edad.

Los diseños cuasi-experimentales son útiles cuando existen barreras prácticas, éticas y/o políticas para realizar ensayos controlados aleatorizados. En estas circunstancias, los investigadores tienen poco control sobre la intervención y deben planificar una estrategia que permita asumir que las diferencias observadas se deben a la intervención. Para minimizar los posibles sesgos, es necesario identificar una población control de similares características a la población de estudio.¹

Estos resultados coincidieron con los hallados en otros estudios,²⁻⁴ y resaltan la necesidad de evaluar el costo-beneficio de las medidas en salud pública considerando los múltiples factores asociados a la transmisión de virus respiratorios.

Se ha aprendido mucho sobre la epidemiología del SARS-CoV-2 desde diciembre de 2019: los niños no son súper propagadores y los últimos datos luego de la reapertura de las escuelas sugieren que las tasas de infección en niños siguen siendo bajas en comparación con las de los adultos, incluso en áreas con elevada prevalencia.⁵

La pandemia COVID-19 resultó ser un experimento natural que permitió evaluar el comportamiento de los virus respiratorios y dejó en evidencia la importancia del contacto interhumano. En este sentido, la vacunación constituye una herramienta fundamental en la prevención de la infección por SARS-CoV-2, sin alterar la socialización y el normal desarrollo de niños, niñas y adolescentes.

María Florencia Lucion 

Servicio de Epidemiología,
División Promoción y Protección de la Salud.
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.
Presidente de la Subcomisión de Epidemiología,
Sociedad Argentina de Pediatría .

REFERENCIAS

1. Eccles M, Grimshaw J, Campbell M, Ramsay C. Research designs for studies evaluating the effectiveness of change and improvement strategies. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(1):47-52.
2. Af Geijerstam A, Mehlig K, Hunsberger M, Åberg M, Lissner L. Children in the household and risk of severe COVID-19 during the first three waves of the pandemic: a prospective registry-based cohort study of 1.5 million Swedish men. *BMJ Open*. 2022;12(8):e063640.
3. Choe YJ, Park YJ, Kim EY, Jo M, et al. SARS-CoV-2 transmission in schools in Korea: nationwide cohort study. *Arch Dis Child*. 2022;107(3):e20.
4. Vardavas C, Nikitara K, Mathioudakis AG, Hilton Boon M, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in educational settings in 2020: a review. *BMJ Open*. 2022;12(4):e058308.
5. Patel S, Epalza Ibarondo C, Toubiana J, Van der Linden D. Urgent need to develop evidence-based COVID-19 recommendations for primary schools. *Arch Dis Child*. 2021;106(11):1039-40.

JAMA NETW OPEN. 2022 OCT 3;5(10):E2235721.
DOI: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.35721.

Asociación del uso de los videojuegos con el rendimiento cognitivo de los niños

Association of video gaming with cognitive performance among children

Bader Chaarani, Joseph Ortigara DeKang Yuan, Hannah Loso, Alexandra Potter, Hugh P Garavan

RESUMEN

Aunque la mayoría de las investigaciones relacionaron los videojuegos con aumentos en la conducta agresiva de los niños, luego de ajustar

por agresividad previa, los hallazgos difieren con respecto a la asociación entre los videojuegos y las habilidades cognitivas.

Objetivo: examinar la asociación entre los videojuegos y la cognición en niños, mediante los datos del estudio Desarrollo Cognitivo del Cerebro Adolescente (ABCD por la sigla en inglés).

Métodos: estudio de casos y controles. Se comparó el desempeño cognitivo y el consumo de oxígeno cerebral, entre niños que practicaban videojuegos y los que no lo hacían, durante la respuesta inhibitoria y la memoria de trabajo, mediante imágenes de resonancia magnética (RM) funcional, en una gran base de datos de niños de 9 y 10 años, del estudio ABCD, con buenos controles demográficos, de conducta y efectos confundidores psiquiátricos. La muestra se reclutó entre 21 sitios de escuelas primarias públicas, privadas y autónomas mediante un enfoque de neurociencia poblacional para tener una variación demográfica de la población de EE. UU. Se incluyeron niños con neuroimágenes y datos de conducta válidos. Algunas exclusiones fueron las contraindicaciones habituales de la RM, historia de trastornos neurológicos importantes y antecedentes de daño cerebral traumático.

Exposición: los participantes completaron una encuesta sobre tiempo de exposición a pantallas que incluía el tiempo específicamente dedicado a videojuegos.

Variables principales: tiempo en videojuegos, desempeño cognitivo y consumo cerebral de oxígeno evaluado en la RM durante la memoria de trabajo y la respuesta inhibitoria. Los datos fueron analizados entre octubre de 2019 y octubre de 2020.

Resultados: participó un total de 2217 niños (edad media [desvío estándar] 9,91 [0,62] años; 1339 [63,1 %] sexo femenino). La muestra final para el análisis de consumo cerebral de oxígeno durante la respuesta inhibitoria consistió en 1128 no videojugadores (0 horas de videojuegos por semana) y 679 videojugadores que jugaron al menos 21 horas por semana. Para el análisis durante la memoria de trabajo la muestra consistió en 1278 no videojugadores y 800 videojugadores. Los videojugadores tuvieron mejor desempeño en ambos análisis. Se encontró un consumo cerebral de oxígeno mayor en los videojugadores en el área del precúneo durante la fase de inhibición. Durante la fase de memoria de trabajo, se observó menor consumo cerebral de oxígeno en los videojugadores en partes de la corteza occipital y surco calcarino y un mayor

consumo en el cíngulo, las circunvoluciones medial y frontal y en el precúneo.

Conclusiones y relevancia: en comparación con los no videojugadores, los videojugadores exhibieron un mejor desempeño cognitivo tanto en la respuesta inhibitoria como en la memoria de trabajo como así también alteración del consumo cerebral de oxígeno en regiones clave de la corteza, responsables del procesamiento visual, de la atención y de la memoria. Estos hallazgos son consistentes con el crecimiento de las habilidades cognitivas de los videojuegos que incluyen la respuesta inhibitoria y la memoria de trabajo y modifican sus vías corticales subyacentes.

COMENTARIO

La era digital trajo consigo una modificación del espacio lúdico de las infancias, al punto que los videojuegos pasaron a tener un rol protagonista infaltable en la mayoría de los hogares. Este tema tiene un impacto tan importante, que múltiples autores estudiaron los efectos positivos y negativos que su uso puede ejercer en el desarrollo psicológico y cognitivo de sus usuarios.

Los videojuegos se vincularon con mayor depresión, violencia y comportamientos agresivos en niños usuarios de los mismos. En contrapartida, otros autores remarcaban efectos benéficos, como estimular la capacidad de seguimiento de múltiples objetos, el aumento de visión periférica, promover cambios atencionales rápidos que influyen en la capacidad de adaptación y respuesta inmediata ante los diferentes estímulos, aumento de la creatividad, de la lógica y de la resolución de problemas.^{1,2}

En este estudio se incluyeron 2217 niños (mediana de edad 9,91 años) de los cuales el 63,1 % fueron niñas. La muestra final constaba de 1128 infancias no usuarios de videojuegos (0 horas por semana) y 679 infancias usuarios de videojuegos (al menos 21 horas semanales, lo que sobrepasa el umbral recomendado por la

Asociación Americana de Pediatría). Se realizó en todos los participantes una RMF (resonancia magnética funcional) y se midió el consumo de oxígeno en las diferentes áreas cerebrales involucradas.

Los análisis mostraron que los videojuegos se asociaron con un mejor rendimiento en las tareas, con tiempos de respuesta significativamente más cortos, menor susceptibilidad a la distracción atencional, mostrando respuestas inhibitorias ágiles y buena memoria adaptativa, con una mayor capacidad para suprimir o ignorar estímulos irrelevantes.

No se observaron diferencias significativas en la asociación perjudicial de los videojuegos con la salud mental entre los usuarios y los no usuarios de videojuegos. Sin embargo, los usuarios obtuvieron puntuaciones más altas en todas las categorías de la lista de verificación de comportamiento infantil, lo que deja abierta la posibilidad de que puedan mostrar efectos con el tiempo y una mayor exposición.

Los videojuegos forman parte de la vida de la mayoría de las infancias. Como adultos responsables de crianza, debemos conocer sus defectos y virtudes para lograr el uso correcto y óptimo de los mismos.³

Joia Nuñez 

Fernando Lamas

Subcomisión Tecnologías de Información y

Comunicación

Sociedad Argentina de Pediatría

REFERENCIAS

1. De Sanctis F, Distéfano MJ, Mongelo MC. Aspectos positivos y negativos en la psicología de los videojuegos. *Acta Psiquiátrica y Psicológica de América Latina* 2017;63(2):115-31.
2. Palaus M, Marron EM, Viejo-Sobera R, Redolar-Ripoll D. Neural basis of video gaming: a systematic review. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:248.
3. Subcomisión de Tecnologías de Información y Comunicación. Bebés, niños, adolescentes y pantallas: ¿qué hay de nuevo? *Arch Argent Pediatr* 2017;115(4):404-6.

LA PENICILINOTERAPIA EN LA GONOCOCCIA INFANTIL
TRATAMIENTO AMBULATORIO DE LA GONOCOCCIA INFANTIL
CON PENICILINA INYECTABLE

(ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL SUMINISTRO DE LA DROGA
POR VIA ORAL Y POR VIA INYECTABLE)

POR EL

PROF. DR. ALFREDO WIEDERHOLD y DRA. ANTONIETA MENDEZ
Del Hospital "Roberto del Río", Santiago de Chile

A mediados del año pasado presentamos un trabajo titulado "Tratamiento ambulatorio de la gonococcia infantil con penicilina por vía oral".

En esa exposición anotamos lo siguiente: de 25 enfermitos tratados con la droga por vía bucal, que fueron observados por un período superior a seis meses y sometidos a una enérgica reactivación con Protargol y Neo-Gynergeno, todos llegaron a la curación tanto bacteriológica como clínica.

En esa ocasión, por los resultados obtenidos, pudimos deducir que la penicilina suministrada por vía oral, se absorbe y elimina en cantidad suficiente y en forma rápida, que no hay necesidad de mantener una penicilinemias uniforme y constante y que bastan pequeñas descargas repetidas de la droga por la orina, para destruir el gonococo de Neisser.

Por estas razones creemos, que el tratamiento de la gonococcia infantil con penicilina, suministrada por vía bucal, es perfectamente viable y su resultado es favorable, siendo sólo cuestión de dosis.

La simplificación que trae su uso, sin los inconvenientes ni las molestias de las inyecciones y porque garantiza más efectivamente el secreto profesional, son causas suficientes para que este tratamiento merezca la consideración de los colegas en la práctica de su profesión.

En la exposición anterior ya mencionamos la experiencia actual con penicilina inyectable que habíamos iniciado en ese entonces. Tomamos 26 casos, los últimos de los cuales tienen un período de observación superior a 8 meses y los primeros casos tratados están bajo un control superior a un año. Usamos la sal sódica en suspensión de aceite de oliva.

Con el deseo de hacer un estudio comparativo, vamos a mostrar el cuadro que sigue:

	<i>Penicilina por vía oral</i>	<i>Penicilina lenta oleosa</i>
Edad	8 meses a 12 años	2 a 12 años.
Sexo	21 mujeres 4 hombres	25 mujeres. 1 hombre.
Duración de la enfermedad	5 días a 3 años; término medio 6 meses a 1 año	4 días a 1 año; término medio. 3 meses.
Tratamientos anteriores ..	14 con sulfapreparados 2 con sulfapreparados y foliculina 1 con lavados exclusivos 8 sin tratamiento previo	18 con sulfapreparados 2 con sulfapreparados y foliculina. 6 sin tratamiento previo.

Como puede verse, el conjunto de niños tratados por ambas vías se presta bastante para hacer comparaciones.

Modo de proceder.—En todos los casos efectuamos previamente un examen bacteriológico de la secreción uretral o vulvovaginal y sometimos a tratamiento los que eran francamente positivos y con abundante secreción purulenta.

Dosificación de la penicilina.—Al emplear la vía bucal, de acuerdo con algunos autores, usamos dosis 6 veces superior a la inyectable (en la mayoría de los casos 300 a 600.000 unidades).

En el trabajo presente empezamos a usar por inyección 100.000 unidades, pero esta dosis debimos después aumentarla en los enfermos en que persistió la secreción y los frotos resultaron positivos.

Al emplear la vía inyectable usamos:

En 3 casos, 100.000 unidades en 2 inyecciones de 50.000 unidades cada 24 horas.

En 16 casos, 100.000 unidades en una sola inyección.

En 2 casos, 150.000 unidades.

En 4 casos, 200.000 unidades.

En 1 caso, 250.000 unidades.

La penicilina lenta oleosa por vía inyectable la mandamos preparar en los laboratorios farmacéuticos. Usamos la penicilina sódica que se emplea para la inyección corriente y cuya solución es acuosa. Como esa droga la inyectamos dentro de las 48 horas después de preparada, consideramos que se podría recurrir perfectamente a la sustancia sódica.

Las 100.000 unidades se suspendían en 2 cm³ de aceite de oliva y a continuación se esterilizaba.

Por la experiencia adquirida en nuestro trabajo anterior supimos que para destruir el gonococo de Neisser bastaban los golpes penicilínicos y no era necesario mantener en el paciente una penicilinemia uniforme y constante. Era esta la razón por la cual recurrimos al aceite de oliva para

suspender en él la droga. No nos importaba por lo tanto que este vehículo se absorbiera más rápidamente que el aceite de maní con cera de abejas. Nunca observamos en nuestros pacientes la formación de algún absceso por infección del aceite-vehículo de la penicilina sódica.

21 de estos enfermos sanaron clínicamente y bacteriológicamente los 5 restantes, los que recibieron más alta dosis, siguieron presentando frotos positivos al gonococo y abundante secreción purulenta y al no obtener resultado con el aumento de la dosis, los sometimos a la terapéutica por la vía oral con la cual obtuvimos una completa mejoría bacteriológica y clínica.

Reactivación.—Por la experiencia adquirida en nuestro trabajo anterior, también recurrimos a la reactivación en nuestros enfermitos. En esa ocasión dijimos que la reactivación fisiológica más intensa que se conoce es la menstruación. El sarampión, como enfermedad catarral, nos reactivó dos casos. Empleamos, para hacer una reactivación artificial, instilaciones de Protargol al 10 %. Impuestos en esta ocasión del uso de Neo-Gynergeno como el más enérgico de las sustancias reactivadoras, usamos esta droga. No nos extenderemos mayormente sobre ella porque en el trabajo anterior han quedado expuestas ya en forma detallada, sus cualidades clínicas y farmacológicas. Nuestra experiencia nos demostró que en realidad, es un reactivador artificial muy enérgico y por lo tanto acordamos emplearlo en forma exclusiva en el trabajo presente, en forma y dosis ya indicadas en nuestra exposición anterior.

Consideramos entonces, que un enfermito reactivado con Neo-Gynergeno y cuyos resultados indiquen una negatividad absoluta bacteriológica a repetición de la secreción vulvovaginal o uretral, podemos considerarlo prácticamente curado de su gonococcia. Nos basamos para sostener estos principios, en la observación bastante prolongada de los niños de nuestro trabajo anterior que han sido controlados algunos por más de dos años y la mayoría por un período superior a un año. Agregamos a ello los casos observados en la presente experiencia que como dijimos están controlados por más de 8 meses algunos, y otros, por más de un año. Todos estos pacientes sometidos a la penicilinoterapia sumaron 63 casos.

De los pacientes tratados con penicilina por vía oral, hasta la fecha ninguno ha presentado una recaída de su afección gonocócica. Sólo nos ha llamado la atención un hecho: tres de estos enfermitos tuvieron después secreción purulenta más o menos acentuada; pero cuyo examen bacteriológico repetido fué negativo para el gonococo de Neisser. Consideramos estas vulvovaginitis como debidas a infecciones secundarias que se implantan con mayor facilidad sobre órganos previamente lesionados por la infección gonocócica.

Tratamos estas infecciones banales con instilaciones de nitrato de plata al 1 x 5.000, con lo cual se consiguió la desaparición de la secreción.

EXPOSICION COMPARATIVA ENTRE TERAPEUTICA DE LA GONORREA
INFANTIL CON PENICILINA POR VIA ORAL Y CON PENICILINA
POR VIA INYECTABLE

Antes de entrar en los detalles, queríamos referirnos al trabajo que publicó el cirujano suizo Prof. A. Brünner, de la Clínica Universitaria de Zurich. Artículo: "Posibilidades y límites de la penicilinoterapia en cirugía", que apareció en el "Schweizerische Medizinische Wochenschrift" del 3 de mayo de 1947, que dice:

"Desgraciadamente la terapéutica penicilínica oral ha fallado aún con dosificación cinco veces superior a la vía inyectable y con suficientes preparados tampón para neutralizar el ácido clorhídrico gástrico, excepto en *lactantes* y en infecciones de las vías *urinarias*, sin la uretra.

"En los lactantes, en los primeros meses de la vida, según Enderson y Mac Adam, es aún superior a la terapéutica por vía inyectable. En las infecciones de las vías urinarias rara vez se recurre a la penicilina vía oral, porque generalmente intervienen en ellas el bacilo coli y el enterococo".

De los 25 pacientes tratados en forma ambulatoria con penicilina por vía oral, todos sanaron con dosis que oscilaban entre 200.000 y 1.500.000 unidades. La mayoría de ellas tratadas con dosis de 300 y 600.000 unidades. Dijimos en esa ocasión que sólo era cuestión de dosis y que hasta entonces no se había encontrado casos penicilinoresistentes.

Que esta terapéutica tenía las ventajas expuestas ya al comienzo de este trabajo, que sólo se usaba mayor dosis, cosa que en realidad no desempeña un rol importante en la actualidad, porque no hay escasez de la droga en el comercio y es relativamente barata.

Al usar la vía inyectable necesitamos dosis menores, de 100 a 200 a 250.000 unidades, pero algunos de los casos no sanaron con este tratamiento y así posteriormente con la terapéutica por vía oral.

No deseamos abanderarnos a una de estas terapéuticas determinadas, sino únicamente queremos exponer a los colegas un método más como es el de la vía oral, para tratar esta enfermedad infantil, el cual por lo menos es tan eficaz como el de la vía inyectable y tiene las ventajas ya enunciadas.

Creemos que los colegas podrán recurrir a uno u otro de los procedimientos según las indicaciones, según las circunstancias y según las condiciones en las cuales deban actuar y esto se dejará al criterio de cada cual.

PRESENTACIÓN DEL MANUAL SOBRE LA MUERTE SÚBITA E INESPERADA DEL LACTANTE DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA

La muerte súbita e inesperada de un lactante (MSIL), es un hecho desgarrador para los padres y familiares del lactante fallecido, el cual trasciende al Pediatra que controlaba al niño en salud y al equipo sanitario que enfrenta ese acontecimiento.

Es imprescindible contar con flujogramas de actuación que permitan al equipo de salud tener claro cómo actuar ante una MSIL. Estos deben incluir protocolos para el estudio del escenario del fallecimiento, confirmación del mismo, traslado del cuerpo, acceso a una autopsia protocolizada y cierre adecuado del Certificado de Defunción. Debe contemplarse siempre la contención de la familia y su acompañamiento en las diferentes etapas del duelo que transitará.

Este Manual fue escrito por prestigiosos profesionales que integran el Grupo de Trabajo en Muerte Súbita e Inesperada del Lactante de la Sociedad Argentina de Pediatría, con una trayectoria de varios años de estudio y compromiso con el tema, con quienes he tenido el privilegio de compartir experiencias, actividades académicas y trabajo conjunto desde hace 25 años.

Este libro realiza un abordaje integral e interdisciplinario dirigido a quienes participan en la cadena de acontecimientos luego de una MSIL. Va dirigido tanto a profesionales de la salud, como de otras disciplinas. Incluye aspectos epidemiológicos y médico legales del tema en Argentina e identifica a la muerte domiciliaria como un problema de salud.

Se resumen los objetivos del Programa Sueño Seguro del Lactante y sus aspectos relacionados con la "Ley 1000 días", haciendo referencia a la investigación y abordaje de la MSIL para establecer la causa de muerte, identificar los factores que hubieran contribuido a esta y medidas para la contención familiar. Se proponen líneas de actuación uniformes que indudablemente serán de gran importancia tanto en el plano sanitario, así como socioeconómico y científico.

Al respecto, hacen referencia a la Ley 18537, vigente en Uruguay desde 2010, que determina



la obligatoriedad de una autopsia completa y protocolizada, realizada por patólogo pediatra y forense, ante la muerte de un menor de un año ocurrida en el domicilio o antes de su arribo a un centro asistencial. Establece la creación del Programa Muerte Inesperada del Lactante (MIL), en el cual se realiza la discusión multidisciplinaria del caso, revisión del historial clínico y entrevista a la familia con posterior devolución. Esta ley permitió mejorar las estadísticas vitales del país, dando un mejor esclarecimiento de las causas de muerte, registrándose una disminución en los casos codificados como "Signos y síntomas mal definidos", especialmente como R95 (Síndrome de muerte súbita infantil). Se llevó el tema Muerte Inesperada en domicilio al ámbito de discusión pediátrico, logrando identificar grupos de riesgo y diseñar recomendaciones de prevención. El grupo de estudio uruguayo ha tenido varias instancias de comunicación con los colegas argentinos destacándose la importancia de una ley que reglamente el abordaje de las MSIL.

Otros capítulos del Manual incluyen: eventos súbitos e inexplicados en recién nacidos y

lactantes, posibles etiologías de MSIL, factores de riesgo vinculados al síndrome de muerte súbita del lactante y recomendaciones sobre sueño seguro del lactante durante el primer mes de vida.

Este libro abarca múltiples aspectos de un tema tan sensible, con una excelente actualización del tema y recomendaciones concretas que estimulan su lectura.

El Manual representa además un merecido homenaje al Prof. Alejandro Jenik, estudioso,

entusiasta e incansable promotor del trabajo en equipo, de quien tanto hemos aprendido y recibido valiosos legados. ■

Virginia Kanopa Almada 

Miembro del Comité de estudio y prevención en Muerte Súbita e Inesperada del Lactante de la Sociedad Uruguaya de Pediatría.

Presidenta del Comité de estudio y prevención en Muerte Súbita e Inesperada del Lactante de la Asociación Latinoamericana de Pediatría.

Transición en las enfermedades crónicas gastrointestinales. Del cuidado pediátrico al del adulto

Transition in chronic gastrointestinal diseases. From pediatric to adult care

Daniel D'Agostino^a, Karina Leta^a, Carmen de Cunto^b, Mónica Contreras^a,
Alejandro Costaguta^a, Raquel Furnes^a, Hilda Lande^c, Valeria Mulli^d, Juan J. Novoa^a,
Patricia Vallejos^a

RESUMEN

Los avances tecnológicos y del conocimiento hicieron que un mayor número de pacientes con enfermedad crónica gastrointestinal pasen de ser atendidos por el pediatra al control por los médicos de adultos durante una de las etapas más vulnerables de la vida: la adolescencia.

El Grupo de Trabajo de Transición del Comité de Gastroenterología de la Sociedad Argentina de Pediatría realizó una búsqueda de literatura exhaustiva y convocó a especialistas referentes del país, con el objeto de unificar los criterios basados en la evidencia y la experiencia.

De esta manera, se proponen una serie de recomendaciones para todo el equipo de salud (pediatra, gastroenterólogo infantil, nutricionista, gastroenterólogo de adultos, psicólogo, enfermería), incluso para pacientes y familias, que faciliten el proceso de transición y optimicen el seguimiento, el control, la prevención de complicaciones y la calidad de vida de los pacientes con enfermedades crónicas gastrointestinales.

Palabras clave: enfermedades gastrointestinales; transición a la atención de adultos; fibrosis quística; enfermedades del sistema nervioso; enfermedades inflamatorias del intestino.

ABSTRACT

Technological advances and the globalization of knowledge have led to a considerable increase in the number of patients with chronic gastrointestinal disease who transition from pediatric to adult care during one of the most vulnerable life stages: adolescence.

The Transition Working Group of the Gastroenterology Committee of the Sociedad Argentina de Pediatría conducted an exhaustive literature search and summoned leading specialists in the most frequent chronic pathologies from all over the country to unify criteria based on evidence and experience.

As a result, a series of recommendations are proposed for the whole health team (pediatrician, pediatric gastroenterologist, nutritionist, adult gastroenterologist, psychologist, and nurse) including patients and families, to facilitate the transition process, optimize follow-up, prevent complications, and improve the quality of life of patients with chronic gastrointestinal diseases.

Key words: gastrointestinal diseases; transition to adult care; cystic fibrosis; central nervous system diseases; inflammatory bowel disease.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02933>

Cómo citar: D'Agostino D, Leta K, de Cunto C, Contreras M, et al. Transición en las enfermedades crónicas gastrointestinales. Del cuidado pediátrico al del adulto. Arch Argent Pediatr 2023;121(3):e202202933.

^a Comité de Gastroenterología, Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Grupo de Trabajo de Reumatología, Subcomisión de Humanidades, Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^c Unidad de Fibrosis Quística. Hospital de Niños Víctor J. Vilela. Rosario, Argentina; ^d Grupo de Trabajo de Sexualidad y Diversidad de Género, Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Daniel D'Agostino: daniel.dagostino@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 22-11-2022

Aceptado: 16-2-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

En 1988, Everett Koop, en una conferencia titulada “Crecer y recibir cuidados médicos” (*Growing Up and Getting Medical Care*), planteó las dificultades de los jóvenes con necesidades especiales de atención sanitaria en la transferencia al cuidado del adulto, destacando la importancia y los obstáculos de esta etapa fundamental.^{1,2} Treinta años después, la literatura es amplia sobre este tema y se focaliza en varios componentes importantes de los programas de transición. Las intervenciones pueden estar centradas en el paciente (educación para mejorar los conocimientos y la autoeficacia), en los padres (facilitación de la participación adecuada y el cambio de roles), en los proveedores de la salud e incluso en las prestaciones de servicios.^{3,4}

El Comité de Gastroenterología de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) propone una serie de recomendaciones para el proceso de transición de los pacientes con enfermedad crónica gastrointestinal (ECGI) a través de un modelo flexible, dinámico, interdisciplinario, coordinado y sensible a las necesidades del paciente y su familia. Estas recomendaciones tienen como objeto generar herramientas que faciliten el seguimiento de los pacientes, evitar las complicaciones por falta de adherencia a los tratamientos y también proveer al adolescente el manejo adecuado, autónomo e independiente de su salud. Este hecho debería ser considerado como un nuevo hito en el desarrollo de un proceso que nos impulsa hacia el futuro.

ADOLESCENCIA Y JUVENTUD. TRANSICIÓN, ASPECTOS GENERALES Y PREPARACIÓN

La adolescencia es una etapa del ciclo vital del ser humano rica en posibilidades de aprendizajes

y crecimiento; comprende el período entre los 10 y 19 años, según la Organización Mundial de la Salud. Resulta fundamental visualizar las distintas adolescencias y la diversidad que hay en sus necesidades, fortalezas y situaciones de vulnerabilidad que pueden padecer, como, por ejemplo, una enfermedad crónica.⁵

En la consulta, se debe lograr un buen vínculo, en un ambiente privado, con trato respetuoso en marco de derechos, con disponibilidad horaria, se debe tener una escucha atenta y empática sin ponerse en rol paternalista ni de par, sin juzgar, asegurar la confidencialidad y sus alcances, hacer un abordaje integral de la enfermedad con un enfoque interdisciplinario.

Aspectos generales de la transición

El paso de un adolescente con una ECGI a la atención del médico de adultos no debe ser un evento sino un proceso relacionado no solo con la edad cronológica, sino también con el desarrollo madurativo —aspectos psicosociales y educativos—, en el que debe asegurarse el acceso ininterrumpido al control de la salud, garantizando la continuidad de atención⁶ y para enfrentar los desafíos y barreras que pueden hacer dificultosa la transición, que pueden identificarse según los factores que se observan en la *Tabla 1*.^{7,8}

Etapas de la transición

El proceso de la transición debe plantearse unos años antes de la derivación y debe articularse en 3 fases: preparación, transición propiamente dicha y postransición.

a. Preparación

Dada la complejidad de diversas condiciones crónicas, el proceso de transición requiere que los adolescentes adquieran habilidades

TABLA 1. Factores que afectan el buen desarrollo de la transición

Paciente	Conductas dependientes, la gravedad de su enfermedad y la falta de confianza en los nuevos profesionales.
Familia	Características de los padres/cuidadores pueden hacer más fácil o más difícil esta transición, como una fuerte dependencia emocional y una excesiva necesidad de control.
Pediatra	Puede oponerse o tener actitudes negativas debido a tener lazos emocionales muy fuertes con el paciente y su familia, por haberlos acompañado desde épocas muy tempranas de sus vidas, y por la necesidad de protegerlos.
Médico de adultos	Algunos no están familiarizados con muchas de las enfermedades pediátricas crónicas y otros piensan que este grupo tiene muchas demandas de salud y lo perciben como un impacto económicamente negativo en su práctica clínica (consultas más largas, comunicaciones telefónicas o por correo electrónico).
Sistema	Falta de recursos, espacios, tiempo y apoyo por parte de las autoridades y los otros servicios.

del conocimiento, emocionales y sociales relacionadas con la autonomía, autocuidado, prevención e independencia, ajustadas a su contexto neurocognitivo. Sus familias y el equipo de salud deben prepararse para el acompañamiento en esta etapa, deben conocer las diferencias entre los modelos de atención pediátrica y la medicina focalizada en el adulto.^{8,9}

Los adolescentes se preparan para la transición a partir de diferentes edades. En algunos casos, el inicio es temprano –a partir de los 14 años– y, en otros, a los 18 o 20 años, dependiendo de los países, las regiones e incluso las culturas. Para identificar de manera objetiva el grado de preparación de los pacientes en el proceso de transición, se cuenta con varios instrumentos en forma de cuestionarios que permiten evaluar las habilidades que los pacientes van adquiriendo en su pasaje a la vida adulta. Actualmente, disponemos de un cuestionario genérico denominado *Cuestionario de evaluación de la preparación para la transición* (TRAQ), validado para la población de Argentina.¹⁰ El cuestionario TRAQ incluye 20 preguntas, cuyo puntaje máximo es 5. Este instrumento permite la reevaluación por períodos de 6 a 12 meses, según lo determine el médico tratante, y posibilita trabajar con el paciente y la familia sobre áreas que muestren mayores dificultades. No existe un puntaje óptimo para tomar la decisión del pasaje a adultos. El resultado es un dato que suma a la evaluación global de la enfermedad del paciente, la visión del propio paciente, la del médico y la de su familia¹¹.

b. Transición propiamente dicha

Debe iniciar cuando se considere que el paciente se encuentra listo para ser remitido

a adultos. Nunca es recomendable cuando el paciente esté inestable o en fase aguda o rebrote de enfermedad. Existen varios modelos de transición que implican diferentes formas de abordaje, cuya elección dependerá de la patología, los recursos y el ámbito donde se desarrollen (*Tabla 2*).¹²

La falta de recursos, la limitación del tiempo de dedicación y entrenamiento del paciente, sumadas a las dificultades del sistema sanitario, constituyen las principales barreras que enfrentan estos pacientes y sus familias. Conocer y aprender sobre el estado de su propia enfermedad, sobre la medicación y sus efectos adversos, así como también sobre los criterios de riesgos resulta fundamental para que el adolescente aborde una transición adecuada.¹³

c. Postransición

En esta etapa el traspaso es completo. El equipo pediátrico debe permanecer disponible ante posibles revisiones y discusiones en cuanto al paciente. No está consensuado cuándo una transición es considerada exitosa, sin embargo, implicaría que el proceso no sea mayor a 6 meses. No concurrir a la guardia por temas relacionados con la enfermedad de base y haber adquirido pautas de autonomía/autocuidado serían algunos de los logros para considerar exitosa una transición.¹⁴

GUÍAS Y RECOMENDACIONES PARA PACIENTES CON ENFERMEDADES GASTROENTEROLÓGICAS CRÓNICAS

I. TRANSICIÓN EN FIBROSIS QUÍSTICA

I.a Definición y diagnóstico

La fibrosis quística es una enfermedad

TABLA 2. Modelos de transición médica

Intercambio de información	Ocurre entre colegas especialistas pediátrico/adulto, sobre los datos más relevantes de la historia clínica. Es el más fácil, pero se recomienda que sea complementario a los 2 siguientes.
Programación de visitas conjuntas	Atención por el pediatra y el médico de adulto en la misma consulta. Cantidad variable y acordada, se inicia en pediatría y termina en adultos.
Consulta específica de transición	Se crea una consulta específica que sirve como eje central en la preparación. Participa en forma integrada, multidisciplinaria, todo el personal involucrado. Programadas por un tiempo determinado.
Clínica del adulto joven	Pasaje del paciente a un sector de atención de adultos, que se desarrolla separado de la atención de los “adultos mayores”.
Clínica de transición	Atención del adolescente en un ámbito específico, con foco en la coordinación de la salud y acompañamiento en el proceso de transición. Suelen ser genéricos; incluyen el aspecto social, consejo jurídico, capacitación profesional, rehabilitación física y mental.

hereditaria autosómica recesiva cuyo origen se debe a mutaciones del gen que codifica la proteína CFTR, ubicada en la membrana apical del epitelio secretor de pulmones, páncreas, glándulas sudoríparas, conductos deferentes y vía biliar, que afecta la composición de las secreciones y su funcionamiento. De tipo crónica, progresiva, con compromiso multisistémico y grandes variaciones fenotípicas entre individuos.^{15,16}

Los modelos de atención pediátricos y de adultos requieren de equipos interdisciplinarios, llamados centros o unidades FQ, conformados por profesionales especialistas entrenados para tratar esta patología, lo que mejora la calidad de vida y los índices de sobrevivencia de estos pacientes.¹⁷

I.b Problemas frecuentes de la transición

En la gran mayoría de los pacientes con FQ, se evidencia un retraso puberal y de crecimiento antropométrico, con el consiguiente conflicto acerca de la apariencia física, la sexualidad y la sociabilidad entre pares.

Existe retraimiento social y dificultades emocionales que, sumados al incremento de complicaciones de la enfermedad (deterioro de la función pulmonar, mayor número de exacerbaciones respiratorias, diabetes, etc.), confieren a esta etapa una mayor complejidad en el abordaje.

Se sugiere iniciar el proceso de transición a partir de los 16 años y se contraindica en etapas terminales de la enfermedad o en períodos pretransplante.¹⁸

La FQ es una enfermedad con alto impacto en la calidad de vida, cuyos tratamientos insumen varias horas diarias a los cuidadores durante la infancia y al propio adolescente que, a medida que va creciendo, debe ir capacitándose en su autonomía.¹⁹

I.c Cuidados especiales en el seguimiento durante la transición

- En pacientes con insuficiencia pancreática, prestar atención a la adherencia al tratamiento con enzimas, sobre todo en adolescentes mujeres que buscan el ideal estético social de la delgadez y encuentran que no tomar enzimas les permite lograr ese objetivo, en contraposición a los ideales de índice de masa corporal (IMC) adecuados para su edad necesarios para una buena evolución.²⁰
- Mantener y adecuar la ingesta de calorías,

vitaminas liposolubles y alimentos ricos en calcio, hierro, zinc, sodio, minerales y oligoelementos. Controles adecuados en la hidratación.

- Considerar los diversos trastornos de la motilidad gastrointestinal que aparecen o se agravan con la evolución de la enfermedad, como la gastroparesia, el reflujo gastroesofágico, la constipación y el síndrome de obstrucción distal. Estos pueden ser recurrentes y pueden confundirse con otras causas de dolor abdominal agudo.
- En los pacientes con insuficiencia pancreática, crear alertas acerca de la posibilidad de desarrollar pancreatitis agudas recurrentes con cuadros de dolor abdominal de leves a moderados.
- Dar pautas de alarma acerca de signos y síntomas compatibles con hemorragia digestiva alta cuando existen fundamentalmente manifestaciones de enfermedad colestásica crónica y cuando presentan esplenomegalia e hiperesplenismo como manifestaciones secundarias de hipertensión portal provocada por cirrosis.
- Chequeo endocrinológico anual del metabolismo glúcido debido a la posible asociación con diabetes. Asimismo, evaluación de la salud ósea.
- Evitar la ingesta de alcohol y el hábito de fumar, educar hacia el establecimiento de conductas sexuales responsables y prescribir las inmunizaciones correspondientes.
- Respecto de la capacidad reproductiva, debe abordarse desde el diagnóstico de la enfermedad y requiere asesoría genética al paciente y a su pareja, explicando las nuevas metodologías de fertilidad de las que hoy se dispone.
- Se recomiendan controles clínicos bi- o trimestrales ambulatorios para evaluar adherencia al tratamiento, posibles recaídas o exacerbaciones, variaciones en la función pulmonar, crecimiento pondoestatural y del desarrollo.²⁰
- Controles anuales de laboratorio, exámenes imagenológicos, densitometrías y pruebas de función pulmonar, como así también los controles bacteriológicos de esputos.

II. TRANSICIÓN EN ENFERMEDAD CELÍACA

II.a Definición y diagnóstico

La enfermedad celíaca (EC) es un desorden sistémico con base inmunológica causado por la

ingesta de gluten y otras prolaminas, que afecta a personas con predisposición genética. El tratamiento y la prevención de sus complicaciones se basa en una dieta libre de gluten. El amplio espectro clínico comprende desde ser asintomático, manifestaciones gastrointestinales y/o extra- gastrointestinales, hasta presentaciones muy floridas con compromiso del estado general, nutricional y complicaciones, como otras enfermedades autoinmunes.²¹⁻²³

II.b Problemas frecuentes en la transición

El adolescente con enfermedad celíaca, muchas veces, padece su condición al tener que solicitar una dieta diferente a la de sus pares en eventos sociales, viajes de egresados y fiestas, con diferencias de costos en los alimentos, lo que lo coloca en una posición de vulnerabilidad.

La falta de oferta gastronómica y el incumplimiento legal por parte de los establecimientos complejiza la inserción social y potencia la necesidad de desafío que los adolescentes, por naturaleza, agregan al “juicio” de enseñanzas que vienen recibiendo, como también a la negación de sus enfermedades crónicas.

Estos pacientes, en ocasiones, no perciben la relación entre las transgresiones, la clínica y los potenciales riesgos de la enfermedad con el cumplimiento estricto de la dieta libre de gluten (DLG), lo que dificulta la comprensión de las consecuencias.^{24,25}

Por otra parte, la disminución de síntomas durante las transgresiones (10 %-20 % en estado de latencia) y la falta de requerimiento de recetas, como en otras enfermedades crónicas, colaboran con una menor necesidad de controles médicos.²⁷ Un estudio realizado por Celiac Disease Center at Columbia University y Swedish Society of Medicine demostró que la presencia de sintomatología clínica y mayor edad al momento del diagnóstico aumentarían la probabilidad de control con el especialista de adultos, lo cual mejoraría la posibilidad de una transición exitosa.²⁶

II.c Cuidados especiales en el seguimiento durante la transición

- El Consenso de Praga (2016) recomienda tener en cuenta la edad y las pautas con las que se realizó el diagnóstico,²⁷ determinación de anticuerpos y de HLA, e informe de las biopsias al momento de derivar el paciente al gastroenterólogo de adultos. Alerta sobre

reevaluar el diagnóstico de EC cuando los criterios ESPGHAN o NASPGHAN no se hayan cumplido, haciendo necesario el desafío con gluten y biopsia posterior.

- La derivación del adolescente con enfermedad celíaca hacia el seguimiento por los servicios de adultos debe acompañarse de un resumen o ficha clínica, que contenga los datos inherentes al diagnóstico, serología, HLA, informe de la biopsia, datos antropométricos, comorbilidades y pautas de adherencia a la DLG.
- Durante el proceso de la transición, se debe acompañar al paciente y a su familia con el asesoramiento y enseñanza tanto de la enfermedad como de las consecuencias a corto y largo plazo del no cumplimiento de la DLG, advertir sobre los intervalos prolongados que puedan suceder entre la ingesta de gluten y la atrofia vellositaria/manifestación de síntomas.
- Se recomienda la realización de controles clínicos semestrales o anuales con análisis de laboratorios anuales o cada dos años, que incluyan determinaciones de anticuerpos, pesquisa de enfermedades autoinmunes (tiroiditis), perfil nutricional completo.
- Los especialistas deben proveer herramientas que faciliten el acceso a la DLG (grupos de ayuda, asociaciones) y estimular la conexión por medio de la tecnología con pares y profesionales, para colaborar con la resolución de los problemas de estigmatización, autoestima e inestabilidad emocional.
- La inclusión social, la participación en los eventos y el asesoramiento en cuanto a alcohol, adicciones, sexualidad y fertilidad deben ser una temática para considerar en el momento de la transición, la cual no debería iniciarse si el paciente se encuentra atravesando un momento de reagudización o desafío.^{28,29}

III. TRANSICIÓN EN PATOLOGÍA DIGESTIVA FUNCIONAL COMPLEJA (PDFC) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

III.a Definición y diagnóstico

El aparato digestivo, dada su estrecha relación con el sistema nervioso autónomo, es especialmente proclive a expresar patologías funcionales complejas en el niño con compromiso neurológico grave, a lo que se suman los múltiples efectos de la polimedicación que,

en general, reciben estos pacientes desde los diferentes especialistas involucrados. El paciente con enfermedad neurológica representa un escenario particularmente difícil para una transición exitosa: a las dificultades habituales que esta última presenta, agrega características propias.

Estos jóvenes padecen con mayor frecuencia trastornos funcionales complejos de difícil manejo y, en algunos casos, sufren patologías evolutivas genético-metabólicas progresivas, muchas veces desconocidas para el médico de adultos que los recibe, lo que empeora las condiciones para la transferencia.³⁰

Dentro de los trastornos funcionales más relevantes mencionados por la última actualización de ESPGHAN que caracterizan a estos pacientes, podemos reconocer:^{31,32}

- 1) Trastorno deglutorio (disfagia orofaríngea). La dificultad en una o más de las fases de la deglución (oral, faríngea o esofágica) es frecuente, se manifiesta con sialorrea, tos y arcadas durante los intentos de alimentación; esto hace que el tiempo diario que los cuidadores dedican a esta tarea sea prolongado.
- 2) Reflujo gastroesofágico (RGE). Existe mayor prevalencia de RGE patológico y sus complicaciones. Las posturas anormales (escoliosis), la permanencia en decúbito dorsal y un *clearance* esofágico defectuoso contribuyen a empeorar el problema.
- 3) Constipación crónica. Las actitudes posturales y la hipomotilidad propias de la patología son parte de la etiología de la constipación grave en estos pacientes, en la que colabora la polimedicación que reciben y la falta de respuesta a los tratamientos convencionales.
- 4) Pseudo-obstrucción idiopática. En algunos casos, sobre todo en los pacientes con constipación de larga data, puede observarse una grave dilatación del marco colónico que, cuando es aguda (diámetro del transversal superior a 9 cm o mayor a 2 cuerpos vertebrales), puede presentarse como el llamado síndrome de Ogilvie.³³

III.b Problemas frecuentes relacionados con la transición

El manejo en particular obliga a reforzar la necesidad de lograr una transición ordenada. La colaboración entre servicios, o incluso instituciones diferentes, es imprescindible.³⁴

Por tratarse de pacientes con enfermedad

neurológica secuelar, las familias juegan un rol preponderante. Sin embargo, en ocasiones, pueden percibir una sensación de exclusión y desconfianza ante un nuevo equipo de profesionales.³⁵

El equipo de atención de adultos, a su vez, puede tener la percepción de que este tipo de pacientes implica sobrecarga de tiempo en un sistema poco preparado para ello, lo que contribuye a empeorar la situación mencionada.

III.c Cuidados especiales en el seguimiento durante la transición

- Como ya ha sido mencionado, la transición del paciente con enfermedad neurológica con PDFC debe ser especialmente un proceso programado, gradual, flexible, dinámico y consensuado, particularmente en cuanto al control y seguimiento de los trastornos funcionales más frecuentes, a saber:
 - 1) Trastorno deglutorio: requiere monitoreo y controles con videodeglución para evaluar la mejor forma de alimentación acorde a las diferentes etapas evolutivas del paciente neurológico con el fin de facilitar la transición.^{36,37}
 - 2) Reflujo gastroesofágico: los pacientes neurológicos poseen alto riesgo de desarrollar complicaciones esofágicas graves asociadas a ERGE. Se debe monitorizar la necesidad de implementar tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y considerar, en algunos casos seleccionados, la cirugía antirreflujo.³⁸
 - 3) Constipación: el tipo de alimentación, los efectos secundarios de la medicación anticonvulsivante y la falta de movilidad que caracteriza a estos pacientes contribuyen a empeorar el problema de la constipación, como mencionamos anteriormente. A menudo, la utilización de laxantes, alimentación rica en fibras e incluso enemas colaboran con un proceso de transición menos complicado.³⁸ Algunos pacientes pueden presentar signos compatibles con pseudo-obstrucción idiopática que puede requerir descompresión quirúrgica.^{39,40}
- En aquellos pacientes con dificultad en el traslado, compartir el espacio físico en coincidencia y simultáneo con las consultas por parte del equipo interdisciplinario contribuiría a mejorar los resultados del proceso de transición.

IV. TRANSICIÓN EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

IV.a Definición y diagnóstico

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) incluyen colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y enfermedades inflamatorias aún no clasificadas (enfermedad localizada en el colon donde no es posible establecer con certeza una u otra entidad a pesar de una metodología diagnóstica correcta).

Son enfermedades crónicas, heterogéneas, que presentan períodos de remisión y actividad. Se caracterizan por un daño intestinal progresivo con alta morbilidad, requerimiento de múltiples terapias médicas y quirúrgicas, con la consecuente discapacidad en muchos pacientes jóvenes. Con el objetivo de poder lograr un adecuado y progresivo pasaje de la atención médica pediátrica a la de adultos, se plantea la transición como herramienta piramidal.^{41,42}

IV.b Problemas frecuentes relacionados con la transición

Idealmente, la transición debe realizarse durante la remisión de la EII. Sin embargo, muchas veces la enfermedad se encuentra activa al momento de la transición, lo que plantea la necesidad del trabajo en conjunto, fluido, entre el equipo de adultos y el pediátrico.

Una oportuna transición reduce la tasa de hospitalizaciones y la necesidad de cirugía. Los pacientes con EII corren mayor riesgo de deterioro psicosocial. Greenley y cols.,⁴³ en un metanálisis de 19 estudios, mostraron que los adultos jóvenes o adultos emergentes, en plena edad de transición, tenían una tasa mayor de depresión, internalización y de episodios de angustia que la población de enfermos crónicos, requirieron un incremento de la utilización de recursos en la atención de la salud, debido al número de recaídas. Por tal motivo, comparados con otras patologías crónicas, los pacientes con EII requieren un intensivo programa de asistencia integral interdisciplinario que considere sus características físicas, emocionales, económicas, culturales y sociales.

Un estudio realizado por Almadani y cols., demostró una mayor tasa de desempleo y dificultades en la adaptación en la educación y el rendimiento universitario, en particular, en los pacientes que padecen enfermedad de Crohn, que presentaron una relación inversa con el grado de actividad de la enfermedad: a mayor actividad, peor desempeño educacional.⁴⁴

Llamativamente, se observó que aquellos pacientes cuyo debut de la EII fue en la infancia tenían un mejor pronóstico que aquellos que comenzaron en la adolescencia.⁴⁵

IV.c Cuidados especiales en el seguimiento durante la transición

- Los pacientes con EII deben recibir valoración estructurada con el cuestionario TRAQ (*Material suplementario*), mencionado anteriormente en este texto. También entrevistas no estructuradas, como las realizadas por el equipo de salud mental, asistentes sociales y otros proveedores de salud.
- El objetivo no solo es el mantenimiento de la remisión, sino también la consideración de las posibilidades socioeconómicas y el medio que los rodea con el fin de preservar la adherencia al tratamiento y la alerta adecuada hacia las posibles complicaciones.
- En el caso de los pacientes con EII, para una transición exitosa se sugiere considerar la propuesta de las guías ESPGHAN (*Tabla 3*).⁴⁶ La historia clínica debe ser completa:⁴⁷
 - 1) El enfermo con EII debe tener actualización de sus estudios endoscópicos, histológicos y por imágenes de entero resonancia magnética nuclear y/o cápsula endoscópica cuando emprende el camino a la transición.
 - 2) Localización de la enfermedad y estado actual. Actualización de puntajes de riesgos para enfermedad de Crohn (PCDAI) y colitis ulcerosa (PUCAI), cuantificación de calprotectina en materia fecal y laboratorio general. Considerar siempre el nivel de vitamina D y del metabolismo fosfo-cálcico, así como la evaluación de mineralización ósea con densitometría y valoración de su composición corporal.
 - 3) Tener una detallada observación de las manifestaciones extraintestinales: lesiones cutáneo-mucosas, oculares, artritis, artralgias, pancreatitis y especialmente del funcionamiento de hígado en la CU: por la presencia de enfermedades prevalentes, como la colangitis esclerosante y la hepatitis autoinmune.
 - 4) Antecedentes quirúrgicos y de complicaciones, como megacolon tóxico, inflamación de la anastomosis íleo rectal y vigilancia endoscópica para control del cáncer colorrectal.
 - 5) Identificar todo el tratamiento, reparar en

TABLA 3. Acciones del equipo de salud en enfermedades crónicas según la edad del paciente (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal)

Edad del paciente	Equipo de salud
12 a 14 años Adolescencia temprana Aprende a describir su enfermedad Aprende sobre la medicación y los efectos adversos Identifica al equipo médico	Discutir y solicitar consentimiento Realizar consultas sin la familia Facilitar la independencia y la colaboración para la entrevista del paciente
14 a 17 años Adolescencia media - Red de transición Conoce el nombre y los objetivos de los estudios Reconoce una recaída de la enfermedad	Focalizar la explicación en el paciente Permitir la autonomía Facilitar un resumen de historia
17 años o más Adolescencia tardía Se hace cargo Puede describir claramente la medicina Reconoce efectos tóxicos e interacción Lleva la credencial de su seguro y utiliza bien los recursos médicos	Reafirmar al paciente el derecho de la toma de las decisiones Desarrollar planes específicos para la autogestión fuera del hogar

los diferentes esquemas y actualizarlo con la dosis alcanzada para el mantenimiento. En el caso que los medicamentos tengan cuantificación en sangre, conocer en detalle sus resultados y poder valorar la variabilidad.

- 6) Todos los pacientes con EI deben tener plan de vacunación completa, hepatitis B y A, vacunación anti-HPV, incluidos los varones.
- 7) Deben recibir asesoramiento nutricional. Especial atención en el tipo de dieta, en ocasiones generales con alguna restricción, o dietas mediterráneas o especiales para evitar o disminuir la actividad de la enfermedad.
- 8) Programa integral, que incluya a los diferentes proveedores de salud, debido a que el seguimiento y las medicaciones son muy onerosas.^{48,49}

CONCLUSIONES

A pesar de los grandes avances que se han generado en los programas de la transición de los pacientes que pasan del cuidado pediátrico al del médico de adultos, queda pendiente aún definir y solucionar otros factores que colaborarían con la optimización de este proceso. De ellos, cabe destacar el mejorar los métodos de evaluación integral, identificar y potenciar los recursos

humanos y físicos con los que se cuenta, predecir aquellos pacientes que tienen mayor riesgo de que la transición no sea exitosa. De esa forma, se puede asegurar la continuidad del tratamiento y prevenir futuras complicaciones.

Este documento brinda herramientas para facilitar la transición de los pacientes con enfermedades gastrointestinales crónicas, contemplando los aspectos físicos, psíquicos, sociales y culturales en un contexto interdisciplinario. ■

REFERENCIAS

1. Koop EC. Surgeon General's Workshop on Health Promotion and Aging. Spec Care Dentist. 1988; 8(4):157-62.
2. Millar H, Magrab P (eds). Surgeon General's Conference: Growing up and getting medical care: youth with special health care needs. Washington, DC. Public Health Service Office of the Surgeon General, 1989. [Acceso: 17 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://resource.nlm.nih.gov/101584932X872>
3. White PH, Cooley WC; Transition Clinical Reports Authoring Group; American Academy of Pediatrics; et al. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. Pediatrics. 2018; 142(5):e20182587.
4. Lebrun-Harris LA, McManus MA, Llango SM, Cyr M, et al. Transition planning among US youth with and without special health care needs. Pediatrics. 2018; 142(4):e2018194.
5. Sawyer S, Azzopardi P, Wickremarathne D, Patton G. The age of adolescence. Lancet Child Adolesc Health. 2018; 2(3):223-8.
6. De Cunto C. Transición en la atención médica, de la pediatría a la medicina del adulto. Arch Argent Pediatr. 2012; 110(4):341-7.

7. Espin JB. El adolescente con enfermedad crónica digestiva: Transición de los cuidados médicos de la época pediátrica a la del adulto. *Adolescere*. 2018; VI(2):53.e9-16.
8. Eandi ML, Mazza C. Transición del sistema de salud de atención pediátrica de adultos. *Med Infant*. 2003; X(3):153-60.
9. Wisk L, Finkelstein J, Sawicki G, Lakoma M, et al. Predictors of timing of transfer from Pediatric to Adult-Focused primary care. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(6):e150951.
10. De Cunto C, Eymann A, Britos M, González F, et al. Adaptación transcultural del cuestionario de transición a la atención médica del adulto al castellano argentino. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(2):181-7.
11. González F, Roizen M, Rodríguez Celín M, De Cunto C, et al. Validación español-argentina del cuestionario de transición a la atención médica del adulto en adolescentes con enfermedades crónicas. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(1):18-27.
12. Suris JC, Akre C. Key elements for, and indicators of, a successful transition: an international Delphi study. *J Adolesc Health*. 2015; 56(6):612-8.
13. Howland S, Fisher K. Looking through the patient lens-Improving best practice for young people with juvenile idiopathic arthritis transitioning into adult care. *Springerplus*. 2015; 4:111.
14. Fair C, Cuttance J, Sharma N, Maslow G, et al. International and Interdisciplinary Identification of Health Care Transition Outcomes. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(3):205-11.
15. Tuchman LK, Schwartz LA, Sawicki GS, Britto MT. Cystic fibrosis and transition to adult medical care. *Pediatrics*. 2010; 125(3):566-73.
16. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group, et al. Supporting the health care transition from adolescence adulthood in the medical home. *Pediatrics*. 2011; 128(1):182-200.
17. Malone H, Biggar S, Javadpour S, Edworthy ZE, et al. Interventions for promoting participation in shared decision-making for children and adolescents with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 23(5):CD012578.
18. Coyne I, Sheehan AM, Heery E, While AE. Improving transition to adult health care for young people with cystic fibrosis: A systematic review. *J Child Health Care*. 2017; 21(3):312-30.
19. Iles N, Lowton K. What is the perceived nature of parental care and support for young people with cystic fibrosis as they enter adult health services? *Health Soc Care Community*. 2010; 18(1):21-9.
20. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(Suppl 1):S3-22.
21. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la Enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Canarias: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018.
22. Crowe SE. Putting celiac disease in perspective: Pathogenesis, comorbidity and transition of care. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8(2):129-30.
23. Peixoto A, Melo ARE, Trindade E, Dias JA, Macedo G. Protocol for the transition of pediatrics for adult medicine in celiac disease: a proposal approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 31(6):729-30.
24. Mora M, Ortiz G, Martín G (Coord). Documento de Consenso de Enfermedad Celíaca 2017. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2017.
25. Ludvigsson JF, Agreus L, Ciacci C, Crowe SE, et al. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. *Gut*. 2016; 65(8):1242-51.
26. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IRR, Mearin MLL, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(1):136-60.
27. Lauret Braña ME, Pérez Martínez I, Rodrigo Sáez L. Seguimiento del paciente celíaco adulto. En: Polanco Allué I (ed). *Enfermedad celíaca: presente y futuro*. 2da ed. Madrid: Ergon; 2017. Págs.83-93.
28. Reilly N R, Hammer M L, Ludvigsson J F, Green PH. Frequency and Predictors of Successful Transition of Care for Young Adults with Childhood Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 70(2):190-4.
29. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IRR, Kurppa K, et al. European Society Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 70(1):141-56.
30. Bowes G, Sinnema G, Suris JC, Bühlmann U. Transition health services for your with disabilities: a global perspective. *J Adolesc Health*. 1995; 17(1):23-31.
31. Gonzalez Jiménez D, Díaz Martín JJ, Bousoño García C, Jiménez Treviño S. Patología gastrointestinal en niños con parálisis cerebral infantil y otras discapacidades neurológicas. *J An Pediatr (Barc)*. 2010; 73(6):361.e1-6.
32. Sood MR, Rudolph CD. Gastrointestinal motility disorders in adolescent patients: transitioning to adult care. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007; 36(3):749-63.
33. European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Advice Guide. Common Gastrointestinal Problems in Children with Neurological Impairments(NI): Evaluation, Treatment and Monitoring. [Acceso: 17 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://espghan.info/files/Common-Gastrointestinal-Problems-in-Children-with-Neurological-Impairments-NI-Evaluation-Treatment-and-Monitoring.-ESPGHAN-Advice-Guide.-2019.-Ver1..pdf>
34. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekart I, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 2017; 65(2):242-64.
35. Hidalgo Vicario MI. La transición del pediatra al médico de adultos en el adolescente con enfermedad crónica. *Pediatr Integral*. 2013; XVII(3):157-9.
36. Reiss J, Gibson R. Health care transition: destinations unknown. *Pediatrics*. 2012; 110(6 Pt 2):1307-14.
37. Costa A, Martin A, Arreola V, Riera SA, et al. Assessment of Swallowing Disorders, Nutritional and Hydration Status, and Oral Hygiene in Students with Severe Neurological Disabilities Including Cerebral Palsy. *Nutrients*. 2021; 13(7):2413.
38. Quitadamo P, Thapar N, Staiano A, Borrelli O. Gastrointestinal and nutritional problems in neurologically impaired children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016; 20(6):810-5.
39. Vande Velde S, Van Renterghem K, Van Winkel M, De Bruyne R, Van Biervliet S. Constipation and fecal incontinence in children with cerebral palsy. Overview of literature and flowchart for a stepwise approach. *Acta Gastroenterol Belg*. 2018; 81(3):415-8.
40. Hirano M, Carelli V, De Giorgio R, Pironi L, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Position paper on diagnosis, prognosis, and

- treatment by the MNGIE International Network. *J Inherit Metab Dis.* 2021; 44(2):376-87.
41. Shapiro J, Himes R, Khaderi S, Economides J, El-Serag HB. A multidisciplinary approach to improving transition readiness in pediatric liver transplant recipient. *Pediatr Transplant.* 2021; 25(2):e13839.
 42. Leung Y, Heyman M, Mahadevan U. Transitioning the adolescent inflammatory bowel disease patients; Guidelines for the adult and pediatric gastroenterologist. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17(10):2169-73.
 43. Greenley RN, Hommel K, Nebel J, Raboin T, et al. A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol.* 2010; 35(8):857-69.
 44. Almadani SB, Adler J, Browning J, Green EH, et al. Effects of inflammatory bowel disease on students' adjustments to college. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12(12):2055-62.e1.
 45. Ashton J, Narula P, Kiparissi F, Spray C, et al. Transition Services for pediatric Inflammatory Bowel disease: A Multicentre study of practice in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; 73(2):251-8.
 46. Shapiro J M, El-Serag HB, Gandle C, Peacock C, et al. Recommendations for successful transition of adolescents with Inflammatory Bowel Disease to adult care. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 18(2):279-89.e2.
 47. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care- An evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(2):257-91.
 48. Pearlstein H, Bricker J, Michel H, Afzali A, et al. Predicting suboptimal transitions in adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; 72(4):563-8.
 49. Timmer A, de Sordi D, Menke E, Peplies J, et al. Modeling determinants of satisfaction with health care in youth with inflammatory bowel disease: a cross-sectional survey. *Clin Epidemiol.* 2018; 10:1289-305.

**Sociedad Argentina
de Pediatría**



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor