



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

Participación y educación: la Declaración de Helsinki en el contexto actual

M. E. Serra

Comentarios

Asma bronquial en niños preescolares

M. Salim

Enfermedad renal crónica en pediatría: cerrando la brecha entre el conocimiento y la práctica clínica

V. Ferraris, et al.

Artículos originales

Situación de los servicios de emergencias pediátricas de hospitales públicos de Argentina

Liliana Cáceres, et al.

Tubos de ventilación de oído medio y vida acuática: encuesta a otorrinolaringólogos y pediatras sobre sus recomendaciones

F. Herranz, et al.

Ronquido habitual en adolescentes y su relación con el control inhibitorio y la atención

J. A. Fraire, et al.

Disruptores endocrinos como factor de riesgo de telarca precoz idiopática en niñas. Estudio de casos y controles

F. I. Palmieri, et al.

Nuevas referencias argentinas de perímetro cefálico para personas con acondroplasia de 0 a 21 años

M. del Pino, et al.

Diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central en pacientes pediátricos

M. I. Urteneche, et al.

Comunicación breve

Pancreatitis aguda recurrente en pediatría: características y factores de riesgo

J. M. Perdomo Muñoz, et al.

Artículo especial

Colestasis genéticas: clasificación según el defecto celular

F. Álvarez, et al.

Actualización

Disquecia o constipación funcional, un desafío frecuente en la consulta pediátrica

F. Burgos, et al.

Reportes de casos

Infección vertical por parvovirus humano B19.

A propósito de un caso de hidropesía fetal

G. A. Boggio, et al.

Tromboembolismo pulmonar masivo en adolescente con infección por SARS-CoV-2

V. Chauriye Kuncar, et al.

Tratamiento mínimamente invasivo del síndrome de cascanueces en una niña

R. M. Pellicciari, et al.

Síndrome de Kabuki asociado a diabetes mellitus tipo 1; reporte de tres casos

M. E. Andrés, et al.

Pubertad precoz periférica secundaria a hipotiroidismo grave

M. Gil, et al.

Educación médica

Expectativas de estudiantes de medicina y de residentes de pediatría en su desarrollo profesional

F. Tonini, et al.

¿Cuál es su diagnóstico?

Presentación del nuevo caso clínico

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Tratamiento de la tos convulsa con aureomicina

J. P. Garrahan, et al.

Sociedad Argentina de Pediatría

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Recomendaciones para la inmunización de pacientes con errores innatos de la inmunidad

M. N. Tahuil, et al.

Criptorquidia: una revisión de los avances más recientes en su diagnóstico y tratamiento

V. R. Pipman, et al.

NUEVO

Bepanthol®

CON COBERTURA EN EL
PLAN MATERNO INFANTIL

**OSDE, GALENO,
OMINT Y MEDICUS**

Y cobertura en plan ambulatorio de
Sancor Salud, Medifé, Swiss Medical,
Unión Personal, Prevención Salud,
Accord Salud y más prepagas*



- Con Dexpanthenol y aceite de almendras.
- Protege de la dermatitis del pañal.
- Puede utilizarse en recién nacidos y prematuros.

Regeneración de la piel en 1 hora**

Testeado por pediatras y dermatólogos



**Clínicamente
probado.**



Dexpanthenol



**Sin perfumes ni
conservantes.**



**No testeado
en animales.**

*OSSEG, OSPE, HOMINIS, OSEP, OPDEA, SEROS, IAMIP MEDISUR, CAJA NOTARIAL ESCRIBANOS, APRES, HOPE.

**EN23-2232-01 – Preclinical study to assess a cosmetic product efficacy in the epidermic barrier improvement

- (1) With Bepanthen Ointment babies are 3 times more protected against bottom redness / nappy rash. Literature reference: Putet et al (2000)
- (2) 97% of users feel that the product protects their tattoo. Study: IMPACT 19931 Literature reference: Olsavsky et al. (2019)
- (3) 166% moisture boost / increased skin moisture after 7 days. Study: IMP 19685. Literature references: Canosa et al (2021)



PROSPECTO



*Bepanthol, considerada la marca de medicamentos sin receta para el cuidado de la piel más vendida en el mundo según la base de datos CHC, DB6 de Nicholas Hall Europe Ltd, en ventas en millones de Euros durante 2022. CH-20240903-100

NEUMOCORT PLUS

BUDESONIDA 200MCG + FORMOTEROL 6MCG



VORTEX

AEROCÁMARA NO ELECTROSTÁTICA CON VÁLVULA EXCLUSIVA



**EXCLUSIVA
VÁLVULA**

Se abre y se cierra con un
mínimo de esfuerzo inspiratorio

Ideal para pacientes con
bajo volumen tidal

OPTIMIZANDO EL CONTROL DEL ASMA CON LA TERAPIA COMBINADA

EFICAZ



Gracias a su cuerpo de aluminio
VORTEX permite el ingreso del 60%
del medicamento al paciente.

SEGURO



VORTEX es de aluminio y puede ser
esterilizada en autoclave, agua hirviendo
durante 10' y otros esterilizadores.

VORTEX REDUCE EL DEPÓSITO OROFARINGEO.

Disponible en todas las farmacias.



Cassará



Actron[®] Pediátrico 4%

Ibuprofeno



Analgésico, antifebril y antiinflamatorio

Para los dolores y la fiebre *de los más chicos*

180ml



Disponible en
sus 2 presentaciones



100ml



Jeringa
dosificadora



Tapa de
seguridad



Frutilla y cereza.
El sabor
más elegido.**

La presentación
más rendidora

Practicidad para padres y pediatras

VENTA BAJO RECETA.

INFORMACIÓN COMPLETA PARA PRESCRIBIR DISPONIBLE EN PROSPECTO MÉDICO.

**FUENTE ALYAMI H. ET AL (2028) CURRENT OPINION AND RECOMMENDATIONS OF PEDIATRIC HEALTHCARE PROFESSIONALS. PLOS ONE 13 (2): E0193292.



**COMISIÓN DIRECTIVA
PERÍODO 2023-2025**

Presidente

Dr. Miguel Javier Indart de Arza

Vicepresidente 1°

Dra. Verónica Sabina Giubergia

Vicepresidente 2°

Dra. Fabiana Gabriela Molina

Secretaria General

Dra. Lucrecia Georgina Arpi

Prosecretario General

Dr. Manuel Rocca Rivarola

Tesorera

Dra. Elizabeth Patricia Bogdanowicz

Secretaria de Comités y

Grupos de Trabajo

Dra. Myriam Prieto

Secretaria de Relaciones

Institucionales

Dra. Constanza Paola Soto Conti

Secretario de Educación Continua

Dr. Juan Bautista Dartiguelongue

Secretaria de Filiales y

Delegaciones

Dra. Analía Susana Arturi

Secretario de Actas

Dr. Alejandro Eugenio Pace

Secretario de Medios y

Relaciones Comunitarias

Dr. Juan Pablo Mouesca

Vocal 1°

Dr. Nicolás Molina Favero

Vocal 2°

Dra. Silvina Cipriani

Vocal 3°

Dra. Silvina Elisabet Bianco

**Director del Consejo de
Publicaciones y Biblioteca:**
Dr. Fernando Ferrero

Editor

Dr. Fernando Ferrero (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Editora Asociada

Dra. Norma E. Rossato (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Editores Asistentes

Dra. Verónica Aguerre (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Dra. Paula Domínguez (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Dr. Pablo Durán (Montevideo, Uruguay)

Dr. Mariano Ibarra (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Dr. Conrado Llapur (Tucumán, Argentina)

Dra. Paula Otero (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Dra. Susana Rodríguez (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Dra. María Elina Serra (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Comité Editorial

Dr. Adolfo Aguirre Correa (Mendoza, Argentina)

Dr. Luis Alberto Ahumada (Córdoba, Argentina)

Dr. Ernesto Alda (Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina)

Dr. Fernando Álvarez (Montreal, Canadá)

Dr. Marcelo Boer (Bariloche, Río Negro, Argentina)

Dra. Miriam Edith Bruno (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Dr. Raúl Bustos (Montevideo, Uruguay)

Dr. Dioclécio Campos Júnior (Brasília, Brasil)

Dr. José A. Castro-Rodríguez (Santiago de Chile, Chile)

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

Dr. Horacio S. Falciglia (Cincinnati, Ohio, EE. UU.)

Dr. Facundo García Bournissen (Ontario, Canadá)

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

Dr. Pablo Justich (Murcia, España)

Dr. Pablo Lapunzina (Madrid, España)

Dra. Alicia Mistchenko (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Dra. Susan Niermeyer (Colorado, EE. UU.)

Dr. Víctor Penchaszadeh (New York, EE. UU.)

Dr. Alberto Roseto (Compiègne, Francia)

Dr. Máximo Vento (Valencia, España)

Consejo Asesor

Dr. José María Ceriani Cernadas (Presidente)

(Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Dr. Ramón Exeni (San Justo, Argentina)

Dra. Hebe González Pena (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Dr. Carlos Wahren (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

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

Participación y educación: la Declaración de Helsinki en el contexto actual

María E. Serra e202410585

Comentarios

Asma bronquial en niños preescolares

Maximiliano Salim e202410587

Enfermedad renal crónica en pediatría: cerrando la brecha entre el conocimiento y la práctica clínica

Verónica Ferraris, Jorge R. Ferraris e202410616

Artículos originales

Situación de los servicios de emergencias pediátricas de hospitales públicos de Argentina

Liliana Cáceres, Anabella Boto, Sandra Cagnasia, Manuel Clavijo, Carlos Luaces, Otto Maliarchuk, Bárbara Moustén, César Santos, Julieta Vilar, Pedro Rino e202410506

Tubos de ventilación de oído medio y vida acuática: encuesta a otorrinolaringólogos y pediatras sobre sus recomendaciones

Federico Herranz, Gabriela Pérez Raffo e202410521

Ronquido habitual en adolescentes y su relación con el control inhibitorio y la atención

Javier A. Fraire, Noelia M. Deltetto, Fabrizio Catalani, Analisa Beneitez, Lucía Martín, Daniela Fischman, Alicia B. Orden, Marcos Mayer e202410519

Disruptores endocrinos como factor de riesgo de telarca precoz idiopática en niñas. Estudio de casos y controles

Florencia I. Palmieri, Mirta G. Gryngarten, Andrea J. Arcari, Verónica Umido, Analía V. Freire e202410501

Nuevas referencias argentinas de perímetro cefálico para personas con acondroplasia de 0 a 21 años

Mariana del Pino, Virginia Fano e202410565

Diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central en pacientes pediátricos

María I. Urtenneche, Norma E. González, Eugenia Ginestet, Edith Macha Marín, Rosana Pereda, Pablo M. Cassanelli e202410592

Comunicación breve

Pancreatitis aguda recurrente en pediatría: características y factores de riesgo

Jader M. Perdomo Muñoz, Silvia Morise, María B. Pallitto, Oscar Patiño, Gonzalo Ortiz, Georgia Silvestri, Gabriela Messere, Román Bigliardi e202410437

Artículo especial

Colestasis genéticas: clasificación según el defecto celular

Fernando Álvarez, Mirta Ciocca e202410380

Actualización

Disquecia o constipación funcional, un desafío frecuente en la consulta pediátrica

Fernando Burgos, Lucio González, Karina Leta, María del Carmen Toca e202410476

Reportes de casos

Infección vertical por parvovirus humano B19.

A propósito de un caso de hidropesía fetal

Gabriel A. Boggio, Laura Moreno, Néstor Di Cuatro, María B. Colazo Salbetti, Mauro Pedranti, Alicia González, Claudia Grandon, Carlos Resino, María P. Adamo e202410420

Tromboembolismo pulmonar masivo en adolescente con infección por SARS-CoV-2

Verónica Chauriye Kuncar, Cecilia Castillo Acevedo, Carlos Acuña Aguirre, Piaignacia Díaz Espejo e202410474

Tratamiento mínimamente invasivo del síndrome de cascanueces en una niña

Ramiro M. Pellicciari, Juan P. Pérez Rossini, Andrés Kogan, Agustina García Posleman, Carlos J. Vázquez e202410424

Síndrome de Kabuki asociado a diabetes mellitus tipo 1; reporte de tres casos

María E. Andrés, Malena Silberkasten, Nuria Grimberg, Yesica Domínguez, Erika San Martín e202410378

Pubertad precoz periférica secundaria a hipotiroidismo grave

Melina Gil, Florencia Martino, Gonzalo Besseghine, María V. Rojas Ortiz, Sonia Rojas, María E. Rodríguez, Andrea Arcari, Analía Freire e202410456

Educación médica

Expectativas de estudiantes de medicina y de residentes de pediatría en su desarrollo profesional

Francisco Tonini, Marcela Urtasun e202410606

¿Cuál es su diagnóstico?

Presentación del nuevo caso clínico e202410545A

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios e202510674

Archivos hace 75 años

Tratamiento de la tos convulsa con aureomicina

Juan P. Garrahan, José M. Albores, Marcelo F. Canevari, Joao de M. Carvalho Filho e202510715

Sociedad Argentina de Pediatría

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Recomendaciones para la inmunización de pacientes con errores innatos de la inmunidad

María N. Tahuil, Carolina Bouso, Agustina Llaens, Luciano Urdinez, Andrea Gómez Raccio, Daniela Di Giovanni, Lucía Sposito, Miguel Galicchio, Diana Liberatore, Víctor C. Skrie, Julio C. Orellana, Elma Nievas, Lucía Tarquini, Lorena Regairaz, Jesica Triguay, Sonia Peña, María C. Ballester, Danila Labonia, Guadalupe Pérez, Ana L. Tolin, Mariana Villa, Diana Cabanillas e202310308

Criptorquidia: una revisión de los avances más recientes en su diagnóstico y tratamiento

Viviana R. Pipman, Andrea Arcari, Guillermo F. Alonso, Sonia V. Bengolea, Elisabeth Boulgourdjian, Silvia P. D'Amato, Ana C. Keselman, Sabrina P. Martín Benítez, Silvia E. Martín, M. Sol Rodríguez Azrak, Mariana Costanzo e202410441

Editorial

Participation and education: the Declaration of Helsinki in today's context

María E. Serra e202410585

Comments

Bronchial asthma in preschool children

Maximiliano Salim e202410587

Chronic kidney disease in pediatrics: Closing the gap between knowledge and clinical practice

Verónica Ferraris, Jorge R. Ferraris e202410616

Original articles

Current situation of pediatric emergency departments in Argentine public hospitals

Liliana Cáceres, Anabella Boto, Sandra Cagnasia, Manuel Clavijo, Carlos Luaces, Otto Maliarchuk, Bárbara Moustén, César Santos, Julieta Vilar, Pedro Rino e202410506

Middle ear ventilation tubes and water precautions:

A survey of otolaryngologists and pediatricians on their recommendations

Federico Herranz, Gabriela Pérez Raffo e202410521

Habitual snoring in adolescents and its relationship to inhibitory control and attention

Javier A. Fraire, Noelia M. Deltetto, Fabrizio Catalani, Analisa Beneitez, Lucía Martín, Daniela Fischman, Alicia B. Orden, Marcos Mayer e202410519

Endocrine disruptors as risk factors for idiopathic premature thelarche in girls: A case-control study

Florencia I. Palmieri, Mirta G. Gryngarten, Andrea J. Arcari, Verónica Umido, Analía V. Freire e202410501

New Argentine head circumference references for people with achondroplasia from 0 to 21 years of age

Mariana del Pino, Virginia Fano e202410565

Diagnosis of central nervous system tuberculosis in pediatric patients

María I. Urteneche, Norma E. González, Eugenia Ginestet, Edith Macha Marín, Rosana Pereda, Pablo M. Cassanelli e202410592

Brief report

Recurrent acute pancreatitis in pediatrics: characteristics and risk factors

Jader M. Perdomo Muñoz, Silvia Morise, María B. Pallitto, Oscar Patiño, Gonzalo Ortiz, Georgia Silvestri, Gabriela Messere, Román Bigliardi e202410437

Special article

Genetic cholestasis: classification according to the cellular defect

Fernando Álvarez, Mirta Ciocca e202410380

Review

Dyschezia or functional constipation: a frequent challenge in pediatric practice

Fernando Burgos, Lucio González, Karina Leta, María del Carmen Toca e202410476

Case reports

Human parvovirus B19 vertical infection and hydrops fetalis.

A case report

Gabriel A. Boggio, Laura Moreno, Néstor Di Cuatro, María B. Colazo Salbetti, Mauro Pedranti, Alicia González, Claudia Grandon, Carlos Resino, María P. Adamo e202410420

Massive pulmonary thromboembolism in an adolescent with SARS-CoV-2 infection

Verónica Chauriye Kuncar, Cecilia Castillo Acevedo, Carlos Acuña Aguirre, Piaignacia Díaz Espejo e202410474

Minimally invasive treatment of nutcracker syndrome in a young girl

Ramiro M. Pellicciari, Juan P. Pérez Rossini, Andrés Kogan, Agustina García Posleman, Carlos J. Vázquez e202410424

Kabuki syndrome associated with type 1 diabetes mellitus: report of three cases

María E. Andrés, Malena Silberkasten, Nuria Grimberg, Yesica Domínguez, Erika San Martín e202410378

Peripheral precocious puberty secondary to severe hypothyroidism

Melina Gil, Florencia Martino, Gonzalo Besseghine, María V. Rojas Ortiz, Sonia Rojas, María E. Rodríguez, Andrea Arcari, Analía Freire e202410456

Medical education

Expectations of medical students and pediatric residents in their professional development

Francisco Tonini, Marcela Urtasun e202410606

What is your diagnosis?

New clinical presentation e202410545A

Selected papers from current literature

Abstracts and commentaries e202510674

Archivos 75 years ago

Treatment of whooping cough with aureomycin

Juan P. Garrahan, José M. Albores, Marcelo F. Canevari, Joao de M. Carvalho Filho e202510715

SAP Committees and Working Groups

Recommendations about immunizations in patients with inborn errors of immunity

María N. Tahuil, Carolina Bouso, Agustina Llaens, Luciano Urdinez, Andrea Gómez Raccio, Daniela Di Giovanni, Lucía Spossito, Miguel Galicchio, Diana Liberatore, Víctor C. Skrie, Julio C. Orellana, Elma Nievas, Lucía Tarquini, Lorena Regairaz, Jesica Triguy, Sonia Peña, María C. Ballester, Danila Labonia, Guadalupe Pérez, Ana L. Tolin, Mariana Villa, Diana Cabanillas e202310308

Cryptorchidism: An update of advances in its diagnosis and treatment

Viviana R. Pipman, Andrea Arcari, Guillermo F. Alonso, Sonia V. Bengolea, Elisabeth Boulgourdian, Silvia P. D'Amato, Ana C. Keselman, Sabrina P. Martín Benítez, Silvia E. Martín, M. Sol Rodríguez Azrak, Mariana Costanzo e202410441

Participación y educación: la Declaración de Helsinki en el contexto actual

María E. Serra¹ 

Desde hace 60 años, la Declaración de Helsinki se ha consolidado como un documento primordial para traducir los principios éticos fundamentales a la práctica de la investigación. En octubre de 2024, tras un proceso de revisión de dos años y medio, se presentó una nueva versión¹ que incorpora modificaciones que reflejan el contexto social actual y los desafíos de un mundo globalizado, en el que individuos y comunidades esperan y exigen respuestas adecuadas y efectivas a sus problemas de salud.

La generación de esta versión, con una más amplia participación de países y actores que en ocasiones previas, aporta mayor legitimidad a sus contenidos. El documento ya no se dirige exclusivamente a médicos, sino a todos los profesionales involucrados en el proceso de investigación. Esto implica una responsabilidad compartida entre distintos sectores, incluyendo no sólo a investigadores de distintas disciplinas, sino también a editores y responsables de publicaciones médicas, entidades científicas y académicas, asociaciones de pacientes, financiadores y organismos gubernamentales.

Quienes son incluidos en un estudio ya no reciben el nombre de sujetos, sino el de participantes. Aunque este cambio pueda parecer menor, o exclusivamente de lenguaje, subraya el papel activo de las personas en la investigación, reconociéndolas como parte integral también

en la definición de prioridades, el diseño del estudio, su implementación y la difusión de resultados. Aunque esto busca fomentar una mayor colaboración y transparencia, en la práctica no está exento de desafíos. Su implementación puede encontrar limitaciones financieras que dificulten la colaboración con los pacientes en los inicios de un estudio de investigación, pueden surgir desacuerdos sobre las prioridades y las medidas de resultado que se seleccionen y la falta de conocimientos sobre metodología de la investigación puede obstaculizar el trabajo en conjunto. También la participación de los pacientes como socios puede sesgar el reclutamiento si se elige invitar a participantes en función de su percepción de quienes necesitan o merecen determinado tratamiento. Además, y contrariamente al propósito de resguardar derechos, algunos miembros de la comunidad pueden sentirse presionados a participar del estudio. Finalmente, existe la posibilidad de generar una falsa impresión de diversidad al incluir personas de grupos marginales, pero sin abordar las desigualdades subyacentes (*tokenismo*).²

Asimismo, la nueva versión de la Declaración ya no habla solamente del bienestar, un término que puede ser impreciso, sino que incluye la mención explícita de los derechos de las personas, un concepto mejor definido y establecido por el marco jurídico internacional.³

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10585>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10585.eng>

Cómo citar: Serra ME. Participación y educación: la Declaración de Helsinki en el contexto actual. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(3):e202410585.

¹ Archivos Argentinos de Pediatría.

Correspondencia para María Elina Serra: serra.maria.elina@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.

En el mismo sentido de favorecer la participación de los individuos, la nueva Declaración prevé algunos puntos para favorecer la participación en investigación evitando la vulneración de derechos en países pobres, que por diversos motivos son con frecuencia excluidos de esta actividad.⁴

En relación con temas emergentes en el contexto actual, se amplía el enfoque de la salud individual para incluir la salud pública, destacando la necesidad de respetar los principios éticos incluso en situaciones de emergencia, como fue la pandemia de COVID-19; se hace referencia a cuestiones de cuidado del medio ambiente y se aborda el problema creciente de la proliferación de datos y su uso diversificado. Sobre esto último, se refiere no sólo al uso secundario de datos, sino también a la protección de la información personal en general. En este contexto, se otorga un papel crítico a los Comités de Ética en Investigación (CEI), que tienen la autoridad para permitir o no el uso de datos en ausencia de un proceso de consentimiento informado previo.

Desde el punto de vista de la investigación en niños, y desde el rol editorial de una revista pediátrica, es relevante destacar algunas modificaciones específicas.

La primera es el nuevo enfoque respecto de cómo considerar la vulnerabilidad. La noción de vulnerabilidad es fundamental tanto en la concepción de estudios de investigación como en su conducción y supervisión, sin embargo se ha propuesto pasar de considerarlo un concepto categórico, que implica delinear grupos o personas vulnerables a uno analítico, en el cual importa definir y analizar los tipos y fuentes de vulnerabilidad.⁵ En esta versión de la Declaración, se recoge este cambio de visión considerando la vulnerabilidad no ya como una característica propia de las personas, sino como una situación dinámica y variable que tanto atañe a personas como a comunidades. Así se promueve la participación de todos los individuos y comunidades, cuidando los derechos de los participantes, pero promoviendo su inclusión ya que la exclusión de personas en situación de vulnerabilidad de los estudios de investigación no permite dar respuestas adecuadas a sus problemas. En otras palabras, un mal entendido proteccionismo en definitiva perpetúa la inequidad, constituyendo, en sí mismo, un problema ético.

Otro punto de especial interés para nuestros pacientes, los niños, es el uso de placebos como comparadores en estudios de investigación, un tema largamente controvertido en general y muy en particular en aquellas situaciones en las que la administración de placebo implica dolor.^{6,7} La nueva versión de la Declaración establece cierta flexibilidad en las excepciones para su uso o incluso el uso de otros comparadores que no constituyen la mejor opción disponible de tratamiento. Por ello, es crucial contar con CEI bien preparados, a la altura de la responsabilidad que se les otorga, al ser quienes pueden o no avalar estas excepciones. También, en concordancia, se enfatiza la necesidad de educación continua en ética de la investigación para todos los involucrados.

Esta actualización constituye una reafirmación de la promoción de principios éticos en la investigación, que orienta sobre su aplicación frente a desafíos actuales, con énfasis en la colaboración y la responsabilidad conjunta. Si hubiera que definir en dos palabras el espíritu de esta nueva versión del documento, ellas podrían ser participación y educación. Ello nos incluye a todos quienes nos ocupamos de la salud desde diferentes roles y estamentos. Es, sin duda, un llamado a educar y educarnos respecto de cómo llevar a la práctica los tradicionales principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia en un mundo en constante cambio. ■

REFERENCIAS

1. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
2. Martineau JT, Minyaoui A, Boivin A. Partnering with patients in healthcare research: a scoping review of ethical issues, challenges, and recommendations for practice. *BMC Med Ethics*. 2020;21(1):34.
3. Asamblea General de las Naciones Unidas. La Declaración universal de derechos humanos. Dic. 1948. [Consulta: 4 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.un.org/es/about-us/universal-declaration-of-human-rights>
4. Langer A, Díaz-Olavarrieta C, Berdichevsky K, Villar J. Why is research from developing countries underrepresented in international health literature, and what can be done about it? *Bull World Health Organ*. 2004;82(10):802-3.
5. Racine E, Bracken-Roche D. Enriching the concept of vulnerability in research ethics: An integrative and functional account. *Bioethics*. 2019;33(1):19-34.
6. Momper JD, Green DJ, Park K, Burckart GJ, Snyder DL. Ethical Considerations for Pediatric Placebo-Controlled Trials: FDA Outcomes and Perspectives. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;55(2):282-303.
7. Theubo M, O'Reilly D, Foran A. No pain, neurodevelopmental gain: Time to avoid painful placebo injections in neonatal research. *Acta Paediatr*. 2022;111(8):1476-8.

Participation and education: the Declaration of Helsinki in today's context

María E. Serra¹ 

For 60 years, the *Declaration of Helsinki* has established itself as a primary document for translating fundamental ethical principles into research practice. In October 2024, after a two-and-a-half-year revision process, a new version¹ was presented, incorporating modifications that reflect the current social context and the challenges of a globalized world in which individuals and communities expect and demand adequate and effective responses to their health problems.

With a broader participation of countries and actors than on previous occasions, this version's generation provides greater legitimacy to its contents. The document is no longer addressed exclusively to physicians but to all professionals involved in the research process. This implies a shared responsibility among different sectors, including researchers from different disciplines and editors and managers of medical publications, scientific and academic entities, patient associations, funders, and government agencies.

Those included in a study are no longer called subjects but participants. Although this change may seem minor or just language, it underscores the active role of people in research, recognizing them as integral parts of the study as well in the definition of priorities, the design of the study, its implementation, and the dissemination of results. While this aims to

foster greater collaboration and transparency, it has challenges in practice. Its implementation may encounter financial constraints that hinder collaboration with patients early in a research study, disagreements may arise over priorities and outcome measures to be selected, and a lack of research methodology expertise may hinder the work. Also, the participation of patients as partners may bias recruitment if they choose to invite participants based on their perception of who needs or deserves certain treatment. In addition, contrary to the purpose of safeguarding rights, some community members may feel pressured to participate in the study. Finally, there is the possibility of creating a false impression of diversity by including people from marginalized groups without addressing underlying inequalities (tokenism).²

Furthermore, the new version of the *Declaration* no longer speaks only of welfare, a term that can be imprecise, but includes an explicit mention of the rights of individuals. This concept is better defined and established by the international legal framework.³

In the same sense of encouraging the participation of individuals, the new Declaration provides for several points to promote involvement in research, avoiding the violation of rights in low-income countries, which for various reasons are often excluded from this activity.⁴

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10585.eng>

To cite: Serra ME. Participation and education: the Declaration of Helsinki in today's context. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410585.

¹ Archivos Argentinos de Pediatría.

Correspondence to María Elina Serra: serra.maria.elina@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.

Concerning emerging issues in the current context, the focus on individual health is broadened to include public health, highlighting the need to respect ethical principles even in emergencies, such as the COVID-19 pandemic; reference is made to environmental care issues and the growing problem of the proliferation of data and its diversified use is addressed. The latter refers to the secondary use of data and the general protection of personal information. In this context, a critical role is given to Research Ethics Committees (RECs), which can allow or disallow data use without a prior informed consent process.

It is relevant to highlight some specific modifications from the point of view of child research and the editorial role of a pediatric journal.

The first is the new approach to considering vulnerability. The notion of vulnerability is fundamental both in the conception of research studies and in their conduct and supervision; however, it has been proposed to move from considering it as a definite concept, which implies delineating vulnerable groups or individuals, to an analytical one, in which it is crucial to define and analyze the types and sources of vulnerability.⁵ This version of the Declaration reflects this change of vision, considering vulnerability no longer as a characteristic of individuals but as a dynamic and variable situation that affects both individuals and communities. Thus, the participation of all individuals and communities is promoted, taking care of the rights of the participants but promoting their inclusion since the exclusion of people in vulnerable situations from research studies does not allow for adequate responses to their problems. In other words, a misunderstood protectionism ultimately perpetuates inequity, constituting an ethical problem.

Another point of particular interest for our patients, children, is the use of placebos as comparators in research studies, a subject of long-standing controversy in general and very notably in those situations in which placebo administration involves pain.^{6,7}

The new version of the Declaration provides some flexibility in the exceptions for its use or even using other comparators that are not the best available treatment option. For this reason, it is crucial to have well-prepared RECs that are commensurate with the responsibility given to them, as they are the ones who may or may not endorse these exceptions. Also, in agreement, the need for continuing education in research ethics for all those involved is emphasized.

This update is a reaffirmation of the promotion of ethical principles in research, providing guidance on their application in the face of current challenges, emphasizing collaboration and joint responsibility. If the spirit of this new version of the document had to be defined in two words, they would be participation and education. This includes everyone who deals with health from different roles and levels. It is, undoubtedly, a call to educate ourselves on practicing the traditional principles of autonomy, beneficence, nonmaleficence, and justice in an ever-changing world. ■

REFERENCES

1. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
2. Martineau JT, Minyaoui A, Boivin A. Partnering with patients in healthcare research: a scoping review of ethical issues, challenges, and recommendations for practice. *BMC Med Ethics*. 2020;21(1):34.
3. Asamblea General de las Naciones Unidas. La Declaración universal de derechos humanos. Dic. 1948. [Accessed on: November 4, 2024]. Available at: <https://www.un.org/es/about-us/universal-declaration-of-human-rights>
4. Langer A, Díaz-Olavarrieta C, Berdichevsky K, Villar J. Why is research from developing countries underrepresented in international health literature, and what can be done about it? *Bull World Health Organ*. 2004;82(10):802-3.
5. Racine E, Bracken-Roche D. Enriching the concept of vulnerability in research ethics: An integrative and functional account. *Bioethics*. 2019;33(1):19-34.
6. Momper JD, Green DJ, Park K, Burckart GJ, Snyder DL. Ethical Considerations for Pediatric Placebo-Controlled Trials: FDA Outcomes and Perspectives. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;55(2):282-303.
7. Theubo M, O'Reilly D, Foran A. No pain, neurodevelopmental gain: Time to avoid painful placebo injections in neonatal research. *Acta Paediatr*. 2022;111(8):1476-8



Asma bronquial en niños preescolares

Maximiliano Salim¹ 

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por la inflamación crónica de las vías aéreas, hiperreactividad y obstrucción bronquial, que se manifiesta con síntomas respiratorios (sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica, tos) y limitación variable del flujo aéreo espiratorio.

Existe consenso entre los expertos de considerar el asma como un “paraguas”, un término amplio donde quedarían cobijadas varias expresiones de distintas formas de enfermedad, pero con similares manifestaciones clínicas (fenotipos de asma) y en donde aparecerían también diferentes formas de expresión fisiopatológica (endotipos de asma).

Diagnosticar asma a edades tempranas no resulta fácil por varias razones. En primera instancia, porque no hay una única definición. En segundo lugar, porque los principales elementos componentes de la fisiopatología —la limitación del flujo de aire e inflamación (que fácilmente pueden evaluarse en niños mayores y adultos mediante estudios funcionales) y la medición del óxido nítrico— no resultan fácilmente accesibles por limitaciones propias de la edad y aspectos técnicos. Otra limitación importante es que los principales síntomas (sibilancias, tos y dificultad respiratoria) son habitualmente tomados del relato

de los cuidadores, quienes no siempre logran identificar objetivamente sus características.

Alrededor de 300 millones de personas padecen asma en el mundo y se asume que probablemente 100 millones más lo padecerán para 2025. Es una de las enfermedades que afectan más globalmente a la población. En Argentina, se considera una patología prevalente que padecen 4 millones de habitantes y que ocasiona más de 15 000 hospitalizaciones anuales y más de 400 muertes por año. La prevalencia de asma en nuestro país varía según la edad: en niños de 6-7 años es del 16,4 %; en adolescentes, del 10,9 %; y en mayores de 20 años, del 6,4 %. Es la enfermedad crónica más frecuente en niños.

Muchos niños inician los síntomas respiratorios tempranamente, comportándose como “sibilantes recurrentes”, y estos episodios suelen estar asociados a infecciones del tracto respiratorio, principalmente virales. La asociación con sensibilización atópica es otro rasgo distintivo de este grupo etario. Algunos de estos niños continuarán en la evolución cronológica, presentando episodios que constituirán clínica y funcionalmente asma.

Hasta el 50 % de los niños experimentan al menos un episodio de sibilancias antes de los

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10587>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10587.eng>

Cómo citar: Salim M. Asma bronquial en niños preescolares. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410587.

¹ Servicio de Neumonología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Maximiliano Salim: maxisalim69@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.

6 años. La sensibilización a alérgenos constituye el factor de riesgo más importante en el desarrollo del asma. Otros factores como las lesiones pre- y posnatales y la predisposición genética son reconocidos como factores etiológicos relevantes. La mayoría de los adultos con diagnóstico de asma refieren haber iniciado los síntomas respiratorios en la infancia. Los orígenes del asma han sido ampliamente descriptos y revisados, como así también aspectos relacionados con la prevención primaria y secundaria.

Mediante diversos estudios de cohorte se han podido identificar distintos factores de riesgo para el desarrollo de asma; se destacan la genética, las infecciones respiratorias virales, la atopia, la exposición al humo del tabaco y la obesidad.

Varios estudios se han focalizado en identificar características objetivas (clínicas, fisiológicas, bioquímicas y de respuesta al tratamiento) para su adecuado abordaje y manejo. Actualmente, hay consenso sobre la utilización de parámetros basados en evolución de síntomas en el tiempo, relación con infecciones virales y presencia de antecedentes personales y familiares de atopia. Aun con sus limitaciones, el índice de predicción de asma (API, por sus siglas en inglés –*Asthma Predictive Index*–) es una de las herramientas clínicas más útiles con las que contamos a la hora de predecir el riesgo de padecer la enfermedad y establecer el diagnóstico de asma durante la etapa preescolar. Por último, la utilidad de los biomarcadores inflamatorios T2 está ganando terreno; contribuirían a identificar aquellos pacientes respondedores a una terapia controladora.

Recientemente, el Comité de Neumonología de la Sociedad Argentina de Pediatría, coordinados por la Dra. Ana Balanzat, ha lanzado la *Guía de diagnóstico y tratamiento del asma*

bronquial en niños preescolares.¹ Constituye la primera publicación en nuestro medio sobre el tema, basada en la mejor evidencia disponible.

En su capítulo “Diagnóstico”, analiza los recursos disponibles actualmente para este grupo etario, que claramente son más escasos que a partir de los 6-7 años de edad. Se remarca que aquellos niños que no tengan la historia clínica típica o que presenten compromiso grave o mala respuesta a los tratamientos convencionales deben ser revaluados por especialistas en medicina respiratoria infantil y de esa manera descartar los principales síndromes clínicos que pueden parecer como “sibilancias recurrentes” en los primeros años de vida. Sobre estos, hay interesantes cuadros y tablas de fácil acceso para el pediatra.

El capítulo “Tratamiento” remarca que los principales recursos terapéuticos los constituyen los broncodilatadores agonistas beta2 y corticoides inhalados. Actualiza dosis, mecanismos de acción y efectos colaterales, esquematizando claramente los diferentes escalones de tratamiento. También, ofrece datos sobre nuevas estrategias en evaluación (macrólidos, lisados bacterianos).

Por último, hay un capítulo exclusivo dedicado al abordaje y tratamiento de los niños en situaciones de emergencia/ crisis con descripción detallada del esquema de tratamiento más recomendado y las diferentes modalidades de uso de acuerdo a las características iniciales del episodio. ■

REFERENCIA

1. Comité de Neumonología. Guía de Diagnóstico y Tratamiento del Asma Bronquial en niños preescolares. [Consulta: 2 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/storage/app/uploads/public/67f022/5ae/67f0225aecdca629433128.pdf>

Bronchial asthma in preschool children

Maximiliano Salim¹ 

Asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and obstruction. It is manifested by respiratory symptoms (wheezing, shortness of breath, chest tightness, cough) and variable expiratory airflow limitation.

Experts agree that asthma is an “umbrella,” a broad term that includes several expressions of different forms of the disease with similar clinical manifestations (asthma phenotypes) and where other forms of pathophysiological expression would also appear (asthma endotypes).

Diagnosing asthma at an early age is not easy for several reasons. First, there is no single definition. Second, the main components of the pathophysiology –airflow limitation and inflammation (which can easily be assessed in older children and adults by functional studies) and nitric oxide measurement– are not easily accessible due to age and technical limitations. Another significant limitation is that the main symptoms (wheezing, coughing, and shortness of breath) are usually taken from the caregivers, who cannot objectively identify their characteristics.

About 300 million people have asthma worldwide, and it is assumed that probably 100 million more will suffer from it by 2025. It is one of the diseases that most affect the population

globally. In Argentina, it is considered a prevalent pathology suffered by 4 million inhabitants and causes more than 15 000 hospitalizations per year and more than 400 deaths per year. The prevalence of asthma in our country varies according to age: in children aged 6-7, it is 16.4%; in adolescents, 10.9%; and in those over 20 years, 6.4%. It is the most frequent chronic disease in children.

Many children start respiratory symptoms early, behaving as “recurrent wheezing”, and these episodes are usually associated with respiratory tract infections, mainly viral. The association with atopic sensitization is another distinctive feature of this age group. Some of these children will continue in the chronological evolution, presenting episodes that will clinically and functionally constitute asthma.

Up to 50% of children experience at least one wheezing episode before the age of 6 years. Sensitization to allergens constitutes the most critical risk factor in the development of asthma. Other factors, such as pre-and postnatal injuries and genetic predisposition, are recognized as relevant etiological factors. Most adults diagnosed with asthma report having the onset of respiratory symptoms in childhood. The origins of asthma have been widely described and reviewed, as

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10587.eng>

To cite: Salim M. Bronchial asthma in preschool children. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410587.

¹ Pneumology Department, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Maximiliano Salim: maxisalim69@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.

well as aspects related to primary and secondary prevention.

Several cohort studies have identified different risk factors for the development of asthma, including genetics, viral respiratory infections, atopy, exposure to tobacco smoke, and obesity.

Other studies have focused on identifying objective characteristics (clinical, physiological, biochemical, and response to treatment) for an adequate approach and management. Currently, there is consensus on the use of parameters based on the evolution of symptoms over time, their relationship with viral infections, and the presence of a personal and family history of asthma. Despite its limitations, the Asthma Predictive Index (API) is one of the most valuable clinical tools in predicting the risk of developing the disease and diagnosing asthma during the preschool stage. Finally, the usefulness of T2 inflammatory biomarkers is gaining ground; they would help to identify patients who respond to controller therapy.

Recently, the Pneumology Committee of the Sociedad Argentina de Pediatría, coordinated by Dr. Ana Balanzat, has launched the *Guía de diagnóstico y tratamiento del asma bronquial en niños preescolares*.¹ It is the first publication in our country on the subject, based on the best available evidence.

In the chapter “Diagnosis”, the Committee analyzes the resources currently available for this

age group, which are scarcer than those from 6-7 years of age. It is remarked that those children who do not have the typical clinical history or who present a severe compromise or poor response to conventional treatments should be reevaluated by specialists in children’s respiratory medicine and thus rule out the primary clinical syndromes that may appear as “recurrent wheezing” in the first years of life. About these, there are interesting charts and tables easily accessible to the pediatrician.

The chapter “Treatment” emphasizes that the primary therapeutic resources are beta-2-agonist bronchodilators and inhaled corticosteroids. It updates doses, mechanisms of action, and side effects, clearly outlining the different treatment steps. It also offers data on new strategies under evaluation (macrolides, bacterial lysates).

Finally, an exclusive chapter is dedicated to the approach and treatment of children in emergency/crisis situations. It provides a detailed description of the most recommended treatment scheme and the different modalities of use according to the initial characteristics of the episode. ■

REFERENCE

1. Pneumology Committee, Diagnosis and Treatment Guide of Bronchial Asthma in preschool children. [Accessed on: January 2nd, 2025]. Available at: <https://www.sap.org.ar/storage/app/uploads/public/67f022/5ae/67f0225aecdca629433128.pdf>

Enfermedad renal crónica en pediatría: cerrando la brecha entre el conocimiento y la práctica clínica

Verónica Ferraris¹ , Jorge R. Ferraris^{1,2} 

La enfermedad renal afecta a 1 de cada 7 personas. En 2019, 3,1 millones de muertes fueron por falla renal, siendo la séptima causa de muerte a nivel mundial, con una mortalidad entre 5 y 11 millones al considerar insuficiencia renal aguda y la falta de acceso a la terapia de reemplazo renal (TRR). Estas cifras reflejan disparidades en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC).¹

El lema del Congreso Mundial del Riñón, “*Mind the gap in kidney care: translating what we know into what we do*” (Atención a la brecha en la atención renal: traduciendo lo que sabemos en lo que hacemos), es especial en este contexto. En pediatría, esta frase adquiere un significado crucial, pues los desafíos son múltiples y las implicaciones a largo plazo son significativas.

La ERC pediátrica tiene algunas peculiaridades. Las enfermedades subyacentes más comunes en la ERC pediátrica son las anomalías congénitas del tracto urinario y renal. Existen escasos datos epidemiológicos sobre ERC en la población pediátrica y los valores reales se encuentran subestimados porque no incluyen datos de las etapas iniciales. El Registro Español Pediátrico de ERC no terminal, recoge datos en todas las etapas de ERC, muestra una prevalencia de

128 pacientes por millón de habitantes (ppm), y un 63,3 % en varones.² El Registro Argentino de Diálisis Crónica 2023, reporta para pediatría (0-19 años), valores de prevalencia de 32,5 ppm y de incidencia de 12,50 ppm en 2023.³

La hipertensión y la proteinuria son factores de riesgo independientes para la progresión de la ERC. Otros elementos que afectan la progresión son la enfermedad primaria, la edad, el sexo, los factores raciales/genéticos, el bajo peso al nacer, las alteraciones hidroelectrolíticas, la acidosis, el nivel socioeconómico, la educación parental y la alfabetización en salud. Existen complicaciones específicas de los niños: trastornos del crecimiento/ desarrollo y anomalías urológicas. Cuando el paciente llega a la ERCT (terminal) las terapias incluyen la diálisis y el trasplante renal. La mejoría de las tasas de supervivencia del paciente y del injerto son los objetivos en el manejo de la ERCT en niños.⁴

La optimización en las técnicas de diálisis para niños pequeños ha contribuido al aumento de la incidencia entre los niños menores de 5 años. Ellos habrían muerto antes de llegar a la ERCT debido a la falta de recursos para la diálisis.⁴

Los niños con ERC tienen un riesgo de mortalidad de 30 a 60 veces mayor vs. los niños sin ERC. Las enfermedades cardiovasculares

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10616>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10616.eng>

Cómo citar: Ferraris V, Ferraris JR. Enfermedad renal crónica en pediatría: cerrando la brecha entre el conocimiento y la práctica clínica. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202410616.

¹ Servicio de Nefrología Pediátrica y Trasplante Renal. Hospital italiano de Buenos Aires; ² Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia para Verónica Ferraris: veronica.ferraris@hospitalitaliano.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.

son la causa más común de muerte (25-40 %) en los Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda. La infección lo es en otros países: 20- 40 %.⁴

Los factores asociados con mayor mortalidad en niños con ERC incluyen: edad menor de 5 años, sexo femenino, raza no blanca, diálisis vs. trasplante, hemodiálisis vs. diálisis peritoneal, etiologías no displásicas/uropatías y comorbilidades. La talla baja, alteraciones del índice de masa corporal, anemia e hipoalbuminemia se han vinculado con mayor mortalidad.⁴

El trasplante renal mejora la supervivencia, con mejores resultados en trasplantes preventivos y con donante vivo. El donante fallecido, la adolescencia y ciertas etiologías (recurrencia en el injerto) aumentan la mortalidad y los fracasos del injerto.^{4,5}

En Argentina no existe un registro nacional que documente las causas de ERC. La distribución etiológica en nuestra población de pacientes, difiere de la observada en otras regiones, debido al síndrome urémico hemolítico Shiga toxina positivo (SUH-STECC). En el 2000, las causas de ERCT eran las uropatías/displasias en el 41 %, el SUH-STECC en el 18,1 %, y la esclerosis focal y segmentaria (EFyS) en el 13,2 %.⁵ En 2023 fueron las uropatías/displasias en el 57 %, la EFyS en el 12 % y el SUH-STECC en el 6,48 %. El descenso del SUH-STECC está relacionado con mejores prácticas de prevención y manejo temprano de la enfermedad. Los resultados sugieren la eficacia de las medidas de renoprotección implementadas.⁶

La conciencia sobre la ERC es baja entre las personas con disfunción renal. En 252 pacientes con SUH-STECC no dializados, 130 fueron perdidos durante el seguimiento. Pacientes que no requieren diálisis durante la fase aguda pueden desarrollar ERC años después del episodio inicial. La ausencia de seguimiento impide la detección temprana y el tratamiento de las complicaciones, para evitar la progresión de la enfermedad renal.⁷

Las políticas deben integrar el cuidado renal dentro de los paquetes de salud bajo cobertura sanitaria universal. La detección y el manejo de la ERC deben comenzar en la atención primaria estableciendo modelos de atención multidisciplinario. La equidad en el acceso a la atención y los medicamentos es esencial,

especialmente en países de bajos recursos.¹

La prevalencia de ERC en niños sería tres a cuatro veces mayor de lo estimado, según los programas de cribado de Japón y Corea. La eficacia de un análisis de orina anual como herramienta preventiva sigue siendo incierta y requiere estudios que evalúen su impacto en la progresión hacia la ERC.⁸

En este contexto, las estrategias preventivas para ERC, en el control pediátrico primario, deben jerarquizar el monitoreo de obesidad e hipertensión, el control a largo plazo de los niños prematuros, o con antecedentes de SUH, o con anomalías del tracto urinario e infección urinaria.⁴

Hemos logrado una disminución de casos de SUH-STECC (358 en 2013 vs. 290 en 2023); ello refleja la importancia de continuar las campañas de prevención y el seguimiento de los pacientes.⁹ ■

REFERENCIAS

1. Luyckx VA, Tuttle KR, Abdellatif D, Correa-Rotter R, Fung WWS, Haris A, et al. Mind the gap in kidney care: translating what we know into what we do. *Kidney Int.* 2024;105(3):406-17.
2. Andreu Periz D, Sarria Guerrero JA. Actualidad del tratamiento renal sustitutivo pediátrico. *Enferm Nefrol.* 2017;20(2):179-89.
3. Marinovich S, Bisigniano L, Rosa Diez G, Hansen Krogh D, Liderman S, Tagliafichi V, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2023. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Nefrología e INCUCAI; 2024. [Consulta: 9 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.san.org.ar/wp-content/uploads/2024/11/Registro-Argentino-de-Dialisis-Cronica-2023-SAN-INCUCAI-version-completa.pdf>
4. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: Learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(7):1215-29.
5. Ferraris J, Rodríguez Rilo L. Trasplante renal. En: Nefrología Pediátrica. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2003:581-601.
6. Monteverde ML, Panero N, Chaparro AB, Locane F, Sarkis C, Mattio SA, et al. A decrease in the incidence of Shiga toxin-related hemolytic uremic syndrome as a cause of kidney transplantation at an Argentine referral center. *Pediatr Transplant.* 2023;27(4):e14489.
7. Alconcher LF, Lucarelli LI, Bronfen S. Long-term kidney outcomes in non-dialyzed children with Shiga-toxin Escherichia coli associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(7):2131-6.
8. Cho BS, Kim SD, Choi YM, Kang HH. School urinalysis screening in Korea: Prevalence of chronic renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(12):1126-8.
9. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Nacional. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2024;(702) SE17. [Consulta: 9 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben-702_se17.pdf

Chronic kidney disease in pediatrics: Closing the gap between knowledge and clinical practice

Verónica Ferraris¹ , Jorge R. Ferraris^{1,2} 

Kidney disease affects one in every seven people. In 2019, 3.1 million deaths were due to renal failure, making it the seventh leading cause of death worldwide, with mortality between 5 and 11 million when considering acute renal failure and lack of access to renal replacement therapy (RRT). These figures reflect disparities in preventing, diagnosing, and treating chronic kidney disease (CKD).¹

The World Kidney Congress slogan “Mind the gap in kidney care: translating what we know into what we do” is especially relevant in this context. This phrase is crucial in pediatrics, as the challenges are manifold, and the long-term implications are significant.

Pediatric CKD has some peculiarities. The most common underlying diseases in pediatric CKD are congenital anomalies of the urinary and renal tract. There is scarce epidemiological data on CKD in the pediatric population, and the actual values are underestimated because they do not include data from the early stages. The Spanish Pediatric Registry of non-terminal CKD, which collects data in all stages of CKD, shows a prevalence of 128 patients per million inhabitants (ppm) and 63.3% in males.² The Argentine Chronic Dialysis Registry 2023 reports prevalence values of 32.5 ppm and incidence of 12.50 ppm

for pediatrics (0-19 years) in 2023.³

Hypertension and proteinuria are independent risk factors for the progression of CKD. Other factors affecting progression are primary disease, age, sex, racial/genetic factors, low birth weight, hydroelectrolyte disturbances, acidosis, socioeconomic status, parental education, and health literacy. There are complications specific to children: growth/developmental disorders and urologic abnormalities. When the patient reaches end-stage kidney disease (ESKD), therapies include dialysis and renal transplantation. Improving patient and graft survival rates is the goal of managing ESKD in children.⁴

Optimization in dialysis techniques for young children has contributed to improved outcomes among children under 5. They would have died before reaching ESKD due to a lack of resources for dialysis.⁴

Children with CKD have a 30 to 60 times higher mortality risk vs. children without CKD. Cardiovascular diseases are the most common cause of death (25-40%) in the United States, Canada, Australia and New Zealand. Infection is the most common cause of death in other countries: 20-40%.⁴

Factors associated with increased mortality in children with CKD include age younger than

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10616.eng>

To cite: Ferraris V, Ferraris JR. Chronic kidney disease in pediatrics: Closing the gap between knowledge and clinical practice. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410616.

¹ Pediatric Nephrology and Renal Transplant Service, Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina;

² Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Verónica Ferraris: veronica.ferraris@hospitalitaliano.org.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.

5 years, female sex, non-white race, dialysis vs. transplantation, hemodialysis vs. peritoneal dialysis, non-dysplastic etiologies/uropathies, and comorbidities. Short stature, body mass index alterations, anemia, and hypoalbuminemia have been linked to higher mortality.⁴

Renal transplantation improves survival with better outcomes observed in preemptive and living donor transplantation. Deceased donors, adolescents, and specific etiologies (recurrence disease in the renal transplant) increase mortality and graft failure.^{4,5}

In Argentina, there is no national registry documenting the causes of CKD. The etiological distribution in our patient population differs from that observed in other regions due to Shiga toxin-positive hemolytic uremic syndrome (HUS-STE). In 2000, the causes of ESRD were uropathies/dysplasias in 41%, HUS-STE in 18.1%, and focal and segmental sclerosis (FSS) in 13.2%.⁵ In 2023, it was uropathies/dysplasias in 57%, FSS in 12%, and HUS-STE in 6.48%. The decrease in HUS-STE is related to better prevention and early disease management practices. The results suggest the efficacy of the renoprotective measures implemented.⁶

Awareness of CKD is low among people with renal dysfunction. In 252 patients with non-dialyzed HUS-STE, 130 were lost to follow-up. Patients who do not require dialysis during the acute phase may develop CKD years after the initial episode. The absence of follow-up prevents early detection and treatment of complications to avoid progression of renal disease.⁷

Policies should integrate renal care into health packages under universal health coverage. CKD detection and management should begin in primary care by establishing multidisciplinary care models. Equity in access to care and medication are essential, especially in low-resource countries.¹

The prevalence of CKD in children would be three to four times higher than estimated, according to screening programs in Japan and Korea. The efficacy of annual urinalysis as a

preventive tool remains uncertain and requires studies to assess its impact on progression to CKD.⁸

In this context, preventive strategies for CKD in primary pediatric control should prioritize the monitoring of obesity and hypertension and long-term control of premature infants, children with a history of HUS or with urinary tract anomalies and urinary tract infections.⁴

We have achieved a decrease in HUS-STE cases (358 in 2013 vs. 290 in 2023); this reflects the importance of continuing prevention campaigns and patient follow-up.⁹ ■

REFERENCES

1. Luyckx VA, Tuttle KR, Abdellatif D, Correa-Rotter R, Fung WWS, Haris A, et al. Mind the gap in kidney care: translating what we know into what we do. *Kidney Int.* 2024;105(3):406-17.
2. Andreu Periz D, Sarria Guerrero JA. Actualidad del tratamiento renal sustitutivo pediátrico. *Enferm Nefrol.* 2017;20(2):179-89.
3. Marinovich S, Bisigniano L, Rosa Diez G, Hansen Krogh D, Liderman S, Tagliafichi V, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2023. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Nefrología e INCUCAI; 2024. [Accessed on: December 9, 2024]. Available at: <https://www.san.org.ar/wp-content/uploads/2024/11/Registro-Argentino-de-Dialisis-Cronica-2023-SAN-INCUCAI-version-completa.pdf>
4. Harada R, Hamasaki Y, Okuda Y, Hamada R, Ishikura K. Epidemiology of pediatric chronic kidney disease/kidney failure: Learning from registries and cohort studies. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(7):1215-29.
5. Ferraris J, Rodríguez Rilo L. Trasplante renal. In: *Nefrología Pediátrica*. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2003:581-601.
6. Monteverde ML, Panero N, Chaparro AB, Locane F, Sarkis C, Mattio SA, et al. A decrease in the incidence of Shiga toxin-related hemolytic uremic syndrome as a cause of kidney transplantation at an Argentine referral center. *Pediatr Transplant.* 2023;27(4):e14489.
7. Alconcher LF, Lucarelli LI, Bronfen S. Long-term kidney outcomes in non-dialyzed children with Shiga-toxin Escherichia coli associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(7):2131-6.
8. Cho BS, Kim SD, Choi YM, Kang HH. School urinalysis screening in Korea: Prevalence of chronic renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(12):1126-8.
9. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Nacional. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2024;(702) SE17. [Accessed on: December 9, 2024]. Available at: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/ben-702_se17.pdf

Situación de los servicios de emergencias pediátricas de hospitales públicos de Argentina

Liliana Cáceres¹ , Anabella Boto¹, Sandra Cagnasia², Manuel Clavijo³ , Carlos Luaces⁴ , Otto Maliarchuk⁵, Bárbara Moustén⁶, César Santos⁷ , Julieta Vilar⁸, Pedro Rino¹ 

RESUMEN

Introducción. El ciclo de mejora de calidad en la atención de salud requiere relevamientos y mediciones. El objetivo de este estudio fue describir la situación de los servicios de emergencias pediátricas (SEP) de Argentina, sobre la base de datos extraídos de una investigación colaborativa latinoamericana, y detectar oportunidades de mejora.

Métodos. Estudio descriptivo retrospectivo. Se relevaron datos de 2019 en SEP de hospitales públicos que tenían unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Se presentan variables continuas como medianas y rangos; variables categóricas, como porcentajes; relaciones de productividad/recursos, como razones. Se realizó análisis bivariado.

Resultados. De 66 servicios, participaron 62 (94 %). Se observó déficit de aislamientos y sectores específicos de atención pediátrica; 21 (33,9 %) SEP disponían del >70 % del equipamiento evaluado para tratamiento de pacientes críticos. En 34 (54,8 %) SEP se realizaba triaje. La mediana de consultas anuales/cama de observación fue 7333 (RI: 4998-13 377); la mediana de consultas diarias/consultorio fue 37,6 (20,6-60,3). El número de camas se incrementó un 75 % en el pico estacional. La mediana de consultas diarias fue 43/médico y 40,2/enfermero. En 32 (51,6 %) SEP existía un médico y un enfermero referente por turno. Los datos estaban informatizados en 51 (82,2 %) SEP. En 44 (71 %) SEP se utilizaban cinco protocolos de situaciones críticas y 18 (29 %) tenían plan de mejora de calidad. Cinco (8 %) SEP cumplían horarios definidos para actividades académicas.

Conclusión. Esta encuesta permitió conocer la situación de los SEP de hospitales públicos de Argentina e identificar oportunidades de mejora.

Palabras clave: encuestas y cuestionarios; calidad de la atención de salud; medicina de urgencia pediátrica; hospitales públicos; recursos en salud.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10506>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10506.eng>

Cómo citar: Cáceres L, Boto A, Cagnasia S, Clavijo M, Luaces C, Maliarchuk O, et al. Situación de los servicios de emergencias pediátricas de hospitales públicos de Argentina. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202410506.

¹ Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario, Argentina; ³ Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina; ⁴ Hospital San Juan de Dios, Barcelona, España; ⁵ Hospital Provincial Dr. Castro Rendón, Neuquén, Argentina; ⁶ Hospital Municipal Materno Infantil de San Isidro, San Isidro, Argentina; ⁷ Hospital Fermín Salaberry, Victoria, Argentina; ⁸ Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Argentina.

Correspondencia para Liliana Cáceres: lcaceres.sae@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-7-2024

Aceptado: 20-11-2024



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 creciente demanda en los servicios de emergencias pediátricas (SEP) durante los últimos años¹⁻⁴ generó la necesidad de adaptarse para brindar una atención de calidad, que implica mejores resultados brindados de manera “efectiva, segura, centrada en los usuarios, oportuna, equitativa, integral y eficiente”.⁵

En el año 2001, la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Médicos de Emergencias publicaron una declaración conjunta sobre la preparación de los servicios de emergencias (SE).⁶ También la Organización Mundial de la Salud, la Federación Internacional de Medicina de Emergencias, sociedades científicas y organismos oficiales de varios países han difundido estándares o recomendaciones dirigidos a la atención de emergencias pediátricas (EP).⁶⁻¹³ Además, se publicaron indicadores de calidad de atención de EP,^{14,15} que permiten medir la adecuación de los recursos estructurales y humanos, el cumplimiento de los procesos y los resultados de la atención.

Al aplicar el ciclo de mejora de calidad “Planificar – Hacer – Verificar – Actuar”, resulta imprescindible realizar mediciones y relevamientos que permitan conocer la realidad, las necesidades y las brechas en la calidad de atención, considerando que una mejor preparación de los SEP se asocia a menor mortalidad a corto y largo plazo en pacientes pediátricos enfermos y traumatizados.¹⁶

En Latinoamérica, el primer relevamiento de recursos generales y funcionamiento de SEP de hospitales públicos fue publicado en 2022.¹⁷ El presente estudio fue elaborado sobre la base de los datos extraídos de dicha investigación y tiene por objetivo describir la situación de los SEP de hospitales públicos de Argentina e identificar oportunidades de mejora.

MÉTODOS

El diseño del estudio fue descriptivo, retrospectivo y multicéntrico. Se utilizó una encuesta elaborada según recomendaciones y estándares de calidad publicados por organismos nacionales e internacionales,⁷⁻¹⁵ con ocho secciones: información institucional, productividad y funcionalidad; planta física y equipamiento; registros y recursos en línea; recursos humanos; capacidad de interconsulta con especialistas; capacidad docente y actividad científica; protocolos de actuación y gestión de calidad y seguridad (*Material complementario 1*).

En el trabajo original, 28 colaboradores de sitio de 17 países de Latinoamérica confeccionaron, mediante consultas a páginas web oficiales, una base de datos de jefes/responsables de los SEP a quienes se solicitó contestar la encuesta, enviada en forma semanal mediante el programa REDcap (*Research Electronic Data Capture*: <https://www.project-redcap.org>).

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Revisor y de Ética de Investigación del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan (HPG), el Grupo de Trabajo de Organización y Calidad de la Sociedad Latinoamericana de Emergencia Pediátrica y la Red de Investigación y Desarrollo de la Emergencia Pediátrica Latinoamericana. El HPG funcionó como centro coordinador del estudio y cada institución participante firmó un acuerdo de confidencialidad entre instituciones (ACI).

Se incluyeron hospitales con financiación pública que contaban con unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Se excluyeron aquellos centros que no firmaron el ACI. Se solicitaron datos de 2019, que fueron recibidos entre el 01/12/2019 y el 08/12/2020.

Análisis estadístico

Se planificó evaluar la normalidad de la distribución de datos cuantitativos mediante la prueba de Shapiro-Wilk y reportar las variables con distribución normal, como media y desviación estándar; y las variables con distribución no normal, como medianas y rangos intercuartílicos. Se proyectó reportar las variables categóricas como número y porcentajes, y la relación entre datos de productividad asistencial y recursos, como razón. Para comparar grupos, se decidió aplicar pruebas de independencia chi-cuadrado; el nivel de significancia utilizado fue 0,05. La evaluación estadística se realizó mediante los programas REDcap e InfoStat versión 2020 (Universidad Nacional de Córdoba, Argentina: <http://www.infostat.com.ar>).

RESULTADOS

Sesenta y seis SEP fueron invitados a participar; y 62 (94 %) SEP enviaron el ACI y fueron incluidos.

En el *material complementario 2* se presenta la lista de hospitales participantes. En la *Tabla 1*, se describen las características de los hospitales encuestados; en la *Tabla 2*, los datos de la planta física y en la *Figura 1*, los recursos reportados en el sector de reanimación. Los componentes del

TABLA 1. Características generales de los hospitales encuestados (n = 62)

Categoría	n	%
Hospitales según número de consultas anuales en el SEP		
≤20 000	8	12,9
20 001 a 50 000	26	41,9
50 001 a 100 000	20	32,3
>100 000	8	12,9
Hospitales según edad de pacientes atendidos		
Pediátricos	20	32,3
Materno-infantiles	8	12,9
Generales	34	54,8
Hospitales según financiación		
Pública exclusiva	47	75,8
Mixta	15	24,2
Hospitales según adscripción a universidades		
Universitarios	38	61,3
No universitarios	24	38,7
Hospitales según programa de residencias médicas (PRM)		
Tienen PRM	49	79
No tienen PRM	13	21
Límite de edad en la atención pediátrica		
12 o 13 años	3	4,9
14 o 15 años	49	79
16, 17 o 18 años	10	16,1

n: número.

TABLA 2. Planta física (n = 62)

Planta física (n de SEP que informaron el dato)	n (%)
Sectores de ingreso y recepción	
Entrada de ambulancia independiente	53 (85,5)
Puesto de seguridad en acceso exterior	55 (88,7)
SE diferenciadas según prioridad de atención	11 (17,7)
SE separadas para niños y adultos (n = 42) *	24 (57,1)
Sectores destinados a atención	
Sala de terapia inhalatoria	29 (46,8)
Sala de hidratación oral	17 (27,4)
Sala para procedimientos con sedación y analgesia	16 (25,8)
Sala de procedimientos menores y curaciones	43 (69,4)
SO pediátrico (con dotación estable de camas) * #	59 (95,2)
SO pediátrico separado de SO de adultos (n = 42) *	35 (83,3)
SR pediátrico separado de SR de adultos (n = 42) *	26 (61,9)
Salas de aislamiento con baño propio	22 (35,5)
Área exclusiva para entrevistas	17 (27,4)
Otros sectores	
Sector limpio para preparación de medicación	55 (88,7)
Sector de descarte y elementos contaminados	54 (87)
Aula disponible en SEP o en hospital	59 (95,1)

SE: salas de espera; SO: sector de observación; SR: sector de reanimación.

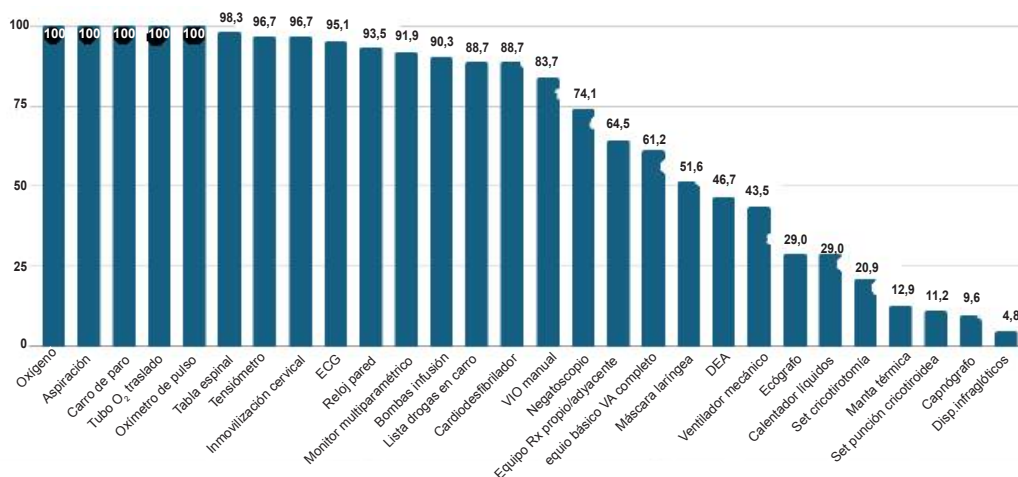
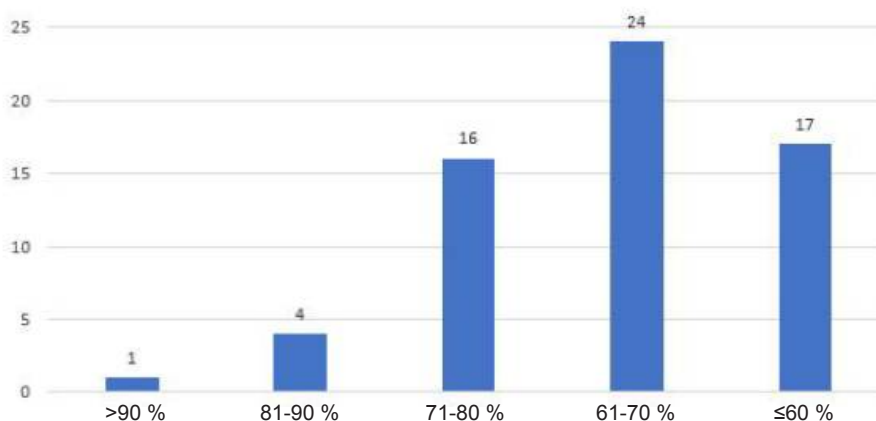
*Al evaluar separación visual y acústica de niños y adultos en SE, SO y SR, se consideraron solamente los 42 hospitales generales y materno-infantiles.

#Tres hospitales generales carecían de camas de uso pediátrico exclusivo en SO.

equipamiento de vía aérea considerado completo se muestran en el *material complementario* 3.

Se disponía en forma permanente de

exámenes de laboratorio y radiología simple en todos los hospitales, tomografía computarizada en 55 (88,7 %), resonancia magnética nuclear en

FIGURA 1. Recursos disponibles en el sector de reanimación**1a. Porcentaje de SEP que disponen de cada ítem****1b. Número de SEP según porcentaje de ítems disponibles**

SEP: servicios de emergencias pediátricas.

Nota: El suministro de oxígeno y el sistema de aspiración son centralizados en 60 (96,8 %) SEP. En el material complementario 3, se lista el equipamiento de vía aérea considerado completo.

14 (22,6 %) y servicio de farmacia en 28 (45,1 %) nosocomios.

Los datos de funcionalidad y productividad de los SEP se presentan en la *Tabla 3*.

El triaje era realizado por enfermeros en 30 (88,2 %) hospitales y por médicos en 7 (20,5 %); el 17 (50 %) contaba con gestor del triaje. En 26 (76,5 %) servicios se brindaba capacitación en triaje.

Cuarenta y un (66,4 %) SEP refirieron participar en el plan de evacuación hospitalaria; 39 (66,1 %) servicios, en el equipo de respuesta rápida intrahospitalario; y 26 (41,9 %), en el sistema regional de transporte interhospitalario.

En cuanto a los registros, la historia clínica se encontraba disponible permanentemente en

39 (62,9 %) hospitales. Los datos personales estaban informatizados en 51 (82,2 %) nosocomios y la historia clínica en 29 (46,8 %). En 51 (82,2 %) SEP se utilizaba un formulario de egreso de pacientes y en 29 (46,8 %) se registraban las solicitudes de derivación. En 43 (69,3 %) unidades se realizaba codificación diagnóstica, tarea efectuada por personal médico en 22 (35,5 %) y por personal administrativo en 21 (33,8 %) SEP.

Se encontraban en línea los siguientes recursos: imágenes en 36 (58 %) SEP, protocolos y guías hospitalarias en 19 (30,6 %), plantillas modelo para patologías frecuentes en 11 (17,7 %), sistema de alerta de prescripción de fármacos en 7 (11,3 %) y seguimiento (*tracking*) digitalizado de

TABLA 3. Funcionalidad de la planta física y productividad

Ítem (n de SEP que informaron el dato) (rango IC)	n (%)	Mediana
Triaje		
Triaje (n = 62)	34 (54,8)	
Triaje 24 horas/365 días (n = 34)	23 (67,6)	
Triaje informatizado (n = 34)	24 (70,6)	
Sistemas de triaje (n = 34)		
Modelo Andorrano de Triaje	12 (35,3)	
Canadian Pediatric Triage and Acuity Scale	9 (26,5)	
Manchester Triage System	6 (17,6)	
Recepción, Acogida y Clasificación*	2 (5,9)	
Sistemas propios	3 (8,8)	
No especificado	2 (5,9)	
Productividad asistencial		
Consultas diarias por consultorio (n = 62)		37,6 (20,6-60,3)
Consultas anuales por cama de SO (n = 59)		7333 (4998-13 377)
Aumento porcentual de camas - pico estacional (n = 59)	-	75 % (31 %-200 %)
Pacientes asistidos en SR (n = 44)	-	1,8 % (0,5 %-5,8 %)
Pacientes que se retiran sin haber sido vistos (n = 15)**	-	2,75 % (0,26 %-4,8 %)
Tiempos de atención		
Tiempo de atención ambulatoria (n = 14)	-	2 horas (1,25-3,75)
Tiempo de estadía en SO (n = 42)	-	8 horas (6-16,5)
Tiempo de estadía en SR (n = 36)	-	2 horas (1-2,4)
Hospitalización		
Pacientes asistidos que son hospitalizados (n = 55)	-	4,3 % (2,3 %-6,8 %)

SO: sector de observación; SR: sector de reanimación; n: número; IC: intercuartílico.

* Recepción, Acogida y Clasificación (Sistema RAC).¹⁸

**Quince SEP (24 %) refirieron registrar en forma confiable los pacientes que no habían sido vistos.

pacientes en 16 (25,8 %) SEP.

Respecto de los recursos humanos, 34 (54,8 %) hospitales designaban un coordinador médico y 39 (62,9 %), un coordinador de enfermería de emergencias pediátricas (EP).

Los pediatras representaban globalmente el 78 % del personal médico de los SEP; de ellos, el 44,6 % estaba certificado en EP o tenía experiencia ≥ 5 años y formación en la especialidad. Los médicos de familia/generalistas/clínicos constituían el 7,8 % y los emergentólogos generales, el 11,7 % de los planteles.

Veinticinco (40,3 %) centros contaban en forma permanente con cirujano, traumatólogo, intensivista pediátrico y anestesiólogo. Se desempeñaban a tiempo completo profesionales bioquímicos en 59 (95,1 %) instituciones, técnicos de hemoterapia en 51 (82,2 %), terapeutas respiratorios en 14 (22,6 %), farmacéuticos en 7 (11,3 %) y trabajadores sociales en 5 (8 %). La disponibilidad de especialistas y servicios de apoyo se muestra en el *material complementario 4*.

El número de médicos se adaptaba a los

flujos de la demanda en 40 (64,5 %) servicios y el número de enfermeros, en 43 (69,3 %) SEP.

La mediana de duración de turnos laborales fue 24 horas para los médicos y 8 horas para los enfermeros. La mediana de consultas ambulatorias diarias fue 43 (RIC: 31,6-58,4) por médico de planta y 40,2 (RIC: 28,1-58,9) por enfermero. Hubo más de 65 consultas diarias por médico en 11 (17,7 %) SEP y por enfermero en 13 (21 %) servicios.

En cuanto a las actividades académicas, en 14 (22,6 %) SEP se desarrollaba un programa de formación continua (PFC) para médicos y en 22 (35,5 %) para enfermería. Cuarenta y ocho (77,4 %) SEP recibían rotaciones de médicos residentes y 10 (16,1 %) contaban con programas de formación en EP. Veintiséis (41,9 %) servicios llevaban a cabo ateneos clínicos y en 5 (8 %) se cumplía el horario establecido para docencia e investigación.

En 46 (74,2 %) nosocomios se tenía acceso a bibliotecas/información médica por internet.

Dentro de los cinco años previos a la encuesta, los planteles de 26 (41,9 %) SEP

habían presentado trabajos de investigación y los de 12 (19,3 %) habían realizado publicaciones.

Cuarenta y cuatro (71 %) SEP habían establecido cinco protocolos de atención considerados “primordiales” (reanimación cardiopulmonar, shock y sepsis, insuficiencia respiratoria, trauma y estado epiléptico). Veinte (32,2 %) hospitales contaban con un protocolo de desastres que incluía las necesidades pediátricas. La disponibilidad de protocolos o guías clínicas se muestra en el *material complementario 5*.

Los datos interrogados sobre gestión de calidad y seguridad figuran en la *Tabla 4*.

El análisis bivariado permitió observar el comportamiento de 20 variables según las características de los hospitales (*Tabla 5*).

DISCUSIÓN

El objetivo de los servicios de emergencias es recibir, clasificar, estabilizar y brindar atención médica a pacientes con cuadros agudos. Los servicios de emergencias pediátricas (SEP)

tienen características que los convierten en un entorno único; estas incluyen la variada casuística –en que se combinan pacientes con enfermedades o complicaciones agudas y potencialmente mortales con pacientes menos graves, que padecen afecciones indiferenciadas y/o problemas psicosociales agudos–, la cantidad e importancia de los servicios brindados, la alta rotación de pacientes, las diferentes vías de admisión, la presencia de familiares o cuidadores estresados y ansiosos; sumándose un rol intrasferible y protagónico en situaciones de catástrofe.

Los SEP necesitan un adecuado estado de preparación para responder a esta demanda; esto implica contar con recursos estructurales y humanos definidos mediante estándares, procesos guiados por protocolos/guías clínicas y medidos por indicadores específicos. Las mediciones basales y sucesivas guían la planificación y permiten evaluar los resultados de las intervenciones.

TABLA 4. Gestión de calidad y seguridad (n = 62)

Indicadores o herramientas de calidad y seguridad	n (%)
Comité de calidad y seguridad en el hospital	22 (35,5)
Participación de un miembro del SEP en el CCS del hospital (n = 22)*	12 (54,5)
Programa de seguridad del paciente en el SEP o en el hospital	16 (25,8)
Plan de mejora continua de calidad propio del SEP	18 (29)
Responsable de calidad dentro del plantel del SEP	6 (11,5)
Realización de sesiones de calidad por el equipo de salud en el SEP	16 (25,8)
Asignación de un médico y un enfermero referente por turno en el SEP	32 (51,6)
Monitoreo de calidad mediante indicadores de calidad	9 (14,5)
Tablero de comando de indicadores de calidad	2 (3,2)
Evaluación de competencias y habilidades médicas en EP	9 (14,5)
Evaluación de competencias y habilidades de enfermería en EP	9 (14,5)
Entrenamiento en habilidades de comunicación y trabajo en equipo	19 (30,6)
Pase de sala	55 (88,7)
Modo estructurado de traspaso de pacientes	39 (62,9)
Lista definida de materiales y fármacos de urgencia, y verificación periódica	52 (83,9)
Uso de cinta para cálculo de peso basado en la talla	26 (42)
Uso de tarjetas o planillas para cálculo y administración de fármacos	33 (53,2)
Sistema de alerta para valores anormales de laboratorio	19 (30,6)
Protocolos y guías clínicas compatibles a nivel regional	25 (40,3)
Criterios definidos para aceptar y/o rechazar derivaciones	37 (59,7)
Registro de consentimiento informado en la historia clínica	45 (72,6)
Registro de eventos adversos	21 (33,9)
Registro de reingresos a urgencias en 72 horas	35 (56,5)
Medio de comunicación de quejas o reclamos de usuarios	44 (71)
Códigos de alertas internas para emergencias (desaparición o pérdida de niños, personas violentas, incendio, explosivos, etc.)	9 (14,5)
Protocolo de mantenimiento de equipos médicos	27 (43,5)

*Respondieron 22 SEP cuyos hospitales contaban con comité de calidad y seguridad.

CCS: comité de calidad y seguridad; SEP: servicios de emergencias pediátricas; EP: emergencias pediátricas.

TABLA 5. Análisis bivariado, según características de los hospitales

Según tipo de hospital			Según financiación			Según número de consultas anuales (NCA) **				Según adscripción a universidad	
General	Pedriátrico(M-I)	Valor de p	Pública	Mista	Valor de p	NCA 1: ≤50.000	NCA 2: 50.001 a 100.000	NCA 3: >100.000	Valor de p	Universitario	No universitario
34	28	0,446	47	15	<0,0001	34	20	8	0,0003	38	24
Hospitales por categorías											
Recursos físicos											
Equipamiento del SR (27 ítems evaluados)											
19 (18,2)	20 (19,4)	0,2548	19 (18,3)	21 (19,3)	0,1724	19 (18,5)	19,5 (18,6)	21 (20,4)	0,3123	19 (18,7)	19 (18,8)
19 (55,9)	19 (67,9)	0,3354	26 (55,3)	12 (80,0)	0,0875	20 (58,8)	12 (60,0)	6 (75,0)	0,6325	23 (60,5)	15 (62,5)
Tienen equipamiento de VA completo.											
Funcionalidad											
Existencia de triaje											
18 (47,1)	18 (64,3)	0,175	24 (51,1)	10 (66,7)	0,2304	15 (44,1)	11 (55,0)	8 (100,0)	0,0169	22 (57,3)	12 (50)
26,2 (33,6)	52,5 (59,1)	0,0026	43 (47,3)	21 (37,6)	0,0703	21,3 (27,5)	62,5 (64,3)	55,7 (71,9)	<0,0001	33,0 (45,0)	41,3 (45,3)
7333,33 (8368,93)	7529,02 (11144,79)	0,2486	7200,9 (10097,9)	7682,82 (8363,26)	0,7083	7500 (9488,33)	6861,95 (9380,6)	7212,66 (12217,6)	0,6882	6568,18 (9340,37)	7559,19 (10189,88)
% de aumento de camas en pico estacional (n: 59)											
75 (164,3)	70,84 (143,4)	0,9878	75 (174)	61,3 (91,6)	0,2342	75 (157,8)	100 (153,7)	72,6 (141,2)	0,8667	75 (184)	58,3 (111,3)
% de pacientes hospitalizados											
4,1 (5,3)	4,8 (6,3)	0,1947	4,3 (6,4)	4,3 (3,6)	0,2118	4,3 (5,7)	3,8 (5,1)	5,2 (7,5)	0,4067	3,9 (5,5)	4,4 (6,2)
% de pacientes atendidos en el SR											
1,3 (3,3)	2,5 (4,4)	0,4201	2,3 (4,2)	1,3 (3,0)	0,313	2,0 (4,8)	2,3 (2,9)	0,9 (3,4)	0,7129	2,5 (4,2)	1,4 (3,6)
Recursos humanos											
Se asigna coord. médico gto coord. enfermero por turno											
17 (50)	15 (53,6)	0,175	23 (48,9)	9 (60)	0,2904	14 (41,2)	13 (65)	5 (62,5)	0,1923	23 (60,5)	9 (37,5)
N consultas por médico											
32,2 (37,2)	58,6 (60,6)	<0,0001	45 (50,6)	38 (40,6)	0,1498	32,9 (34,6)	53,2 (61,9)	68,8 (71,2)	<0,0001	44,1 (48,9)	41,3 (46,5)
N consultas por enfermero											
33,0 (38,6)	51,2 (56,3)	0,0047	59 (57,7)	37 (37,1)	0,0215	33,0 (38,2)	48,6 (54,7)	55,7 (62,2)	0,0156	45,7 (51,6)	39,7 (38,7)
Registros											
Datos informatizados											
25 (73,5)	26 (92,9)	0,0468	39 (83)	12 (80)	0,7926	26 (76,5)	18 (90,0)	7 (87,5)	0,4164	30 (78,9)	21 (87,5)
Historia clínica informatizada											
15 (44,1)	14 (50)	0,6441	20 (42,6)	9 (60)	0,2384	15 (44,1)	7 (35,0)	7 (87,5)	0,038	18 (47,4)	11 (45,8)
Actividad docente y científica											
Realizan talleres clínicos											
9 (26,5)	17 (60,7)	0,0065	16 (34,1)	10 (66,7)	0,0258	13 (38,2)	7 (35,0)	6 (75,0)	0,1238	17 (44,7)	9 (37,5)
PFC médicos											
2 (5,9)	12 (42,9)	<0,0001	11 (23,4)	3 (20)	0,7837	5 (14,7)	4 (20,0)	5 (62,5)	0,0137	10 (26,3)	4 (16,7)
PFC enfermeros											
8 (23,5)	14 (50)	0,0302	14 (29,6)	8 (53,3)	0,097	9 (26,5)	8 (40,0)	5 (62,5)	0,1398	13 (34,2)	9 (37,5)
Capacitación en triaje (n: 34)											
14 (87,5)	12 (66,7)	0,1929	21 (84,0)	5 (55,6)	0,0845	12 (80,0)	9 (81,8)	5 (62,5)	0,5637	17 (77,3)	9 (75)
Publicaron trabajos en últimos 5 años											
5 (14,7)	7 (25,0)	0,3073	5 (10,6)	7 (46,7)	0,0021	6 (17,6)	2 (10,0)	4 (50)	0,0498	9 (23,7)	3 (12,5)
Gestión de calidad											
Comité de calidad											
10 (29,4)	12 (42,9)	0,2708	14 (29,2)	8 (57,1)	0,0542	11 (32,4)	7 (35,0)	4 (50,0)	0,8428	14 (36,8)	8 (33,3)
Plan de calidad											
6 (17,6)	12 (42,9)	0,0295	13 (27,1)	5 (35,7)	0,5913	10 (23,4)	3 (15,0)	5 (62,5)	0,0437	12 (31,6)	6 (25,0)

Las variables cuantitativas se muestran como "mediana (media)"; las variables cualitativas dicotómicas se expresan como "número (%)" de hospitales que cumplieron el ítem en la categoría correspondiente.

NCA: número de consultas anuales. Las categorías NCA y NCA 2 se compararon en forma conjunta versus la categoría NCA 3.

Los relevamientos publicados sobre la preparación de los SEP en diferentes países y regiones mostraron considerables variaciones.^{16,17,19-29} En el caso de los resultados presentados sobre la situación de los SEP de Argentina, según la regulación nacional³⁰ y recomendaciones publicadas,^{6-13,31,32} existen situaciones deficitarias.

En un alto porcentaje de hospitales generales y materno-infantiles, los niños y adolescentes esperan o son tratados en sectores comunes con los adultos, y escasean las áreas para procedimientos específicos.

A pesar de que los SEP encuestados pertenecen a hospitales que cuentan con UCIP, solo 21 (33,9 %) reportaron contar con >70 % de los ítems relevados en el SR; el equipamiento para el manejo de la vía aérea^{8,9,11-13,30} resultó deficitario globalmente y en casi todas las categorías de hospitales.

En el momento de realización de esta encuesta, numerosos centros carecían de triaje de pacientes. Este sistema es fundamental para priorizar la atención de pacientes graves y para gestionar el flujo de pacientes y los recursos disponibles.^{10,11,13,32}

Estándares publicados aconsejan disponer de un consultorio cada 14-22 consultas diarias;^{10,11} el déficit en este recurso es mayor y estadísticamente significativo en hospitales infantiles y con mayor demanda (categoría NCA3).

La relación recomendada de 5000 a 10 000 consultas anuales por cama de observación¹¹ fue superada en los hospitales infantiles, públicos, no universitarios y de categoría NCA3, lo que indica escasez del recurso. La tasa de hospitalización, que expresa la capacidad de utilizar recursos hospitalarios para resolver problemas, superaba el estándar del 5 %¹⁵ en numerosos centros, sin diferencia estadísticamente significativa entre las diferentes categorías. El aumento de camas durante el pico estacional reflejaba una importante sobrecarga.³³

Al realizar el estudio, un porcentaje considerable de equipos de salud de los SEP no tenían acceso permanente a la historia clínica y no realizaban la codificación diagnóstica.

En EE. UU., el Proyecto Nacional de Preparación Pediátrica, una iniciativa nacional de mejora de la calidad de la atención pediátrica en los SE, mostró que los tres impulsores principales de la preparación pediátrica son la presencia de un médico y un enfermero referentes por turno,

la existencia de un plan de mejora de calidad y la participación en un programa de acreditación del SEP por un organismo externo.¹⁹

En el presente estudio, casi la mitad de los centros carecían de estos responsables de la atención pediátrica, sin diferencia estadísticamente significativa al analizar por categorías de instituciones.

El número diario de consultas por médico/enfermero es mayor con diferencia estadísticamente significativa en los hospitales con mayor demanda, pediátricos y materno-infantiles. El estándar máximo recomendado (65 consultas por médico/enfermero o 0,37 horas profesionales/paciente)¹¹ fue superado en numerosos sitios, lo que sugiere inadecuación de los planteles y sobrecarga laboral; esta podría verse incrementada en los SEP donde no se adapta el plantel a los flujos estacionales de la demanda. En el momento de esta encuesta, la mayoría de los hospitales establecían largas jornadas laborales para los médicos.

Se recomienda que cada SEP analice su propia “huella digital” para calcular el recurso humano necesario en función de la gravedad y los flujos de la demanda.^{11,34} Además, se deberían realizar ajustes para asegurar la supervisión del personal en formación.^{11,13}

Al realizar esta encuesta, un porcentaje considerable de SEP contaba con menos de 5 protocolos “primordiales” y simultáneamente, como fue reportado en otros países/regiones, un bajo porcentaje disponía de protocolos de desastres con inclusión de las necesidades pediátricas.^{16,17,24,26,27}

Los SEP deberían planificar sus PFC considerando las necesidades de capacitación del personal, la presencia de profesionales no especializados en pediatría y las limitaciones en el acceso a especialistas y servicios de apoyo.^{8,10,11,13} Sería conveniente mejorar el acceso a publicaciones científicas e implementar programas de formación en EP para los médicos residentes.

Los SEP son sectores vulnerables a los errores, debido a la imprevisibilidad del arribo de pacientes con enfermedades o lesiones graves que requieren tratamientos y procedimientos inmediatos, durante los cuales las indicaciones se imparten verbalmente. La carencia de programas o herramientas de calidad y seguridad^{8-11,15,35} —como el uso de formatos estructurados de transferencia de pacientes— puede contribuir al error, especialmente en condiciones de

sobrecarga y agotamiento.

El registro de pacientes que se retiran sin haber sido vistos y los reingresos dentro de las 72 horas son indicadores con alto consenso entre los expertos,^{14,15,35} pero poco utilizados en los SEP encuestados.

En una cohorte de 796 937 niños en que 705 974 (88,6 %) consultaron por problemas médicos y 90 963 (11,4 %) por lesiones, la mejor preparación de los SEP (88 a 100 puntos en el puntaje ponderado de preparación pediátrica) se asoció a una mortalidad hospitalaria 76 % menor en niños con problemas médicos (OR ajustado 0,24; IC95%: 0,17-0,34) y 60 % menor en niños lesionados (OR ajustado 0,40; IC95%: 0,26-0,60).¹⁶

En los SEP encuestados, se detectó que los planes de mejora de calidad no son frecuentes; resultados similares fueron reportados en estudios realizados en Latinoamérica, Europa y EE. UU.^{17,19,27} Al respecto, el uso de un tablero de comando que reúna los indicadores más relevantes^{8,9,14,15,33-35} es esencial para monitorizar e informar los resultados en forma ordenada, sistemática y continua. El desarrollo de un plan de calidad requiere la participación de todo el equipo de salud y el apoyo de las autoridades hospitalarias.

Se advierten en este trabajo ciertas debilidades. Por ser una encuesta, los datos son referidos y no constatados. Fue efectuado con datos de productividad del año 2019 y de recursos y equipamiento previos a la pandemia, por lo tanto, refleja aspectos estructurales y operativos que probablemente sean diferentes en la actualidad.

Sin embargo, presenta importantes fortalezas. Constituye el primer relevamiento publicado de los SEP de Argentina; la base de datos fue confeccionada con rigurosidad y fue contestada por el 94 % de los SEP invitados a participar, el porcentaje de completitud en la mayoría de los ítems fue el 100 %.

CONCLUSIÓN

Este primer reporte de la situación de los SEP de hospitales públicos de Argentina permitió conocer aspectos estructurales y operativos, e identificar, según estándares publicados, importantes oportunidades de mejora de calidad. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen a los jefes de servicios de emergencias por su participación.

A las Dras. Adriana Yock-Corrales y Laura Galvis, del Grupo de Trabajo de Organización y Calidad de SLEPE, por su participación en la revisión de la encuesta utilizada.

Al Grupo directivo de RIDEPLA, por la revisión y aportes al protocolo de estudio.

A la Dra. Alejandra Arroyo y a la Dra. Blanca Ozuna, por su colaboración en el análisis estadístico.

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10506_AO_Caceres_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Pileggi C, Raffaele G, Angelillo IF. Paediatric utilization of an emergency department in Italy. *Eur J Public Health*. 2006;16(5):565-9.
2. Rasooly I, Mullins P, Alpern E, Pines J. US Emergency Department Use by Children, 2001–2010. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(9):602-7.
3. Korotchikova I, Al Khalaf S, Sheridan E, O'Brien R, Bradley CP, Deasy C. Paediatric attendances of the emergency department in a major Irish tertiary referral centre before and after expansion of free GP care to children under 6: A retrospective observational study. *BMJ Paediatr Open*. 2021;5(1):e000862.
4. Ziemnik L, Parker N, Bufi K, Waters K, Almeda J, Stolfi A. Low-Acuity Pediatric Emergency Department Utilization. Caregiver Motivations. *Pediatr Emerg Care*. 2024;40(9):668-73.
5. World Health Organization. Quality of care. Geneva, 2024. [Consulta: 5 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/quality-of-care#tab=tab_1
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine and American College of Emergency Physicians, Pediatric Committee. Care for children in the emergency department: guidelines for preparedness. *Pediatrics*. 2001;107(4):777-81.
7. World Health Organization. Classification and minimum standards for emergency medical teams. Geneva, 2021. [Consulta: 5 de mayo de 2024] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029330>
8. Remick K, Gausche-Hill M, Joseph M, Brown K, snow S, Wright JL, et al. Pediatric Readiness in the Emergency Department. *Pediatrics*. 2018;142(5):e20182459.
9. Emergency Medical Services for children - Innovation and Improvement Center (EIIIC). Pediatric Readiness in the Emergency Department - Checklist. Austin, Texas (EEUU), 2024. [Consulta: 5 de mayo de 2024]. Disponible en: https://media.emscoimprovement.center/documents/NPRP_ED_Checklist_2024.pdf
10. Intercollegiate Committee for Standards for Children and Young People in Emergency Care Settings. Facing the Future: Standards for children in emergency care settings. Londres: Royal College of Pediatrics and Child Health; 2018. [Consulta: 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2018-06/FTFEC%20Digital%20updated%20final.pdf>
11. Luaces I, Cubells C, Benito Fernández J. Normas y

- Estándares de Acreditación para Servicios de Urgencias Pediátricas y Centros de Instrucción en Medicina de Urgencias Pediátrica. Madrid: Sociedad Española de Urgencias Pediátricas; 2019. [Consulta: 5 de mayo de 2024]. Disponible en: https://seup.org/pdf_public/gt/NORMAS_ESTANDARES_CALIDAD_SUP.pdf
12. Australasian College for Emergency Medicine. Hospital emergency Department Services for children and young persons. Policy P11. Melbourne, 2019. [Consulta: 5 de mayo de 2024]. Disponible en: https://acem.org.au/getmedia/2cf3c286-61a4-497d-9922-0a87af6ad4ed/Policy_on_Hospital_ED_Services_for_Children_and_Young_People
 13. International Federation for Emergency Medicine. Pediatric Emergency Medicine Special Interest Group. Estándares de Cuidado para Niños en el Departamento de Emergencias. Versión 3.0. Melbourne, 2022. [Consulta: 5 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.ifem.cc/estandares_de_cuidado_para_niños_en_el_departamento_de_emergencias
 14. Hung GR, Chalut D. A Consensus-Established Set of Important Indicators of Pediatric Emergency Department Performance. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(1):9-15.
 15. Grupo de Trabajo de Seguridad y Calidad. Indicadores de calidad SEUP. 2° ed. Madrid: Sociedad Española de Urgencias en Pediatría; 2018. [Consulta: 5 de mayo de 2024]. Disponible en: https://seup.org/pdf_public/gt/mejora_indicadores.pdf
 16. Newgard CD, Lin A, Malveau S, Cook JN, Smith M, Kuppermann N, et al. Emergency Department Pediatric Readiness and Short-term and Long-term Mortality Among Children Receiving Emergency Care. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2250941.
 17. Cáceres L, Boto A, Cagnasia S, Galvis L, Rino P, Yock-Corales A, et al. Estado actual de recursos y funcionamiento de servicios hospitalarios de emergencias pediátricas con gestión pública en Latinoamérica (Estudio RFSEPLA). *Rev Fac Med Hum*. 2022;22(2):232-43.
 18. Aragón Suárez D, Rivera Vizcaino A R, Cañas Ante M. Recepción, acogida y clasificación de pacientes. Cádiz: Congreso SEEUE; 2024. [Consulta: 26 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://enfermeriadeurgencias.com/wp-content/uploads/2024/08/rac.pdf>
 19. Remick, KE, Hewes HA, Ely M, Schmuhl P, Crady R, Cook LJ, et al. National Assessment of Pediatric Readiness of US Emergency Departments during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2023;6(7):e2321707.
 20. Sánchez Etxaniz J, Luaces I, Cubells C, Benito Fernández J, Grupo de Trabajo de Mejora de la Calidad de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas. Cumplimiento de los requisitos de los servicios de urgencias de España: encuesta de autoevaluación. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(2):115-23.
 21. Miró O, Escalada X, Gené E, Boqué C, Jiménez Fábrega FX, Netto C, et al. Estudio SUHCAT (1): mapa físico de los servicios de urgencias hospitalarios de Cataluña. *Emergencias*. 2014;26:19-34.
 22. Miró O, Escalada X, Boqué C, Gené E, Jiménez Fábrega FX, Netto C, et al. Estudio SUHCAT (2): mapa funcional de los servicios de urgencias hospitalarios de Cataluña. *Emergencias*. 2014;26:35-46.
 23. Royal College of Pediatrics and Child Health. Facing the Future: Standards for children and young people in emergency care settings - audit findings. Londres, 2022. [Consulta: 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/generated-pdf/document/Facing-the-Future%253A-Standards-for-children-and-young-people-in-emergency-care-settings---audit-findings.pdf>
 24. Remick K, Gaines B, Ely M, Richards R, Fendya D, Edgerton EA. Pediatric emergency department readiness among US trauma hospitals. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;86(5):803-9.
 25. Newgard CD, Lin A, Olson LM, Cook JN, Gausche-Hill M, Kuppermann N, et al. Pediatric Readiness Study Group. Evaluation of Emergency Department Pediatric Readiness and Outcomes among US Trauma Centers. *JAMA Pediatr*. 2021;175(9):947-56.
 26. Alhajaj FS, Aldamigh AS. Assessment of readiness of academic emergency departments in the central region of Saudi Arabia to receive a sick child. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11(3):4-8.
 27. Mintegi S, Maconochie IK, Waisman Y, Titomanlio L, Benito J, Laribi A, et al. Pediatric Preparedness of European Emergency Departments: A Multicenter International Survey. *Pediatr Emerg Care*. 2021;37(12):e1150-3.
 28. Bressan S, Buonsenso D, Farrugia R, Parri N, Oostenbrink R, Titomanlio L, et al. Preparedness and Response to Pediatric COVID-19 in European Emergency Departments: A Survey of the REPEM and PERUKI Networks. *Ann Emerg Med*. 2020;76(6):788-800.
 29. Ang PH, Chong SH, Ong YK, Pek JH. Pediatric Preparedness of the Emergency Departments. *Pediatr Emerg Care*. 2020;36(12):602-5.
 30. Resolución N° 02/15. Requisitos de Buenas Prácticas. Organización y Funcionamiento de Servicios de Urgencia y Emergencia. Boletín Nacional de la República Argentina, Buenos Aires, 7 de agosto de 2015. [Consulta: 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-2211-2015-256476/texto>
 31. NHS England. Health Building Note 15-01: Accident & emergency departments Planning and design guidance. Londres, 2013. [Consulta: 5 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/05/15_01final3_v3.pdf
 32. Míguez Navarro MC, Guerrero Márquez G, Fernández Landaluce A. Requisitos imprescindibles de un triaje pediátrico. Madrid: Sociedad Española de Urgencias Pediátricas; 2023. [Consulta: 5 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://seup.org/wp-content/uploads/2024/01/REQUISITOS-MINIMO-TRIAJE-oct23.pdf>
 33. Boyle A, Atkinson P, Basaure Verdejo C, Chan E, Clouston R, Gilligan P, et al. Validation of the short form of the International Crowding Measure in Emergency Departments: an international study. *Eur J Emerg Med*. 2019;26(6):405-11.
 34. Morilla L, Cardozo N, Pavlich V. Aplicación de un cuadro de mando asistencial en un departamento de Emergencias Pediátricas. *Pediatr (Asunción)*. 2015;42(2):108-14.
 35. Borland M, Shepherd M. Quality in paediatric emergency medicine: Measurement and reporting. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(2):131-6.

Current situation of pediatric emergency departments in Argentine public hospitals

Liliana Cáceres¹ , Anabella Boto¹, Sandra Cagnasia², Manuel Clavijo³ , Carlos Luaces⁴ , Otto Maliarchuk⁵, Bárbara Moustén⁶, César Santos⁷ , Julieta Vilar⁸, Pedro Rino¹ 

ABSTRACT

Introduction. The quality improvement cycle in health care requires surveys and measurements. This study, based on data from a Latin American collaborative research project, aimed to describe the situation of pediatric emergency departments (PEDs) in Argentina and identify opportunities for improvement.

Methods. Retrospective descriptive study. Data from 2019 were collected in PEDs of public hospitals with pediatric intensive care units (PICU). Continuous variables are presented as median and range, categorical variables as percentages, and productivity/resource ratios as ratios. Bivariate analysis was performed.

Results. Out of 66 services, 62 (94%) participated. There was a deficit of isolation and specific pediatric care sectors; 21 (33.9%) PEDs had >70% of the equipment evaluated for the treatment of critical patients. Triage was performed in 34 (54.8%) PEDs. The median number of annual visits/observation beds was 7333 (IQR: 4,998-13,377); the median number of daily visits/consulting rooms was 37.6 (IQR 20.6-60.3). The number of beds increased by 75% at the seasonal peak. The median daily visits were 43/physician and 40.2/nurse. In 32 (51.6%) PEDs, there was 1 physician and 1 referring nurse per shift. Data were electronically recorded in 51 (82.2%) PEDs. Five critical care protocols were used in 44 (71%) PEDs, and 18 (29%) had a quality improvement plan. Five (8%) PEDs followed defined schedules for academic activities.

Conclusion. This survey allowed us to know the situation of SEPs in Argentina's public hospitals and to identify opportunities for improvement..

Keywords: surveys and questionnaires; quality of health care; pediatric emergency medicine; public hospitals; health resources.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10506.eng>

To cite: Cáceres L, Boto A, Cagnasia S, Clavijo M, Luaces C, Maliarchuk O, et al. Current situation of pediatric emergency departments in Argentine public hospitals. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410506.

¹ Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina; ² Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario, Argentina; ³ Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina; ⁴ Hospital San Juan de Dios, Barcelona, Spain; ⁵ Hospital Provincial Dr. Castro Rendón Provincial Hospital, Neuquén, Argentina; ⁶ Hospital Municipal Materno Infantil de San Isidro, San Isidro, Argentina; ⁷ Hospital Fermín Salaberry, Victoria, Argentina; ⁸ Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán, Argentina.

Correspondence to Liliana Cáceres: lcaceres.sae@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-22-2024

Accepted: 11-20-2024



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 increasing demand for pediatric emergency departments (PEDs) in recent years¹⁻⁴ has generated the need to adapt to provide quality care, which implies better outcomes delivered in an “effective, safe, people-centered, timely, equitable, integrated and efficient” manner.⁵

In 2001, the American Academy of Pediatrics and the American College of Emergency Physicians published a joint statement on emergency department (ED) preparedness.⁶ The World Health Organization, the International Federation for Emergency Medicine, scientific societies, and government agencies in several countries have also issued standards or recommendations for pediatric emergency care (PEC).⁶⁻¹³ In addition, indicators of quality of PEC have been published,^{14,15} which allow for the measurement of adequacy of structural and human resources, compliance with processes, and care outcomes.

When applying the quality improvement cycle “plan-do-check-act,” it is essential to carry out measurements and surveys that allow us to know the reality, needs, and gaps in quality of care, considering that better preparedness of PEDs is associated with lower short- and long-term mortality in ill and injured pediatric patients.¹⁶

In Latin America, the first survey of general resources and operation of public PEDs was published in 2022.¹⁷ The present study was prepared based on the data extracted from that research and aims to describe the PEDs of public hospitals in Argentina and identify opportunities for improvement.

METHODS

The study design was descriptive, retrospective, and multicenter. We used a survey prepared according to recommendations and quality standards published by national and international organizations,⁷⁻¹⁵ with eight sections: institutional information, productivity, and functionality; facilities and equipment; records and online resources; human resources; capacity for consultation with specialists; teaching and research activity; PEC protocols and quality and safety management (*Supplementary Material 1*).

In the original work, 28 site collaborators from 17 Latin American countries created, by consulting official web pages, a database of PED heads/managers who were asked to answer the survey, which was sent weekly using the REDcap program (Research Electronic Data Capture:

<https://www.project-redcap.org>).

The study protocol was approved by the Review and Research Ethics Committee of the Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan (HPG), the Organization and Quality Working Group of the Latin American Society of Pediatric Emergency Medicine and the Latin American Pediatric Emergency Medicine Research and Development Network. The HPG acted as the study's coordinating center, and each participating institution signed an inter-institutional confidentiality agreement (ICA).

Publicly funded hospitals with pediatric intensive care units (PICU) were included in the study.

Centers that did not sign the ICA were excluded. Data were requested for 2019 and received between December 1st, 2019 and December 8th, 2020.

Statistical analysis

The normality of the distribution of quantitative data was evaluated using the Shapiro-Wilk test; normally distributed variables are reported as mean and standard deviation and non-normally distributed variables as median and interquartile ranges. Categorical variables are reported as numbers and percentages and the relationship between care productivity data and resources as a ratio. The chi-square test of independence was used to compare groups; the significance level used was 0.05. Statistical evaluation was performed using REDcap and InfoStat version 2020. (Universidad Nacional de Córdoba, Argentina: <http://www.infostat.com.ar>).

RESULTS

Sixty-six PEDs were invited to participate, and 62 (94%) PEDs submitted the ICA and were included.

Supplementary Material 2 presents the list of participating hospitals. *Table 1* describes the characteristics of the surveyed hospitals, *Table 2* describes the facilities, and *Figure 1* shows the resources reported in the resuscitation area. *Supplementary Material 3* shows the list of the airway equipment considered complete.

Laboratory tests and simple radiology were permanently available in all hospitals, computed tomography in 55 (88.7%), nuclear magnetic resonance imaging in 14 (22.6%), and pharmacy service in 28 (45.1%) hospitals.

PED functionality and productivity data are presented in *Table 3*.

TABLE 1. General characteristics of the surveyed hospitals (n = 62)

Category	n	%
Hospitals by number of annual visits in the PED		
≤20,000	8	12.9
20,001 to 50,000	26	41.9
50,001 to 100,000	20	32.3
>100,000	8	12.9
Hospitals by population assisted		
Pediatric	20	32.3
Maternal-child	8	12.9
General	34	54.8
Hospitals by funding		
Exclusively public	47	75.8
Public and private	15	24.2
Hospitals by university affiliation		
Affiliated	38	61.3
Not affiliated	24	38.7
Hospitals according to medical residency program (MRP)		
They have MRP	49	79
No MRP	13	21
Age limit for patients (years)		
12 or 13	3	4.9
14 or 15	49	79
16, 17 or 18	10	16.1

n: number.

TABLE 2. Description of facilities (n = 62)

Facilities (n of PEDs reporting data)	n (%)
Entrance and reception areas	
Independent ambulance entrance	53 (85.5)
Security post at external access	55 (88.7)
WR differentiated according to the priority of care	11 (17.7)
Separate WR for children and adults (n = 42) *	24 (57.1)
Care areas	
Inhalation therapy room	29 (46.8)
Oral rehydration room	17 (27.4)
Room for procedures with sedation and analgesia	16 (25.8)
Room for minor procedures and healing	43 (69.4)
Pediatric OA (with stable supply of beds)	59 (95.2)
Pediatric OA separated from adult OA (n = 42) *	35 (83.3)
Pediatric RA separated from adult RA (n = 42) *	26 (61.9)
Isolation rooms with their own bathrooms	22 (35.5)
Private area for interviews	17 (27.4)
Other areas	
Clean area to prepare medication	55 (88.7)
Area for contaminated waste and disposables	54 (87)
Classroom available in PED or hospital	59 (95.1)

OA: observation area; RA: resuscitation area; WR: waiting room.

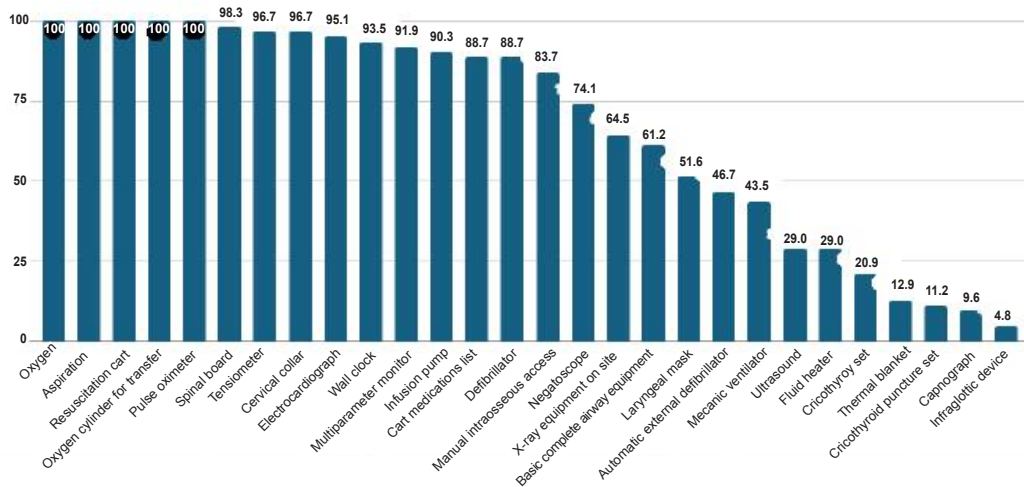
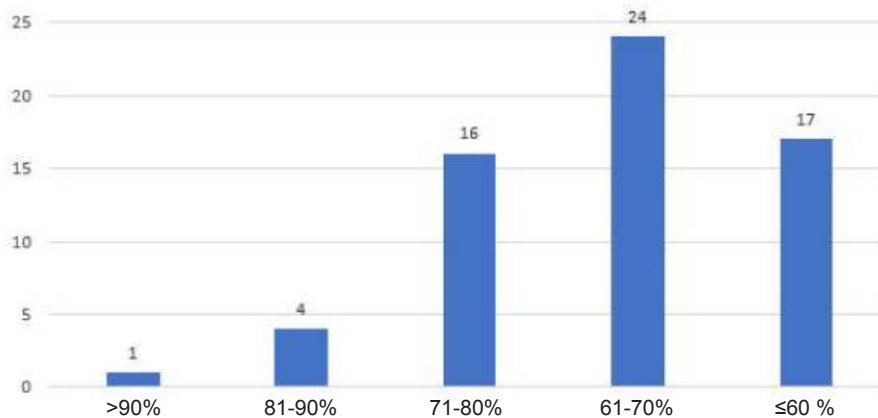
*When evaluating visual and acoustic separation of children and adults in WR, OA and RA, only the 42 general and maternal-child hospitals were considered.

#Three general hospitals lacked pediatric beds in OA.

Triage was performed by nurses in 30 (88.2%) hospitals and by physicians in 7 (20.5%); 17 (50%) had a triage manager. Training in triage

was provided in 26 (76.5%) services.

Forty-one (66.4%) PEDs reported participating in the hospital evacuation plan, 39 (66.1%)

FIGURE 1. Resources available in the resuscitation area**1a. Percentage of PEDs that have each item available****1b. Number of PEDs according to the percentage of items available**

PEDs: pediatric emergency departments.

Note: The oxygen supply and suction system are centralized in 60 (96.8%) PEDs. The airway equipment considered complete is listed in Supplementary Material 3.

departments in the in-hospital rapid response team, and 26 (41.9%) in the regional inter-hospital transport system.

Regarding records, the clinical history was permanently available at 39 (62.9%) hospitals. Personal data were electronically recorded in 51 (82.2%) hospitals, and medical records in 29 (46.8%). A patient discharge form was used in 51 (82.2%) PEDs, and in 29 (46.8%) referral requests were recorded. At 43 (69.3%) units, diagnostic coding was performed, by medical personnel in 22 (35.5%) and by administrative personnel in 21 (33.8%) PEDs.

The following resources were online: images in 36 (58%) PEDs, hospital protocols and guidelines in 19 (30.6%), model templates for frequent

diseases in 11 (17.7%), drug prescription alert systems in 7 (11.3%), and electronic tracking of patients in 16 (25.8%) PEDs.

Regarding human resources, 34 (54.8%) hospitals had designated a medical coordinator and 39 (62.9%) had a nurse coordinator.

Pediatricians accounted for 78% of the overall medical staff of PEDs; 44.6% were certified in Pediatric Emergency Medicine (PEM) or had experience ≥ 5 years and training in the specialty. Family physicians, general practitioners, and clinicians constituted 7.8% of the staff, and general emergency physicians constituted 11.7%.

Twenty-five (40.3%) centers had permanent surgeons, traumatologists, pediatric intensivists, and anesthesiologists. There were full-

TABLE 3. Functionality of the infrastructure and productivity

Item (n of PEDs reporting data) (IQR)	n (%)	Median
Triage		
Triage (n = 62)	34 (54,8)	
Triage 24 hours/365 days (n = 34)	23 (67,6)	
Electronically registered triage (n = 34)	24 (70,6)	
Triage systems (n = 34)		
Andorran Triage System (MAT)	12 (35,3)	
Canadian Pediatric Triage and Acuity Scale	9 (26,5)	
Manchester Triage System	6 (17,6)	
Reception and classification*	2 (5,9)	
In-house systems	3 (8,8)	
Not specified	2 (5,9)	
Care productivity		
Daily visits per office (n = 62)		37.6 (20.6-60.3)
Annual visits per OA bed (n = 59)		7,333 (4,998-13,377)
Percentage increase in beds in seasonal peak (n = 59)	-	75% (31%-200%)
Percentage of patients assisted in RA (n = 44)	-	1.8% (0.5%-5.8%)
Percentage of patients who leave without being seen (n = 15)**	-	2.75% (0.26%-4.8%)
Duration of care		
Outpatient care time (n = 14)	-	2 hours (1.25-3.75)
OA length of stay in the OA (n = 42)	-	8 hours (6-16.5)
RA length of stay in the RA (n = 36)	-	2 hours (1-2.4)
Hospital admission		
Percentage of admitted patients (n = 55)	-	4.3% (2.3%-6.8%)

OA: Observation Area; RA: Resuscitation Area; n: number; IQR: interquartile range.

* Reception and classification (RAC system).¹⁸

**Fifteen PEDs (24%) reported reliable records of patients who have not been seen.

time biochemists in 59 (95.1%) institutions, hemotherapy technicians in 51 (82.2%), respiratory therapists in 14 (22.6%), pharmacists in 7 (11.3%), and social workers in 5 (8%). The availability of specialists and support services is shown in *Supplementary Material 4*.

The number of physicians was adapted to the demand flows in 40 (64.5%) departments and the number of nurses in 43 (69.3%) PEDs.

The median duration of work shifts was 24 hours for physicians and 8 hours for nurses. The median number of daily visits was 43 (IQR: 31.6-58.4) per staff physician and 40.2 (IQR: 28.1-58.9) per nurse. There were more than 65 daily consultations per physician in 11 (17.7%) PEDs and per nurse in 13 (21%) departments.

In terms of academic activities, 14 (22.6%) PEDs were developing a continuing education program (CEP) for physicians and 22 (35.5%) for nursing. Forty-eight (77.4%) PEDs received rotations of resident physicians, and 10 (16.1%) had PEM training programs. Twenty-six (41.9%)

departments carried out grand rounds, and 5 (8%) complied with the established schedule for teaching and research.

In 46 (74.2%) hospitals, there was access to medical libraries/information via the Internet.

Within the five years before the survey, 26 (41.9%) PED teams had submitted research papers, and 12 (19.3%) had published their results.

Forty-four (71%) PEDs had established five care protocols considered "primary" (cardiopulmonary resuscitation, shock and sepsis, respiratory failure, trauma, and status epilepticus). Twenty (32.2%) hospitals had a disaster protocol that included pediatric needs. The availability of clinical protocols or guidelines is shown in *Supplementary Material 5*.

The data on quality and safety issues are shown in *Table 4*.

Bivariate analysis shows the behavior of 20 variables according to hospital characteristics (*Table 5*).

DISCUSSION

The purpose of EDs is to receive, triage, stabilize, and provide medical care to patients with acute conditions. PEDs have characteristics that make them a unique environment; these include the varied case-mix—combining patients with acute and life-threatening diseases or complications with less severe patients suffering from undifferentiated conditions and/or acute psychosocial problems—, the number and importance of the services provided, the high turnover of patients, the different admission routes, the presence of stressed and anxious family members or caregivers; adding a non-transferable and leading role in disaster situations.

PEDs need to be adequately prepared to respond to this demand; this implies having structural and human resources defined by standards, processes guided by clinical protocols/guidelines, and measured by specific indicators. Baseline and successive measurements guide

planning and allow to evaluate the results of interventions.

The surveys about PED preparedness have shown considerable variations in different countries and regions.^{16,17,19-29} Regarding the results presented on PEDs in Argentina, there are deficiencies according to national regulations and published recommendations.

In a high percentage of general and maternity hospitals, children and adolescents wait or are treated in common areas with adults, and there are few areas for specific procedures.

Even though the surveyed PEDs belong to hospitals with PICUs, only 21 (33.9%) reported having >70% of the items assessed in the resuscitation area; airway equipment^{8,9,11-13,30} was deficient overall and in almost all hospital categories.

Many centers did not have patient triage at the time of this survey. This system is essential for prioritizing critically ill patients' care and managing patient flow and available resources.^{10,11,13,32}

TABLE 4. Quality and safety management (n = 62)

Quality and safety indicators or tools	n (%)
Hospital quality and safety committee	22 (35.5)
Participation of PED staff in the hospital's QSC (n = 22)*	12 (54.5)
Patient safety program run by the PED or by the hospital	16 (25.8)
PED continuous quality improvement plan	18 (29)
Quality manager in the PED team	6 (11.5)
Quality sessions conducted in the PED	16 (25.8)
Assignment of a nurse-physician dyad per shift to oversee multiple aspects of PEC	32 (51.6)
Quality monitoring through quality indicators	9 (14.5)
Quality indicator dashboard	2 (3.2)
Evaluation of medical skills and competencies in PEC	9 (14.5)
Evaluation of nursing skills and competencies in PEC	9 (14.5)
Training in communication skills and teamwork	19 (30.6)
Daily rounds	55 (88.7)
Use of a standardized hand-off tool	39 (62.9)
Defined list of emergency supplies and drugs with regular checks	52 (83.9)
Use of tape for length-based weight calculation	26 (42)
Use of cards/handbooks to calculate and administer drugs	33 (53.2)
Alert system for abnormal laboratory results	19 (30.6)
Protocols and clinical guidelines consistent with regional standards	25 (40.3)
Defined criteria for accepting and/or rejecting referrals	37 (59.7)
Informed consent documented in the medical record	45 (72.6)
Record of adverse events	21 (33.9)
Record of readmissions within 72 hours	35 (56.5)
Means for families to communicate complaints or claims	44 (71)
Alert codes for emergencies (loss of children, violent people, fire, explosives, etc.)	9 (14.5)
Medical equipment maintenance protocol	27 (43.5)

* Respondents were 22 PEDs whose hospitals had a quality and safety committee.

QSC: quality and safety committee; PEDs: pediatric emergency departments; PEC: Pediatric Emergency Care.

TABLE 5. Bivariate analysis (n: 62 - except when specified)

	Per population assisted			Per funding		Per number of annual visits (NAV)				Per affiliation with a university					
	General	Pediatric/ Maternal-Child	p-value	Public	Public and private	p-value	NAV1: ≤50,000		NAV2: 50,001- 100,000		NAV3: >100,000		p-value	Not affiliated	p-value
Distribution of hospitals by listed category	34	28	0.446	47	15	<0.0001	34	20	8	0.0003	38	24	0.0754		
Equipment															
Equipment of the RA (28 items evaluated)	19 (18.2)	20 (19.4)	0.2548	19 (18.9)	21 (19.9)	0.1724	19 (18.5)	19.5 (18.6)	21 (20.4)	0.3123	19 (18.7)	19 (18.8)	0.9826		
Complete airway equipment	19 (55.9)	19 (67.9)	0.3354	26 (55.3)	12 (80.0)	0.0875	20 (58.8)	12 (60.0)	6 (75.0)	0.6925	23 (60.5)	15 (62.5)	0.8765		
Functionality															
Triage	16 (47.1)	18 (64.3)	0.175	24 (51.1)	10 (66.7)	0.2904	15 (44.1)	11 (55.0)	8 (100.0)	0.0169	22 (57.9)	12 (50)	0.5429		
Daily visits per office	26.2 (33.6)	52.5 (59.1)	0.0026	43 (47.3)	21 (37.6)	0.0703	21.3 (27.5)	62.5 (64.3)	55.7 (71.9)	<0.0001	33.0 (45.0)	41.3 (45.3)	0.7726		
Annual visits per observation bed (n: 59)	7,333.33 (8,368.93)	7,529.02 (11,144.79)	0.2486	7,200.9 (10,097.9)	7,682.32 (8,363.26)	0.7083	7,500 (9,488.33)	6,861.95 (8,980.6)	7,212.66 (12,217.6)	0.6882	6,568.13 (9,340.97)	7,558.19 (10,189.88)	0.6883		
% increase in beds in seasonal peak (n:59)	75 (164.3)	70.84 (143.4)	0.9878	75 (174)	61.3 (91.6)	0.2342	75 (157.8)	100 (153.7)	72.6 (141.2)	0.8567	75 (184)	58.3 (111.3)	0.3368		
% of admitted patients	4.1 (5.3)	4.8 (6.3)	0.1947	4.3 (6.4)	4.3 (3.6)	0.2118	4.3 (5.7)	3.8 (5.1)	5.2 (7.5)	0.4067	3.9 (5.5)	4.4 (6.2)	0.2826		
% of patients assisted in the RA	1.3 (3.3)	2.5 (4.4)	0.4201	2.3 (4.2)	1.3 (3.0)	0.3113	2.0 (4.8)	2.3 (2.9)	0.9 (3.4)	0.7129	2.5 (4.2)	1.4 (3.6)	0.8588		
Human resources															
Physician and/or nurse coordinator assigned per shift	17 (50)	15 (53.6)	0.175	23 (48.9)	9 (60)	0.2904	14 (41.2)	13 (65)	5 (62.5)	0.1923	23 (60.5)	9 (37.5)	0.0772		
Daily visits per physician	32.2 (37.2)	58.6 (60.6)	<0.0001	45 (50.6)	38 (40.6)	0.1498	32.9 (34.6)	53.2 (61.9)	68.8 (71.2)	<0.0001	44.1 (48.9)	41.3 (45.5)	0.5255		
Daily visits per nurse	33.0 (38.6)	51.2 (56.3)	0.0047	59 (57.7)	37 (37.1)	0.0215	33.0 (38.2)	48.6 (54.7)	55.7 (62.2)	0.0156	45.7 (51.6)	39.7 (38.7)	0.1653		
Records															
Electronic general records	25 (73.5)	26 (92.9)	0.0468	39 (83)	12 (80)	0.7926	26 (76.5)	18 (90.0)	7 (87.5)	0.4164	30 (78.9)	21 (87.5)	0.3079		
Electronic medical records	15 (44.1)	14 (50)	0.6441	20 (42.6)	9 (60)	0.2384	15 (44.1)	7 (35.0)	7 (87.5)	0.038	18 (47.4)	11 (45.8)	0.9061		
Teaching and scientific activity															
Grand rounds	9 (26.5)	17 (60.7)	0.0065	16 (34.1)	10 (66.7)	0.0258	13 (38.2)	7 (35.0)	6 (75.0)	0.1238	17 (44.7)	9 (37.5)	0.5738		
CEP for physicians	2 (5.9)	12 (42.9)	<0.0001	11 (23.4)	3 (20)	0.7837	5 (14.7)	4 (20.0)	5 (62.5)	0.0137	10 (26.3)	4 (16.7)	0.5354		
CEP for nurses	8 (23.5)	14 (50)	0.0302	14 (29.8)	8 (53.3)	0.097	9 (26.5)	8 (40.0)	5 (62.5)	0.1398	13 (34.2)	9 (37.5)	0.792		
Training in triage (n:34)	14 (87.5)	12 (66.7)	0.1529	21 (84.0)	5 (55.6)	0.0845	12 (80.0)	9 (81.8)	5 (62.5)	0.5637	17 (77.3)	9 (75)	0.8813		
Published papers in the last 5 years	5 (14.7)	7 (25.0)	0.3073	5 (10.6)	7 (46.7)	0.0021	6 (17.6)	2 (10.0)	4 (50)	0.0498	9 (23.7)	3 (12.5)	0.3391		
Quality of care															
QI Committee	10 (29.4)	12 (42.9)	0.2708	14 (29.2)	8 (57.1)	0.0542	11 (32.4)	7 (35.0)	4 (50.0)	0.6428	14 (36.8)	8 (33.3)	0.7785		
QI plan	6 (17.6)	12 (42.9)	0.0295	13 (27.1)	5 (35.7)	0.5313	10 (29.4)	3 (15.0)	5 (62.5)	0.0437	12 (31.6)	6 (25.0)	0.5783		

Quantitative variables are shown as median (mean); dichotomous qualitative variables are expressed as number (%) of hospitals that met the item in the corresponding category.
NAV: number of annual visits. The categories NAV1 and NAV2 were compared as a whole to the NAV3 category.
RA: resuscitation area. CEP: continuing education program. QI: Quality Improvement.

Published standards advise having an office every 14-22 daily visits;^{10,11} the deficit in this resource is greater and statistically significant in children's hospitals and in those with higher demand (number of anual visits 3 -NAV3-category)

The recommended ratio of 5000 to 10,000 visits per year per observation bed¹¹ was surpassed in public, non-university, NAV3 category, and children's hospitals, indicating lack of resources. The admission rate, which expresses the ability to use hospital resources to solve problems, exceeded the standard of 5%¹⁵ in many centers, with no statistically significant difference between the different categories. The increase in beds during the seasonal peak reflected a significant overload.³³

At the time of the study, many PED teams did not have permanent access to medical records and did not perform diagnostic coding.

In the United States, the National Pediatric Readiness Project, a national initiative to improve the quality of PEC in EDs, showed that the top three drivers of pediatric readiness are the presence of PEC coordinators (physician and nurse), the existence of a quality improvement plan and the participation in a PED accreditation program by an external agency.¹⁹

In the present study, almost half of the centers lacked these PEC coordinators, with no statistically significant difference when analyzing by institution category.

The number of daily visits per physician/nurse is statistically significantly higher in the hospitals with the highest demand, and in pediatric and maternal-child hospitals. The recommended maximum standard (65 daily visits per physician/nurse or 0.37 professional hours/patient)¹¹ was exceeded in many departments, suggesting inadequate staffing and work overload, which could be increased in PEDs where staffing is not adapted to seasonal demand flows. At the time of this survey, most hospitals established long shifts for physicians.

It is recommended that each PED analyze its own "digital footprint" to calculate the human resources based on severity and demand flows.^{11,34} In addition, adjustments should be made to ensure supervision of trainees.^{11,13}

At the time of this survey, a significant percentage of PEDs had less than five "primary" protocols, and simultaneously, as reported in other regions and countries, a low percentage had disaster protocols that include pediatric

needs.^{16,17,24,26,27}

PEDs should plan their CEPs based on the staff training needs, the presence of professionals not specialized in pediatrics, and the limited access to specialists and support services.^{8,10,11,13} Improving access to scientific publications and implementing training programs on PEM for resident physicians would be convenient.

PEDs are vulnerable to errors due to the unpredictable arrival of patients with serious diseases or injuries that require immediate treatments and procedures, during which indications are given verbally. The lack of quality and safety programs or tools^{8-11,15,35}—such as standardized handoff tools— may contribute to error, especially under conditions of overload and exhaustion.

The percentage of patients who leave without being seen and the readmissions within 72 hours are indicators with high consensus among experts,^{14,15,35} but rarely used in the surveyed PEDs.

In a cohort of 796,937 children in which 705,974 (88.6%) consulted for medical problems and 90,963 (11.4%) for injuries, better PED preparedness (88 to 100 points on the weighted Pediatric Readiness Score) was associated with 76% lower hospital mortality in children with medical problems (adjusted OR: 0.24; 95%CI: 0.17-0.34) and 60% lower mortality among injured children (adjusted OR: 0.40; 95%CI: 0.26- 0.60).¹⁶

The quality improvement plans are not frequent in the PEDs surveyed; similar results were reported in Latin America, Europe and in the USA.^{17,19,27} In this regard, using a dashboard that gathers the most relevant indicators^{8,9,14,15,33-35} is essential to monitor and report results in an orderly, systematic, and continuous manner. Developing a quality improvement plan requires the participation of the entire healthcare team and the support of hospital authorities.

This study has several limitations. Because it is a survey, the data are referenced and not ascertained. It was carried out with data on productivity in 2019 and on resources and equipment before the pandemic; therefore, it may reflect structural and operational aspects that are different nowadays.

However, it presents crucial strengths. It is the first published survey of PEDs in Argentina; the database was rigorously prepared and answered by 94% of the PEDs invited to participate; the completeness percentage in most items was 100%.

CONCLUSION

This first report about PEDs in Argentine public hospitals provides insight into structural and operational aspects and identifies, according to published standards, essential opportunities for quality improvement. ■

Acknowledgments

The authors would like to thank the Chairs of the PEDs for their participation, Dr. Adriana Yock-Corrales and Dr. Laura Galvis of the Organization and Quality Working Group of SLEPE for reviewing the survey, the RIDEPLA Steering Group for reviewing the study protocol, and Dr. Alejandra Arroyo and Dr. Blanca Ozuna for collaborating on the statistical analysis.

The supplementary material accompanying this article is presented as submitted by the authors. It is available from: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/filesarg/2025/10506_AO_Caceres_Anexo.pdf

REFERENCES

- Pileggi C, Raffaele G, Angelillo IF. Paediatric utilization of an emergency department in Italy. *Eur J Public Health*. 2006;16(5):565-9.
- Rasooly I, Mullins P, Alpern E, Pines J. US Emergency Department Use by Children, 2001–2010. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(9):602-7.
- Korotchikova I, Al Khalaf S, Sheridan E, O'Brien R, Bradley CP, Deasy C. Paediatric attendances of the emergency department in a major Irish tertiary referral center before and after expansion of free GP care to children under 6: A retrospective observational study. *BMJ Paediatr Open*. 2021;5(1):e000862.
- Ziemnik L, Parker N, Bufi K, Waters K, Almeda J, Stolfi A. Low-Acuity Pediatric Emergency Department Utilization. Caregiver Motivations. *Pediatr Emerg Care*. 2024;40(9):668-73.
- World Health Organization. Quality of care. Geneva, 2024. [Accessed on May 5, 2024]. Available from: https://www.who.int/health-topics/quality-of-care#tab=tab_1
- American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine and American College of Emergency Physicians, Pediatric Committee. Care for children in the emergency department: guidelines for preparedness. *Pediatrics*. 2001;107(4):777-81.
- World Health Organization. Classification and minimum standards for emergency medical teams. Geneva, 2021. [Accessed on May 5, 2024]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029330>
- Remick K, Gausche-Hill M, Joseph M, Brown K, snow S, Wright JL, et al. Pediatric Readiness in the Emergency Department. *Pediatrics*. 2018;142(5):e20182459.
- Emergency Medical Services for children - Innovation and Improvement Center (EIIC). Pediatric Readiness in the Emergency Department - Checklist. Austin, Texas (USA), 2024. [Accessed on: May 5, 2024]. Available at: https://media.emscoimprovement.center/documents/ NPRP_ED_Checklist_2024.pdf
- Intercollegiate Committee for Standards for Children and Young People in Emergency Care Settings. Facing the Future: Standards for children in emergency care settings. Londres: Royal College of Pediatrics and Child Health; 2018. [Accessed on: May 5, 2024]. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2018-06/FTFEC%20Digital%20updated%20final.pdf>
- Luaces I, Cubells C, Benito Fernández J. Normas y Estándares de Acreditación para Servicios de Urgencias Pediátricas y Centros de Instrucción en Medicina de Urgencias Pediátrica. Madrid: Sociedad Española de Urgencias Pediátricas; 2019. [Accessed on: May 5, 2024]. Available at: https://seup.org/pdf_public/gt/NORMAS_ESTANDARES_CALIDAD_SUP.pdf
- Australasian College for Emergency Medicine. Hospital emergency Department Services for children and young persons. Policy P11. Melbourne, 2019. [Accessed on: May 5, 2024]. Available at: https://acem.org.au/getmedia/2cf3c286-61a4-497d-9922-0a87af6ad4ed/Policy_on_Hospital_ED_Services_for_Children_and_Young_People
- International Federation for Emergency Medicine. Pediatric Emergency Medicine Special Interest Group. Estándares de Cuidado para Niños en el Departamento de Emergencias. Versión 3.0. Melbourne, 2022. [Accessed on: May 5, 2024]. Available at: https://www.ifem.cc/estandares_de_cuidado_para_ni_os_en_el_departamento_de_emergencias
- Hung GR, Chalut D. A Consensus-Established Set of Important Indicators of Pediatric Emergency Department Performance. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(1):9-15.
- Grupo de Trabajo de Seguridad y Calidad. Indicadores de calidad SEUP. 2° ed. Madrid: Sociedad Española de Urgencias en Pediatría; 2018. [Accessed on: May 5, 2024]. Available at: https://seup.org/pdf_public/gt/mejora_indicadores.pdf
- Newgard CD, Lin A, Malveau S, Cook JN, Smith M, Kuppermann N, et al. Emergency Department Pediatric Readiness and Short-term and Long-term Mortality Among Children Receiving Emergency Care. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2250941.
- Cáceres L, Boto A, Cagnasia S, Galvis L, Rino P, Yock-Corrales A, et al. Estado actual de recursos y funcionamiento de servicios hospitalarios de emergencias pediátricas con gestión pública en Latinoamérica (Estudio RFSEPLA). *Rev Fac Med Hum*. 2022;22(2):232-43.
- Aragón Suárez D, Rivera Vizcaino A R, Cañas Ante M. Recepción, acogida y clasificación de pacientes. Cádiz: Congreso SEEUE; 2024. [Accessed on: November 26, 2024]. Available at: <https://enfermeriadeurgencias.com/wp-content/uploads/2024/08/rac.pdf>
- Remick, KE, Hewes HA, Ely M, Schmuhi P, Crady R, Cook LJ, et al. National Assessment of Pediatric Readiness of US Emergency Departments during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2023;6(7):e2321707.
- Sánchez Etxaniz J, Luaces I Cubells C, Benito Fernández J, Grupo de Trabajo de Mejora de la Calidad de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas. Cumplimiento de los requisitos de los servicios de urgencias de España: encuesta de autoevaluación. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(2):115-23.
- Miró O, Escalada X, Gené E, Boqué C, Jiménez Fábrega FX, Netto C, et al. Estudio SUHCA (1): mapa físico de los servicios de urgencias hospitalarios de Cataluña. *Emergencias*. 2014;26:19-34.
- Miró O, Escalada X, Boqué C, Gené E, Jiménez Fábrega FX, Netto C, et al. Estudio SUHCA (2): mapa funcional de los servicios de urgencias hospitalarios de Cataluña. *Emergencias*. 2014;26:35-46.
- Royal College of Pediatrics and Child Health. Facing the Future: Standards for children and young people in

- emergency care settings - audit findings. Londres, 2022. [Accessed on: May 5, 2024]. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/generated-pdf/document/Facing-the-Future%253A-Standards-for-children-and-young-people-in-emergency-care-settings---audit-findings.pdf>
24. Remick K, Gaines B, Ely M, Richards R, Fendya D, Edgerton EA. Pediatric emergency department readiness among US trauma hospitals. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;86(5):803-9.
 25. Newgard CD, Lin A, Olson LM, Cook JN, Gausche-Hill M, Kuppermann N, et al. Pediatric Readiness Study Group. Evaluation of Emergency Department Pediatric Readiness and Outcomes among US Trauma Centers. *JAMA Pediatr*. 2021;175(9):947-56.
 26. Alhajjaj FS, Aldamigh AS. Assessment of readiness of academic emergency departments in the central region of Saudi Arabia to receive a sick child. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11(3):4-8.
 27. Mintegi S, Maconochie IK, Waisman Y, Titomanlio L, Benito J, Laribi A, et al. Pediatric Preparedness of European Emergency Departments: A Multicenter International Survey. *Pediatr Emerg Care*. 2021;37(12):e1150-3.
 28. Bressan S, Buonsenso D, Farrugia R, Parri N, Oostenbrink R, Titomanlio L, et al. Preparedness and Response to Pediatric COVID-19 in European Emergency Departments: A Survey of the REPEM and PERUKI Networks. *Ann Emerg Med*. 2020;76(6):788-800.
 29. Ang PH, Chong SH, Ong YK, Pek JH. Pediatric Preparedness of the Emergency Departments. *Pediatr Emerg Care*. 2020;36(12):602-5.
 30. Resolución N° 02/15. Requisitos de Buenas Prácticas. Organización y Funcionamiento de Servicios de Urgencia y Emergencia. Boletín Nacional de la República Argentina, Buenos Aires, 7 de agosto de 2015. [Accessed on: May 5, 2024]. Available at: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-2211-2015-256476/texto>
 31. NHS England. Health Building Note 15-01: Accident & emergency departments Planning and design guidance. Londres, 2013. [Accessed on: May 5, 2024]. Available at: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/05/15_01final3_v3.pdf
 32. Míguez Navarro MC, Guerrero Márquez G, Fernández Landaluce A. Requisitos imprescindibles de un triaje pediátrico. Madrid: Sociedad Española de Urgencias Pediátricas; 2023. [Accessed on: May 5, 2024]. Available at: <https://seup.org/wp-content/uploads/2024/01/REQUISITOS-MINIMO-TRIAJE-oct23.pdf>
 33. Boyle A, Atkinson P, Basaure Verdejo C, Chan E, Clouston R, Gilligan P, et al. Validation of the short form of the International Crowding Measure in Emergency Departments: an international study. *Eur J Emerg Med*. 2019;26(6):405-11.
 34. Morilla L, Cardozo N, Pavlicich V. Aplicación de un cuadro de mando asistencial en un departamento de Emergencias Pediátricas. *Pediatr (Asunción)*. 2015;42(2):108-14.
 35. Borland M, Shepherd M. Quality in paediatric emergency medicine: Measurement and reporting. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(2):131-6.

Tubos de ventilación de oído medio y vida acuática: encuesta a otorrinolaringólogos y pediatras sobre sus recomendaciones

Federico Herranz¹ , Gabriela Pérez Raffo¹

RESUMEN

Introducción. La colocación de tubos de ventilación en el oído medio es común en pacientes pediátricos por la alta frecuencia de otitis media. Aunque se ha recomendado evitar la actividad acuática para prevenir la otorrea, estudios indican que la exposición al agua no aumenta estos episodios. No obstante, una encuesta en el noroeste de Estados Unidos mostró baja adherencia a estas guías. Este estudio evalúa las recomendaciones actuales de otorrinolaringólogos y pediatras sobre la exposición al agua en pacientes con tubos de ventilación.

Población y métodos. Se encuestó a 235 profesionales de salud de Argentina, Brasil, Chile, entre otros países, incluidos otorrinolaringólogos generales, infantiles, otólogos, residentes y pediatras. El cuestionario abordó preferencias de tubos, recomendaciones sobre natación y límites de profundidad.

Resultados. El 87,62 % de los encuestados prefirió diábolos como tubos de ventilación. En cuanto a natación, el 54 % recomendó protección, como tapones o gorras, mientras que el 28,5 % prohibió la actividad acuática. La permisividad varió según edad y especialidad; los residentes y pediatras fueron los más permisivos. Un tercio permitió solo nado superficial y el 20 % no impuso límites.

Conclusión. Los profesionales jóvenes y pediatras fueron los más permisivos con respecto a la exposición al agua. Dentro de las subespecialidades, los otorrinolaringólogos infantiles y los pediatras son los encuestados que menos restricciones les indican a sus pacientes.

Palabras clave: ventilación del oído medio; otitis media; inserción de tubo de timpanostomía; guías de práctica clínica; encuestas y cuestionarios.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10521>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10521.eng>

Cómo citar: Herranz F, Pérez Raffo G. Tubos de ventilación de oído medio y vida acuática: encuesta a otorrinolaringólogos y pediatras sobre sus recomendaciones. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202410521.

¹ Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Federico Herranz: federico.herranz@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-8-2024

Aceptado: 2-12-2024



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 colocación de tubos de ventilación de oído medio (diábolos y tubos en T) es la cirugía ambulatoria más común en Estados Unidos.¹ Su utilización se extiende desde pacientes adultos hasta pediátricos; en estos últimos es en quienes más se indica debido a las condiciones anatómicas de la trompa de Eustaquio.

Existen distintos tipos de tubos de ventilación. Estos pueden variar según el material (fluropástico, silicona o metal) y el diseño (corta o larga permanencia). Los tubos de corta permanencia típicamente se extruyen después de un año. El tejido escamoso de la membrana timpánica migra y fuerza al tubo hacia el conducto auditivo externo. Los tubos de larga duración resisten las fuerzas de extrusión debido a un tope interno más largo (Per-Lee, Paparella II) o ausencia de borde externo (Armstrong I), pero tienen un mayor riesgo de formación de tejido de granulación y perforación residual. Suelen usarse después de la extrusión prematura de los tubos de corta duración o en casos de atelectasias o retracciones importantes.²

La otorrea a través del tubo de ventilación es una de las complicaciones más frecuentes, con una incidencia que varía entre el 30 % y el 83 %.³ Desde su descripción por Armstrong en 1954,⁴ ha existido controversia en relación con la exposición al agua y la otorrea. Tradicionalmente, los otorrinolaringólogos han sido muy estrictos al recomendar evitar mojarse el oído debido a que esto incrementaría los eventos de otorrea. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que la vida acuática no modifica la cantidad de episodios de otorrea o que, en su defecto, el beneficio de privación del agua no supera el riesgo.^{5,6} A pesar de estas publicaciones así como las recomendaciones de las guías, una encuesta del noroeste de Estados Unidos⁷ demostró la poca adherencia de los otorrinolaringólogos y los pediatras. Las prevenciones varían desde la privación total hasta la utilización de tapones o vinchas, así como un límite de profundidad.

Este estudio tiene como objetivo general evaluar las recomendaciones actuales de una población heterogénea de otorrinolaringólogos y pediatras en relación con la exposición al agua en pacientes con tubos de ventilación de oído medio. Los objetivos específicos fueron diferenciar dichas recomendaciones acorde a la edad y la profesión.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó una encuesta mediante la plataforma Google Forms. El cuestionario consistía en preguntas relacionadas a las recomendaciones de protección acuática luego de la colocación de diábolos (*Material suplementario*).

Se realizó el protocolo de investigación correspondiente, que fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires (protocolo número 7128 PRIISA 13220). Se incluyeron profesionales otorrinolaringólogos y pediatras que hubiesen participado de actividades académicas en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Italiano. La encuesta fue enviada vía correo electrónico a través de una base de datos del Hospital Italiano de Buenos Aires en el año 2024.

Los datos obtenidos fueron extrapolados a una hoja de cálculo de Google y analizados por subgrupos según profesión y edad. En el análisis descriptivo, los datos se expresaron como frecuencia absoluta y relativa en porcentaje con sus intervalos de confianza del 95 %. Para realizar las comparaciones entre grupos etarios y profesión, se empleó la prueba de chi-cuadrado o Fisher según supuestos. En el caso de comparaciones múltiples, se empleó Bonferroni y se compararon las categorías contra una que se consideró basal ajustando el *p* valor por el número de comparaciones. Se consideró un nivel de significancia estadística menor al 5 %. El análisis se realizó con el *software* R versión 4.3.3.

Para realizar el análisis estadístico, se agrupó por grupo etario en menores y mayores de 50 años y se tomó como variable basal "Puede nadar con el tubo puesto" por ser la recomendación de las guías. Para analizar por profesión, se agruparon los otorrinolaringólogos infantiles y pediatras como variable "Infantil" y los otólogos y otorrinolaringólogos generales como variable "No infantil".

RESULTADOS

La encuesta se envió a 3500 correos electrónicos y se obtuvieron 235 respuestas. Los datos demográficos se exponen en la *Tabla 1*.

El 87,62 % (170) de los encuestados que realizan el procedimiento (se excluyeron los médicos pediatras) refirió que el diábolo fue el tubo de ventilación que más frecuentemente utilizan. En segundo lugar, el 6 % (11) indica el tubo en T. Dos médicos refirieron que colocan diábolo en T y uno solo respondió tubo en T hipotimpánico.

TABLA 1. Datos demográficos de los encuestados

Categoría	N (personas)	Porcentaje (%)
Total de encuestados	235	
País de origen		
Argentina	172	73,2
Perú	10	4,3
México	10	4,3
Colombia	8	3,4
Paraguay	7	3
Brasil	6	2,6
Chile	5	2,1
Uruguay	3	1,3
Venezuela	3	1,3
Estados Unidos	3	0,9
Ecuador	2	0,9
Honduras	2	0,4
República Dominicana	1	0,4
El Salvador	1	0,4
Bolivia	1	0,4
Australia	1	0,4
Provincia argentina		
Buenos Aires	66	38,8
CABA	65	38,2
Santa Fe	11	6,5
Córdoba	9	5,3
Mendoza	7	4,1
La Pampa	2	1,2
Corrientes	2	1,2
Santiago del Estero	2	1,2
Entre Ríos	2	1,2
Neuquén	1	0,6
Chubut	1	0,6
Tucumán	1	0,6
Salta	1	0,6
Edad		
Menor de 30 años	6	2,6
30-49 años	107	45,5
50-65 años	90	38,3
Mayor de 65 años	32	13,6
Profesión		
Otorrinolaringólogo general	115	48,9
Otorrinolaringólogo infantil	44	18,7
Residente de otorrinolaringología	8	3,4
Otólogo	27	11,5
Pediatra	41	17,4

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

A la hora de nadar, 127 encuestados recomiendan un método de barrera (gorra, tapones, etc.) en pacientes con tubos de ventilación. Un 28,5 % (67) prohíbe la actividad acuática durante la estancia del tubo. El 17 % (40) de ellos no refiere restricciones para el nado

y solo 1 respondió la indicación de gotas óticas con antibiótico y corticoides profilácticas luego de la exposición.

El análisis de los resultados de acuerdo con el grupo etario evidenció que un 26,5 % (IC95% 18,7-35,7) de los menores de 50 años

permitieron el nado con los tubos puestos. El 45,1 % (IC95% 35,8-54,8) de ellos indicó un método de barrera y un 28,3 % (IC95% 20,2-37,6) no permitió el nado con el tubo puesto. En el grupo de mayores de 50 años, un 62,3 % (IC95% 53,08-70,1) indicó método de barrera y un 8,2 % (IC95% 4-14,5) permitió el nado sin restricciones. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad y las recomendaciones menos permisivas (método de barrera o prohibición del nado) como se observa en la *Tabla 2*.

Las respuestas también fueron divididas acorde a la profesión. Cinco de los 8 residentes de otorrinolaringología permiten nado sin restricciones. Los encuestados que se desempeñan trabajando únicamente con niños (otorrinolaringólogos infantiles y pediatras) presentaron porcentajes similares (27,3 % y 26,8 %) de actividad acuática sin ningún tipo de precaución. Los otólogos y los otorrinolaringólogos generales presentaron

porcentajes del 11,1 % y 7,82 % respectivamente.

El método de barrera fue la opción más elegida a nivel general y por profesión, excepto en los residentes. Los grupos que presentaron mayor porcentaje de esta respuesta fueron los otólogos (74,1 %) y los otorrinolaringólogos infantiles (61,36 %). La restricción total de nado obtuvo su número relativo más alto en el grupo de otorrinolaringólogos generales (42,6 %).

De los encuestados que permiten actividad acuática, un 27,6 % (IC95% 18,5-38,2) de los profesionales infantiles no restringen la profundidad de nado y el mismo porcentaje de ellos no permite la sumersión de cabeza/oídos. Un 38,2 % (IC95% 29,6-47,4) de los profesionales no infantiles no permite la sumersión y un 14,6 % (IC95% 8,9-22,1) no restringe la profundidad de nado. Como se visualiza en la *Tabla 3*, se encontró significancia estadística entre las variables de no sumersión y nado superficial con respecto a la variable basal (sin limitaciones de profundidad).

TABLA 2. Indicaciones de nado separado por subgrupo etario en menores y mayores de 50 años

	Menor de 50 años		Mayor de 50 años		<i>p</i> valor versus variable basal
	113		122		
	N (%)	IC95%	N (%)	IC95%	
Puede nadar con el tubo puesto	30 (26,5)	18,7-35,7	10 (8,2)	4,0-14,5	
Gotas óticas profilácticas	0 (0,00)	0	1 (0,08)	0,3-5	0,986
Método de barrera	51 (45,1)	35,8-54,8	76 (62,3)	53,08-70,1	<i>p</i> <0,01
No puede nadar con el tubo puesto	32 (28,3)	20,2-37,6	35 (28,7)	20,9-37,6	0,007

Se toma como variable basal "Puede nadar con el tubo puesto" por ser recomendación de las guías. IC: intervalo de confianza.

TABLA 3. Indicaciones de profundidad separado por subgrupo de profesión en infantil (otorrinolaringólogos infantiles y pediatras) y no infantil (otorrinolaringólogos generales y otólogos)

	Infantil		No infantil		p valor versus variable basal
	87		123		
	N (%)	IC95%	N (%)	IC95%	
Sin especificaciones de profundidad	24 (27,6)	18,5-38,2	18 (14,6)	8,9-22,1	
Sin sumergir cabeza/oídos	24 (27,6)	18,5-38,2	47 (38,2)	29,6-47,4	0,016
Nado de superficie únicamente	13 (14,9)	8,2-24,2	38 (30,9)	22,9-39,9	0,002
Pueden sumergirse hasta 30-60 cm	26 (29,9)	20,5-40,6	20 (16,3)	10,2-24	0.953

Se toma como variable basal "Sin especificaciones de profundidad" por ser recomendación de las guías. IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

DISCUSIÓN

Si bien no hay datos exactos de la frecuencia de colocación de tubos de ventilación en Argentina, la literatura lo acepta como el procedimiento otológico más frecuente⁵ con un 6,8 % de los pacientes con 3 años o menos de Estados Unidos con tubos colocados.⁸ Las indicaciones más frecuentes son ocupación persistente del oído medio, infecciones frecuentes o persistentes luego del tratamiento antibiótico.^{1,7} Los pacientes menores de 7 años son los que tienen riesgo aumentado de otitis media debido a la inmadurez del sistema inmune y la función de la trompa de Eustaquio que, por su anatomía durante la infancia, se ve en la incapacidad de equalizar presiones entre el oído medio y el medio ambiente.⁹

Los diábolos o tubos de corta permanencia son los más frecuentemente utilizados. En nuestra encuesta, el 92,4 % de los encuestados prefirió los diábolos como tubo de ventilación de elección.

La otorrea es una complicación común, con una incidencia entre el 30 % y el 83 % en pacientes pediátricos con tubos.¹ Clásicamente, se indicaba evitar el nado o se lo prohibía, pero con el tiempo esto fue evolucionando a la restricción de ciertas conductas: se permitió solo nado de superficie así como la utilización de tapones o vinchas. Sin embargo, la evidencia llevó a la recomendación en contra de estas prohibiciones en la guía de tubos de ventilación del 2013.¹⁰

La encuesta de Poss con médicos del noroeste de los Estados Unidos evidenció que solo el 47 % de los otorrinolaringólogos les permitían a sus pacientes realizar actividades acuáticas sin restricciones.⁷ En nuestro relevamiento, en cambio, solo un 17 % de nuestros encuestados permitió nado sin restricciones; un 28,5 % recomendó la privación acuática total. En sus resultados, los más permisivos fueron los otorrinolaringólogos, comparados con pediatras y médicos de familia. En nuestro trabajo, al separar las respuestas por subespecialidad, los pediatras y los otorrinolaringólogos infantiles fueron los más permisivos (excluidos los residentes de otorrinolaringología), posiblemente considerando los beneficios sociales y emocionales del nado para los niños. Otra posible explicación es la dificultad de la adherencia a los métodos de barrera por parte de la población pediátrica. Los otólogos fueron los que más indicaron método de barrera, acostumbrados a tratar con un grupo

etario más amplio y con mayor adherencia, sumado también la posible coexistencia de patología crónica de oído que requiera privación acuática.

Lo que objetivamos fue que, al dividir en dos subgrupos etarios (mayores y menores de 50 años), hubo una diferencia estadísticamente significativa en lo que implica la restricción del nado o la utilización de métodos de barrera; estas fueron las opciones más elegidas por los profesionales de más edad. Si bien es difícil establecer una causa, se podría plantear como posible explicación una mayor penetrancia de las nuevas guías de tubos de ventilación¹ en los jóvenes en formación. Lo opuesto podría suceder con los mayores, quienes perpetúan las prácticas que realizaron durante su vida con, quizá, mayor escepticismo a la hora de analizar la nueva evidencia. O bien esto podría explicarse por la experiencia propia con la que cuentan para justificar la privación acuática.

Un estudio de Goldstein *et al.* en 2005 con 201 pacientes de entre 6 meses y 6 años que recibieron tubos de ventilación en el *Children's Hospital of Pittsburgh* comparó el uso de tapones auriculares *versus* no usar tapones. Encontraron que, aunque los pacientes que usaron tapones presentaron menos episodios de otorrea, la diferencia fue mínima y el uso de tapones podría resultar en un inconveniente para la dinámica familiar. Concluyeron que, para prevenir un episodio de otorrea, un paciente tendría que usar tapones durante 2,8 años (los tubos de ventilación en promedio duran un año en su posición).⁶

En 2019, Subtil y cols. realizaron un estudio similar en Portugal con 244 pacientes y encontraron que la incidencia de otorrea no difirió significativamente entre los que usaron protección auricular y los que no la usaron, sugiriendo que la restricción de actividades acuáticas o el uso de protección auricular no afectan significativamente la incidencia de otorrea. La ventaja de este trabajo es que se realizó en un sitio con clima mediterráneo con una tradición en actividades acuáticas que podría asemejarse más a Latinoamérica. Sus resultados sugieren que la restricción o la utilización de protección auricular no afectan la incidencia de otorrea.⁵

En cuanto a la profundidad, los pediatras y los otorrinolaringólogos infantiles fueron los más permisivos con significancia estadística *versus* los otorrinolaringólogos generales y otólogos. Si bien estos últimos dos trabajan también con población

pediátrica, no lo hacen con exclusividad, como sí el subgrupo “infantil”. Consideramos que nuevamente esto puede reflejar las implicancias sociales y de aislamiento potencial que puede generar la privación acuática en un niño.

Estudios de dinámica de fluidos sugieren que el agua solo penetra en el oído medio si hay presión positiva y el aire puede ser desplazado, lo cual no ocurre en condiciones normales de actividades acuáticas.^{11,12} De esta manera, los artículos mencionados destacan la ausencia de riesgos de pasaje de líquidos al oído medio en las actividades habituales acuáticas, ya que la presión se iguala en los dos extremos del circuito: conducto auditivo externo y nasofaringe. Es por eso que las guías¹ tampoco indican restricciones en la profundidad, ya que no se ha demostrado un aumento del pasaje de líquido dentro de las actividades acuáticas habituales.

Esta es la primera encuesta sobre tubos de ventilación realizada en Argentina. A su vez, es la primera encuesta en la literatura que describe sus resultados por edad y por subespecialidad dentro de la otorrinolaringología. La principal limitación de nuestro estudio es la baja tasa de respuesta y la dificultad de acceder a una base de datos más amplia para encuestar a una mayor población. Alentamos a que nuestro trabajo lleve a una reflexión y permita direccionar futuras intervenciones docentes.

CONCLUSIÓN

El 17 % de los encuestados refirió no indicar restricciones respecto al nado. La permisividad de la actividad acuática encuentra su punto más alto en los profesionales jóvenes y, por el contrario, los profesionales más añosos son los que menos autorizan el nado. Dentro de las subespecialidades, los otorrinolaringólogos infantiles y los pediatras son los encuestados que menos restricciones les indican a sus pacientes. ■

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10521_AO_Herranz_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Rosenfeld RM, Tunkel DE, Schwartz SR, Anne S, Bishop C, Chelius DC, et al. Clinical Practice Guideline: Tympanostomy Tubes in Children (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;166(1 Suppl):S1-55.
2. Isaacson G. Tympanostomy Tubes-A Visual Guide for the Young Otolaryngologist. *Ear Nose Throat J.* 2020;99(1 Suppl):S8-14.
3. Ah-Tye C, Paradise JL, Colborn DK. Otorrhea in young children after tympanostomy-tube placement for persistent middle-ear effusion: prevalence, incidence, and duration. *Pediatrics.* 2001;107(6):1251-8.
4. Armstrong BW. A new treatment for chronic secretory otitis media. *AMA Arch Otolaryngol.* 1954;59(6):653-4.
5. Subtil J, Jardim A, Araujo J, Moreira C, Eça T, McMillan M, et al. Effect of Water Precautions on Otorrhea Incidence after Pediatric Tympanostomy Tube: Randomized Controlled Trial Evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(3):514-21.
6. Goldstein NA, Mandel EM, Kurs-Lasky M, Rockette HE, Casselbrant ML. Water precautions and tympanostomy tubes: a randomized, controlled trial. *Laryngoscope.* 2005;115(2):324-30.
7. Poss JM, Boseley ME, Crawford JV. Pacific Northwest survey: posttympanostomy tube water precautions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(2):133-5.
8. Knutsson J, Priwin C, Hessén-Söderman A-C, Rosenblad A, von Unge M. A randomized study of four different types of tympanostomy ventilation tubes - Full-term follow-up. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;107:140-4.
9. Bluestone CD, Swartz JD. Human evolutionary history: consequences for the pathogenesis of otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(6):739-44.
10. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, Tunkel DE, Hussey HM, Fichera JS, et al. Clinical practice guideline: Tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(1 Suppl):S1-35.
11. Hebert RL 2nd, King GE, Bent JP 3rd. Tympanostomy tubes and water exposure: a practical model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(10):1118-21.
12. Subtil J, Martins N, Nunes T, Covas D, Vera-Cruz P, Voegels R, et al. Including auditory tube function on models is relevant to assess water exposure after tympanostomy tubes-Multiphase computerized fluid dynamics model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;111:187-91.

Middle ear ventilation tubes and water precautions: A survey of otolaryngologists and pediatricians on their recommendations

Federico Herranz¹ , Gabriela Pérez Raffo¹

ABSTRACT

Introduction. Middle-ear ventilation tubes are commonly placed in pediatric patients because of the high frequency of otitis media. Although avoidance of water activity has been recommended to prevent otorrhea, studies indicate that exposure to water does not increase these episodes. However, a survey in the northwestern United States showed low adherence to these guidelines. This study evaluates the current recommendations of otolaryngologists and pediatricians on water exposure in patients with ventilation tubes.

Population and methods. We surveyed 235 health professionals from Argentina, Brazil, Chile, and other countries, including general otolaryngologists, pediatric otolaryngologists, otologists, residents, and pediatricians. The questionnaire addressed tubing preferences, swimming recommendations, and depth limits.

Results. A total of 87.62% of respondents preferred diabolos as ventilation tubes. Regarding swimming, 54% recommended protection, such as earplugs or caps, while 28.5% prohibited aquatic activity. Permissiveness varied according to age and specialty; residents and pediatricians were the most permissive. One-third allowed only shallow swimming, and 20% imposed no limits.

Conclusion. Young professionals and pediatricians were the most permissive concerning water exposure. Within the subspecialties, pediatric otolaryngologists and pediatricians were the respondents who indicated the least restrictions on their patients.

Keywords: middle ear ventilation; otitis media; tympanostomy tube insertion; clinical practice guidelines; surveys and questionnaires.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10521.eng>

To cite: Herranz F, Pérez Raffo G. Middle ear ventilation tubes and water precautions: A survey of otolaryngologists and pediatricians on their recommendations. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410521.

¹ Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Federico Herranz: federico.herranz@hospitalitaliano.org.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-2-2024

Accepted: 12-2-2024



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.

INTRODUCTION

The most common outpatient surgery in the United States is the placement of middle ear ventilation tubes (diabolos and T-tubes).¹

Its use extends from adult to pediatric patients; the latter are the ones in whom it is most indicated due to the anatomical conditions of the Eustachian tube.

There are different types of vent pipes. These can vary according to material (fluoroplastic, silicone, or metal) and design (short or long life). Short-duration tubes are typically extruded after one year. The squamous tissue of the tympanic membrane migrates and forces the tube into the ear canal. Long-duration tubes resist extrusion forces due to a more extended internal stop (Per-Lee, Paparella II) or the absence of an external rim (Armstrong I) but have a higher risk of granulation tissue formation and residual perforation. They are usually used after premature extrusion of short-duration tubes or in cases of significant atelectasis or retractions.²

Otorrhea through the ventilation tube is one of the most frequent complications, with an incidence that varies between 30% and 83%.³ Since its description by Armstrong in 1954,⁴ there has been controversy regarding water exposure and otorrhea. Traditionally, otolaryngologists have been very strict in recommending avoiding wetting the ear because this would increase otorrhea events. However, several studies have shown that aquatic life does not change the number of otorrheal episodes or that the benefit of water deprivation does not outweigh the risk.^{5,6} Despite these publications and guideline recommendations, a survey from the northwestern United States⁷ demonstrated poor adherence by otolaryngologists and pediatricians. Preventions vary from total deprivation to the use of earplugs or headbands, as well as a depth limit.

The general objective of this study was to evaluate the current recommendations of a heterogeneous population of otolaryngologists and pediatricians regarding water exposure in patients with middle ear ventilation tubes. The specific objectives were to differentiate these recommendations according to age and profession.

POPULATION AND METHODS

A survey was conducted using the Google Forms platform. The questionnaire included aquatic protection recommendations after diabolos placement (*Supplementary material*).

The Ethics Committee approved the corresponding research protocol for Research Protocols of the Hospital Italiano de Buenos Aires (protocol number 7128 PRIISA 13220). It included otorhinolaryngologists and pediatricians participating in academic activities in the Hospital Italiano's Otorhinolaryngology Service. The survey was e-mailed through a Hospital Italiano de Buenos Aires database in 2024.

The data obtained were extrapolated to a Google spreadsheet and analyzed by subgroups according to profession and age. The descriptive analysis expressed the data as absolute and relative frequencies in percentages with 95% confidence intervals. The chi-square or Fisher test was used according to assumptions for comparisons between age groups and professions. Bonferroni correction was used in the case of multiple comparisons, and the categories were compared against a baseline category, with the p-value adjusted by the number of comparisons. A statistical significance level of less than 5% was considered. The analysis was performed with R software version 4.3.3.

For the statistical analysis, we grouped by age (under 50 or 50 or more years old). We took as the baseline variable "Can swim with the tube in place," as recommended by the guidelines. To analyze by profession, pediatric otorhinolaryngologists and pediatricians were grouped as the "Child" variable, and otologists and general otorhinolaryngologists were grouped as the "Non-child" variable.

RESULTS

The survey was sent to 3500 e-mails, and 235 responses were obtained. The demographic data are shown in *Table 1*.

Among respondents performing the procedure (pediatric physicians were excluded) 87.62% (170) reported that the diablo was the most frequently used ventilation tube. In second place, 6% (11) indicated the T-tube. Two physicians reported placing a T-tube, and only one responded with a hypothympenic T-tube.

Regarding swimming, 127 respondents recommend a barrier method (cap, plugs, among others) in patients with ventilation tubes; 28.5% (67) prohibit aquatic activity during the tube stay. 17% (40) reported no swimming restrictions; only one responded to the indication of prophylactic antibiotics and corticosteroid ear drops after exposure.

The results were analyzed according to

TABLE 1. Respondent demographics

Category	N (persons)	Percentage (%)
Country of origin		
Argentina	172	73.2
Perú	10	4.3
México	10	4.3
Colombia	8	3.4
Paraguay	7	3
Brazil	6	2.6
Chile	5	2.1
Uruguay	3	1.3
Venezuela	3	1.3
United States	3	0.9
Ecuador	2	0.9
Honduras	2	0.4
Dominican Republic	1	0.4
El Salvador	1	0.4
Bolivia	1	0.4
Australia	1	0.4
Argentine province		
Buenos Aires	66	38.8
CABA	65	38.2
Santa Fe	11	6.5
Córdoba	9	5.3
Mendoza	7	4.1
La Pampa	2	1.2
Corrientes	2	1.2
Santiago del Estero	2	1.2
Entre Ríos	2	1.2
Neuquén	1	0.6
Chubut	1	0.6
Tucumán	1	0.6
Salta	1	0.6
Age (years)		
<30	6	2.6
30-49	107	45.5
50-65	90	38.3
>65	32	13.6
Profession		
General otolaryngologist	115	48.9
Pediatric otolaryngologist	44	18.7
Otolaryngology resident	8	3.4
Otologist	27	11.5
Pediatrician	41	17.4

CABA: Autonomous City of Buenos Aires.

age group, and 26.5% (95%CI 18.7-35.7) of those under 50 allowed swimming with the tubes on. 45.1% (95%CI 35.8-54.8) indicated a barrier method, and 28.3% (95%CI 20.2-37.6) did not allow swimming with the tube in place. In the group over 50, 62.3% (95%CI

53.08-70.1) indicated a barrier method, and 8.2% (95%CI 4-14.5) allowed unrestricted swimming. A statistically significant association was found between age and less permissive recommendations (barrier method or swimming prohibition), as shown in *Table 2*.

Responses were also divided according to profession. Five of eight otolaryngology residents allow unrestricted swimming. Respondents who work only with children (pediatric otolaryngologists and pediatricians) had similar percentages (27.3% and 26.8%) of aquatic activity without any precautions. Otolologists and general otolaryngologists presented percentages of 11.1% and 7.82%, respectively.

The barrier method was the most chosen option overall and by profession, except for residents. The groups with the highest percentage of this response were otologists (74.1%) and pediatric otolaryngologists (61.36%). Total swimming restriction had its highest relative number in the group of general otolaryngologists (42.6%).

Of the respondents who allow aquatic activity, 27.6% (95%CI 18.5-38.2) of the infant practitioners do not restrict swimming depth, and the same percentage do not allow head/ear submersion; 38.2% (95%CI 29.6-47.4) of the non-

child practitioners do not allow submersion, and 14.6% (95%CI 8.9-22.1) do not restrict swimming depth. *Table 3* shows statistical significance between the variables of no submersion and shallow swimming concerning the baseline variable (no depth limitations).

DISCUSSION

Although there is no exact data on the frequency of placement of ventilation tubes in Argentina, the literature accepts it as the most frequent otologic procedure,⁵ with 6.8% of patients aged 3 years or less in the United States with tubes in place. The most frequent indications are persistent middle ear occupation and frequent or persistent infections after antibiotic treatment.^{1,7}

Patients younger than 7 years of age are at increased risk of otitis media due to the immaturity of the immune system and the function of the Eustachian tube, which, due to its anatomy during infancy, cannot equalize pressures between the middle ear and the environment.⁹

TABLE 2. Indications for separate swimming by age subgroup under and 50 or more years old

	<50 years-old		≥50 years-old		<i>p</i> value versus baseline variable
	113		122		
	N (%)	95%CI	N (%)	95%CI	
Can swim with tubes on	30 (26.5)	18.7-35.7	10 (8.2)	4.0-14.5	
Prophylactic otic drops	0 (0.00)	0	1 (0.08)	0.3-5	0.986
Barrier method	51 (45.1)	35.8-54.8	76 (62.3)	53.08-70.1	<i>p</i> <0.01
Cannot swim with tubes on	32 (28.3)	20.2-37.6	35 (28.7)	20.9-37.6	0.007

The baseline variable "Can swim with the snorkel on" is considered a guideline recommendation. CI: confidence interval.

TABLE 3. Depth indications separated by the subgroup of profession in pediatric (pediatric otolaryngologists and pediatricians) and non-pediatric otolaryngologists (general otolaryngologists and otologists)

	Pediatric		Non-pediatric		<i>p</i> value versus baseline variable
	87		123		
	N (%)	95%CI	N (%)	95%CI	
No depth specifications	24 (27.6)	18.5-38.2	18 (14.6)	8.9-22.1	
No submerged head/ears	24 (27.6)	18.5-38.2	47 (38.2)	29.6-47.4	0.016
Surface swim only	13 (14.9)	8.2-24.2	38 (30.9)	22.9-39.9	0.002
Can be submerged up to 30-60 cm	26 (29.9)	20.5-40.6	20 (16.3)	10.2-24	0.953

The baseline variable "No depth specifications" is considered a guideline recommendation. CI: confidence interval.

Diabolos or short-stay tubes are the most frequently used ventilation tubes. In our survey, 92.4% of respondents preferred diabolos.

Otorrhea is a common complication, with an incidence between 30% and 83% in pediatric patients with tubes.¹ Classically, avoidance or prohibition of swimming was indicated. However, over time, this evolved into restricting certain behaviors: only surface swimming was allowed, and plugs or headbands were used. Nevertheless, the evidence led to the recommendation against these prohibitions in the 2013 vent pipe guideline.¹⁰

Poss's survey of physicians in the northwestern United States showed that only 47% of otolaryngologists allowed their patients to perform unrestricted aquatic activities.⁷ In our survey, however, only 17% of our respondents allowed unrestricted swimming; 28.5% recommended total aquatic deprivation. In their results, the most permissive were otorhinolaryngologists, compared to pediatricians and family physicians. In our work, when separating the responses by subspecialty, pediatricians and pediatric otolaryngologists were the most permissive (excluding otolaryngology residents), possibly considering the social and emotional benefits of swimming for children. Another possible explanation is the difficulty of adherence to barrier methods by the pediatric population. Otologists were the ones who most often indicated barrier methods, being accustomed to dealing with a large age range with more adherence to barrier methods. Other explanation is the possible coexistence of chronic ear pathology that requires aquatic deprivation.

This is due to the possible coexistence of chronic ear pathology that requires aquatic deprivation.

By dividing into two age subgroups (over and under 50), we found a statistically significant difference in what is implied by swimming restriction or barrier methods; these were the options most chosen by older professionals. Although it is difficult to establish a cause, a greater penetrance of the new ventilation tube guidelines¹ in young trainees could be proposed as a possible explanation. The opposite could be valid for the older ones, who perpetuate their practices during their lifetime with, perhaps, more significant skepticism when analyzing the new evidence. Their own experience could explain this as a justification for aquatic deprivation.

A study conducted by Goldstein et al. in 2005 with 201 patients aged 6 months to 6 years who

received ventilation tubes at Children's Hospital of Pittsburgh compared the use of earplugs versus no earplugs. They found that, although the patients who used earplugs had fewer episodes of otorrhea, the difference was minimal, and using earplugs could be inconvenient for family dynamics. They concluded that to prevent one episode of otorrhea, a patient would have to wear earplugs for 2.8 years (ventilation tubes, on average, last one year in position).⁶

In 2019, Subtil et al. conducted a similar study in Portugal with 244 patients. They found that the incidence of otorrhea did not differ significantly between those who used ear protection and those who did not, suggesting that restriction of aquatic activities or using ear protection does not substantially affect the incidence of otorrhea. The advantage of this work is that it was conducted in a site with a Mediterranean climate and a tradition of aquatic activities that may more closely resemble Latin America. Their results suggest that the restriction or use of ear protection does not affect the incidence of otorrhea.⁵

Regarding depth, pediatricians and pediatric otolaryngologists were the most permissive with statistical significance versus general otolaryngologists and otologists. Although the latter two also work with the pediatric population, they do not do so exclusively, as does the "pediatric" subgroup. Again, this may reflect the social implications and potential isolation aquatic deprivation can generate in a child.

Fluid dynamics studies suggest that water only penetrates the middle ear if there is positive pressure and air can be displaced, which does not occur under normal conditions of aquatic activities.^{11,12} Thus, the articles mentioned above highlight the absence of risk of fluid passage to the middle ear in normal aquatic activities since the pressure is equalized at both ends of the circuit: the external auditory canal and the nasopharynx. That is why the guidelines¹ do not indicate depth restrictions either, since no increase in fluid passage has been demonstrated in regular aquatic activities.

This is the first survey on ventilation tubes carried out in Argentina. At the same time, it is the first survey in the literature that describes its results by age and by subspecialty within otorhinolaryngology. The main limitations of our study are the low response rate and difficulty accessing a more extensive database to survey a larger population. We encourage our work to lead to reflection and to direct future teaching interventions.

CONCLUSION

Seventeen percent of respondents reported no restrictions on swimming. The permissiveness of aquatic activity is highest among young professionals; on the contrary, older professionals authorize swimming the least. Among the subspecialties, pediatric otorhinolaryngologists and pediatricians indicate the least restrictions on their patients.

The supplementary material accompanying this article is presented as submitted by the authors. It is available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10521_AO_Herranz_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Rosenfeld RM, Tunkel DE, Schwartz SR, Anne S, Bishop C, Chelius DC, et al. Clinical Practice Guideline: Tympanostomy Tubes in Children (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;166(1 Suppl):S1-55.
2. Isaacson G. Tympanostomy Tubes-A Visual Guide for the Young Otolaryngologist. *Ear Nose Throat J.* 2020;99(1 Suppl):S8-14.
3. Ah-Tye C, Paradise JL, Colborn DK. Otorrhea in young children after tympanostomy-tube placement for persistent middle-ear effusion: prevalence, incidence, and duration. *Pediatrics.* 2001;107(6):1251-8.
4. Armstrong BW. A new treatment for chronic secretory otitis media. *AMA Arch Otolaryngol.* 1954;59(6):653-4.
5. Subtil J, Jardim A, Araujo J, Moreira C, Eça T, McMillan M, et al. Effect of Water Precautions on Otorrhea Incidence after Pediatric Tympanostomy Tube: Randomized Controlled Trial Evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(3):514-21.
6. Goldstein NA, Mandel EM, Kurs-Lasky M, Rockette HE, Casselbrant ML. Water precautions and tympanostomy tubes: a randomized, controlled trial. *Laryngoscope.* 2005;115(2):324-30.
7. Poss JM, Boseley ME, Crawford JV. Pacific Northwest survey: posttympanostomy tube water precautions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(2):133-5.
8. Knutsson J, Priwin C, Hessén-Söderman A-C, Rosenblad A, von Unge M. A randomized study of four different types of tympanostomy ventilation tubes - Full-term follow-up. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;107:140-4.
9. Bluestone CD, Swarts JD. Human evolutionary history: consequences for the pathogenesis of otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(6):739-44.
10. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, Tunkel DE, Hussey HM, Fichera JS, et al. Clinical practice guideline: Tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(1 Suppl):S1-35.
11. Hebert RL 2nd, King GE, Bent JP 3rd. Tympanostomy tubes and water exposure: a practical model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(10):1118-21.
12. Subtil J, Martins N, Nunes T, Covas D, Vera-Cruz P, Voegels R, et al. Including auditory tube function on models is relevant to assess water exposure after tympanostomy tubes-Multiphase computerized fluid dynamics model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;111:187-91.

Ronquido habitual en adolescentes y su relación con el control inhibitorio y la atención

Javier A. Fraire^{1,2} , Noelia M. Deltetto¹ , Fabrizio Catalani^{3,4} , Analisa Beneitez⁴ , Lucía Martín⁴ , Daniela Fischman⁴ , Alicia B. Orden^{4,5} , Marcos Mayer^{4,5,6} 

RESUMEN

Introducción. Los trastornos respiratorios del sueño (TRS), desde el ronquido habitual hasta el síndrome de apnea obstructiva de sueño (SAOS), pueden influir en el funcionamiento cerebral afectando funciones ejecutivas como atención y control inhibitorio.

Objetivo. Analizar la asociación entre ronquido y funciones ejecutivas, específicamente atención, impulsividad/control inhibitorio, en adolescentes argentinos.

Población y métodos. Se realizó un estudio transversal durante el año 2018 sobre una muestra de 831 adolescentes que asisten a escuelas públicas y privadas de la provincia de La Pampa. La duración del sueño, el ronquido y el riesgo de SAOS se evaluaron mediante el cuestionario de sueño pediátrico (PSQ) y las funciones ejecutivas (atención y control inhibitorio) mediante la prueba Go/No-Go. La asociación entre TRS y funciones ejecutivas se realizó mediante un modelo de regresión robusta ajustado por índice de masa corporal, horas de sueño y actividad física.

Resultados. Cerca del 10 % de los participantes fueron roncadores habituales y alrededor del 7 % presentaron riesgo de SAOS (PSQ positivo), sin diferencias significativas entre sexos. Los errores de comisión (errores No-Go) ($\beta = -2,06; -3,20, -0,92$) y errores por omisión (errores Go) ($\beta = -0,66; -1,31, -0,01$) fueron significativamente mayores en roncadores vs. no roncadores. Además, los individuos con riesgo de SAOS mostraron significativamente más errores de comisión (errores No-Go) que aquellos sin riesgo de SAOS ($\beta = -1,98; -3,31, -0,66$).

Conclusiones. Las asociaciones entre ronquido y falta de atención e impulsividad, y entre riesgo de SAOS y menor control inhibitorio halladas en el presente estudio sugieren alteraciones en las funciones ejecutivas debidas a trastornos del sueño.

Palabras clave: alteraciones respiratorias durante el sueño; apnea obstructiva del sueño; función ejecutiva; inhibición psicológica; adolescente.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10519>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10519.eng>

Cómo citar: Fraire JA, Deltetto NM, Catalani F, Beneitez A, Martín L, Fischman D, et al. Ronquido habitual en adolescentes y su relación con el control inhibitorio y la atención. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202410519.

¹ Departamento de Pediatría, Hospital Gobernador Centeno, General Pico, Argentina; ² Servicio de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³ Dirección de Deportes, Ministerio de Bienestar Social, Gobierno de la Provincia de La Pampa, Argentina; ⁴ Fundación Centro de Salud e Investigaciones Médicas (CESIM), Santa Rosa, Argentina; ⁵ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina; ⁶ Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de La Pampa, Santa Rosa, Argentina.

Correspondencia para Javier Fraire: javier.fraire@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: El estudio se desarrolló con financiamiento del Ministerio de Bienestar Social de la provincia de La Pampa y de la Universidad Nacional de La Pampa.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-8-2024

Aceptado: 3-12-2024



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 expresión trastorno respiratorio del sueño (TRS) describe un síndrome caracterizado por obstrucción variable de la vía aérea superior. Incluye un espectro de entidades clínicas que van desde el ronquido habitual hasta el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Algunos estudios indican que entre el 1 % y el 4 % de la población general pediátrica, y el 4 % al 11 % de los adolescentes tienen TRS.^{1,2} Se ha sugerido que la disrupción del sueño y los episodios hipóxicos asociados con TRS en la población pediátrica afectan el funcionamiento de la corteza prefrontal. El dominio cognitivo más cercano vinculado con esta región cerebral es la función ejecutiva.³ Una creciente evidencia sugiere que niños con TRS tienen mayor riesgo de tener dificultades de atención, concentración y vigilancia, así como déficit intelectual y otros trastornos en las funciones ejecutivas, lo que conlleva menor rendimiento escolar.⁴⁻⁷ Estas dificultades en funciones cerebrales han sido demostradas no solo para niños con SAOS, sino también para ronquido primario o habitual.^{5,8} El grado de compromiso es mayor en aquellos con SAOS moderado a grave y con obesidad como comorbilidad.⁵ Estos hallazgos han sido descritos en niños en edad escolar, en quienes la hipertrofia de amígdalas y adenoides es el principal factor de riesgo de SAOS;^{5,8} se observa un mejoramiento de las dificultades cognitivas luego de la adenoamigdalectomía.^{2,9} Sin embargo, hay menos estudios en edad adolescente, donde el sobrepeso u obesidad podría jugar un rol preponderante.^{10,11}

La adolescencia se caracteriza por el desarrollo de habilidades y funciones de orden superior que controlan las conductas dirigidas a objetivos, procesos y rendimientos cognitivos.¹² El deterioro de tales funciones ejecutivas puede conducir a mala adaptación de los comportamientos diarios y dificultades para manipular mentalmente la información, mantener la atención y la motivación; y deficiencias en la planificación, el juicio y la toma de decisiones.¹³

El objetivo del presente estudio es evaluar la asociación entre ronquido habitual y riesgo de SAOS, como parte de los trastornos respiratorios de sueño, con funciones ejecutivas como atención e impulsividad/control inhibitorio.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

En una iniciativa consensuada con la Subsecretaría de Deportes y el Ministerio de

Educación de la provincia de La Pampa, se realizó un estudio observacional de corte transversal en una muestra de conveniencia de adolescentes nacidos durante el año 2005. El estudio, conducido entre agosto y octubre de 2018, incluyó 30 instituciones educativas de gestión pública y privada, de las 15 localidades más numerosas de la provincia, seleccionadas a partir de un muestreo aleatorio. Se incluyeron todos los alumnos clínicamente sanos (sin antecedentes de enfermedad crónica, o anomalías diagnosticadas o manifestadas) que brindaron su asentimiento, sumado al consentimiento informado de sus padres o tutores. Se excluyeron aquellos alumnos con antecedentes de lesión neurológica, anomalías craneofaciales diagnosticadas o manifestadas, o trastornos del desarrollo neurológico diagnosticados u otras condiciones que podrían afectar los resultados. Finalmente, se excluyeron aquellos que no completaron correctamente los formularios.

Los aspectos éticos y metodológicos del estudio fueron evaluados y aprobados por las autoridades de los Ministerios de Bienestar Social y Educación. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Independiente Patagónico (CEIP) y se encuentra registrado en el Registro Nacional de Investigaciones en Salud (IS002673).

Los datos sociodemográficos de los participantes se obtuvieron de la base de datos del sistema educativo provincial. Las mediciones antropométricas fueron realizadas en las escuelas por cinco integrantes del equipo siguiendo protocolos estandarizados.¹⁴ El peso (kg) se registró con balanza digital Tanita BF-350 (Tanita Corp., Tokio, Japón) y la talla (cm) se midió con un estadiómetro SECA (S-213, Hamburgo, Alemania). Se calculó el índice de masa corporal [$IMC = \text{peso(kg)}/\text{talla(m)}^2$] y se clasificó a los adolescentes en dos grupos: sin sobrepeso (bajo peso y peso normal) y con sobrepeso (incluida obesidad) según los puntos de corte de la referencia IOTF (*International Obesity Task Force*).¹⁵ La actividad física se evaluó mediante un módulo específico de la Encuesta de la Deuda Social Argentina (EDSA), validada por Laíño *et al.*,¹⁶ que estima el promedio de actividad física diaria. Se consideraron como físicamente activos (FA) los estudiantes con valores ≥ 60 min/día, de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.¹⁷

Cuestionario de sueño pediátrico

Junto con el formulario de consentimiento

informado, los padres o tutores recibieron un cuestionario destinado a la evaluación de las horas de sueño y uno llamado PSQ (*Pediatric Sleep Questionary*) validado al idioma español.¹⁸ La estimación de las horas de sueño se realizó con la evaluación de la hora que los padres refirieron que sus hijos se acostaban, se dormían y se levantaban por la mañana. Se consideró sueño de duración corta al sueño menor de 8 horas. El PSQ está compuesto de 22 ítems divididos en tres dominios principales: ronquido (9 ítems), somnolencia (7 ítems) y comportamiento (6 ítems), con tres opciones de respuesta (Sí, No, y No sé). Se definió como roncador positivo a aquel sujeto que respondiera al menos 1 de las 2 siguientes preguntas del PSQ: A1 ¿ronca más de la mitad del tiempo? y A2 ¿ronca siempre? El sujeto con mayor riesgo de SAOS se define como respuesta positiva para más de un tercio de los ítems (8 o más preguntas positivas) en el cuestionario PSQ.

Prueba Go/No-Go

Previo a la evaluación antropométrica, a todos los adolescentes se les realizó la prueba Go/No-Go (sesión 1: 128 estímulos Go/32 No-Go; sesión 2: 32 estímulos Go/128 No-Go). Esta prueba requiere que los participantes respondan ante un estímulo blanco (ejemplo una letra, en nuestro caso P o R). La respuesta es motora y consta en apretar un botón (clic del *mouse*) ante el estímulo Go, y no hacerlo ante un estímulo No-Go, debiendo hacerlo lo más rápido posible.¹⁹ Errores por comisión (errores No-Go) son respuestas motoras que ocurren cuando no son requeridas, y se asume que una menor tasa de acierto frente a estímulos No-Go implican falta de control inhibitorio o impulsividad. Errores por omisión (errores Go) son aquellos que ocurren por falta de respuesta motora cuando esta es requerida; se asume que una menor tasa de aciertos frente a estímulos Go es un reflejo de inatención. La duración total de la prueba es de 8 minutos.

Análisis de datos

Para establecer el tipo de distribución de las variables, se aplicó la prueba de bondad de ajuste Kolmogorov-Smirnov. Para analizar la asociación entre ronquido y PSQ positivo con funciones ejecutivas, se empleó un modelo de regresión lineal robusta sobre los datos crudos y ajustados por sexo, actividad física, sobrepeso/obesidad y duración del sueño. Se consideró

como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los datos se analizaron con R 3.4.3 (*Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria) y SPSS 25.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

Se incluyeron 831 sujetos de los 1017 convocados inicialmente para participar en el estudio, de los cuales se excluyeron 5 por no haber concurrido el día de la cita o no completar correctamente el cuestionario. Finalmente, se evaluaron 377 varones (45,6 %) y 449 mujeres (54,4 %), con una media de edad de $13,1 \pm 0,4$ años. Los valores estandarizados de IMC se ubicaron cercanos a un desvío por encima de la mediana de la referencia IOTF. El sobrepeso (incluida la obesidad) superó el 30 %. De este porcentaje, el 12,7 % de los varones y el 11,8 % de las mujeres fueron obesos. La mediana de sueño nocturno fue de 8 horas; poco más de un tercio de los adolescentes durmieron menos de 8 horas. Al menos el 60 % de los sujetos cumplieron con 60 minutos de actividad física diaria; los varones fueron significativamente más activos que las mujeres. Entre el 9 % y el 10 % de los encuestados fueron roncadores y entre el 5 % y el 8 % presentaron riesgo de SAOS (PSQ positivo), sin diferencias significativas entre sexos. Todas las variables mostraron distribuciones asimétricas (*Tabla 1*).

Para analizar individuos con ronquido habitual y riesgo de SAOS y las funciones ejecutivas, se aplicaron modelos de regresión lineal robusta, el primero de los cuales correspondió al modelo crudo y luego se ensayaron los modelos ajustados para las distintas variables independientes —expresadas como variables cuantitativas o categóricas— actividad física, IMC (Z_{IMC}) o SP/OB y duración del sueño (o sueño < 8 horas). En todos los casos, los resultados de los ajustes fueron similares, tanto si se emplearon variables cuantitativas como categóricas.

El ronquido indicó coeficientes de regresión significativos para la tasa de acierto frente a estímulos No-Go en estudiantes con ronquido vs. no roncadores, tanto en el modelo crudo ($\beta = -2,06; -3,20, -0,92$) como en el modelo ajustado por sexo, actividad física, SP/OB y duración del sueño ($\beta = -2,15; -3,34, -0,95$). También se hallaron coeficientes significativamente menores de tasa de acierto frente a estímulos Go en sujetos roncadores vs. aquellos no roncadores tanto en el modelo crudo ($\beta = -0,66; -1,31, -0,01$) como

TABLA 1. Parámetros descriptivos de la muestra¹

	Varones	Mujeres	Valor de p
N (%)	377 (45,6)	449 (54,4)	
Edad (años)	13,1 (0,4)	13,1 (0,4)	0,362
IMC (puntaje z)	0,83 (1,6)	0,92 (1,5)	0,294
Sobrepeso/obesidad (%)	32,1	37,9	0,084
Sueño (horas)	8,0 (1,5)	8,0 (2,0)	0,779
Sueño corto (%)	30,8	33,0	0,509
FA (%)	71,9	64,1	0,018
Ronquido (%)	10,4	9,1	0,540
PSQ + (%)	5,8	8,0	0,221

¹Excepto edad, las variables cuantitativas corresponden a la mediana y el rango intercuartílico.

N: número; IMC: índice de masa corporal; FA: físicamente activos; PSQ: Pediatric Sleep Questionary.

ajustado ($\beta = -0,74; -1,44, -0,04$) (Tabla 2).

En relación con el riesgo de SAOS, se obtuvieron coeficientes de regresión significativos para la tasa de acierto frente a estímulos No-Go en estudiantes con PSQ positivo vs. aquellos sin riesgo de SAOS, tanto en el modelo crudo ($\beta = -1,98; -3,31, -0,66$) como en el modelo ajustado ($\beta = -1,99; -3,33, -0,64$) (Tabla 3).

No hubo diferencias significativas en el tiempo medio de reacción tanto para ronquido como para riesgo de SAOS.

DISCUSIÓN

No existe definición universalmente aceptada de ronquido. En la práctica, la percepción humana por parte de los padres es el estándar de oro para su diagnóstico.²⁰ En estudios en los que se pregunta si el ronquido ocurre siempre, la prevalencia es del 1,5 % al 6,2 %; en los que se pregunta si ocurre frecuentemente, del 3,2 % al 14,8 %.^{20,21} La prevalencia de roncadores en esta muestra fue del 9,7 %, dentro de los rangos descriptos en la literatura.^{20,21}

TABLA 2. Coeficientes de regresión entre ronquido y funciones ejecutivas

Variable	Función ejecutiva	Modelo crudo			Modelo ajustado ¹		
		B	IC		B	IC	
Sesión 1 Precisión P*100	Errores Go (omisión)	-0,66*	-1,31	-0,01	-0,74*	-1,44	-0,04
Sesión 1 Precisión R*100		-4,87	-10,20	0,43	-3,81	-9,33	1,71
Tiempo de reacción P		15,05	-8,28	38,4	11,3	-11,3	33,9
Sesión 2 Precisión P*100	Errores No-Go (comisión)	-2,06*	-3,20	-0,92	-2,15*	-3,34	-0,95
Sesión 2 Precisión R*100		-0,12	-1,47	1,23	-1,07	-2,61	0,46
Tiempo de reacción R		11,12	-9,10	31,4	7,24	-14,90	29,4

¹ Ajustado por sexo, actividad física, sobrepeso/obesidad y duración del sueño. * $p < 0,05$.

B: coeficiente b; IC: Intervalo de confianza.

TABLA 3. Coeficientes de regresión entre Pediatric Sleep Questionary positivo y funciones ejecutivas

Variable	Función ejecutiva	Modelo crudo			Modelo ajustado ¹		
		B	IC		B	IC	
Sesión 1 Precisión P*100	Errores Go (omisión)	-0,16	-0,94	0,62	-0,21	-1,03	0,60
Sesión 1 Precisión R*100		-3,13	-9,23	2,97	-2,90	-9,21	3,40
Tiempo de reacción P		-3,43	-31,37	24,52	-10,64	-38,97	17,69
Sesión 2 Precisión P*100	Errores No-Go (comisión)	-1,98*	-3,31	-0,66	-1,99*	-3,33	-0,64
Sesión 2 Precisión R*100		-0,32	-1,82	1,18	-0,90	-2,82	1,02
Tiempo de reacción R		2,68	-20,84	26,21	-3,05	-28,95	22,86

¹ Ajustado por sexo, actividad física, sobrepeso/obesidad y duración del sueño. * $p < 0,05$.

B: coeficiente b; IC: Intervalo de confianza.

La asociación específica entre funciones ejecutivas y TRS ha sido tema de numerosos estudios, aunque con resultados dispares.^{5,7,8,12,22-25} En nuestro estudio, hallamos diferencias estadísticamente significativas en adolescentes roncadores habituales comparados con no roncadores tanto en errores por comisión como en errores por omisión. Los errores por comisión se asocian a falta de control inhibitorio o impulsividad, mientras que los errores por omisión, a falta de atención.¹⁹ Por lo tanto, en nuestra muestra, los pacientes con ronquido habitual tuvieron mayores dificultades en atención y en lograr control inhibitorio que aquellos no roncadores. El ronquido habitual es un parámetro para tener en cuenta en pacientes con dificultades en logros académicos, independientemente de SAOS,^{7,8} ya que es uno de los factores que compromete en mayor medida las funciones ejecutivas según algunos estudios publicados.^{5,7,23} La explicación de esta asociación no está bien establecida, ya que algunos estudios muestran que la combinación de hipoxia intermitente asociada a sueño fragmentado contribuye al déficit cognitivo y a la alteración en funciones cognitivas.^{3,4,25,26} Esto podría ser una explicación para la asociación de déficit en funciones ejecutivas en SAOS, pero no incluye el ronquido habitual. Además, otros estudios no han encontrado asociación directa entre déficit cognitivo e hipoxia intermitente o sueño fragmentado.^{12,22,27} Esto sugiere que debe haber otros mecanismos implicados, más allá de la fragmentación/disrupción del sueño.²⁸

Este estudio identificó que entre el 5,8 % y el 8 % de los adolescentes tenían riesgo de SAOS (PSQ positivo). Este resultado supera la prevalencia de hasta el 6 % descripta en la literatura en niños,^{29,30} y sugiere que al menos una parte del aumento de prevalencia de SAOS podría iniciar en la adolescencia.

En nuestro estudio, también hallamos una asociación significativa entre adolescentes con riesgo de SAOS y errores por comisión en la prueba Go/No-Go comparado con aquellos sin riesgo de SAOS. Este resultado sugiere que existe falta de control inhibitorio o impulsividad en aquellos con riesgo de SAOS que podría influir en las funciones ejecutivas necesarias en el aprendizaje.²²

En este trabajo solo se pudo inferir un mayor riesgo de SAOS a través de PSQ positivo, lo que constituye su principal limitación, dado que el estándar de oro para la evaluación de SAOS es la polisomnografía, método con altos

costos económicos debido al personal altamente capacitado, la tecnología involucrada, así como las instalaciones que requiere esta práctica fuera del ambiente clínico. En tal sentido, el PSQ es un método de detección validado fiable para la detección de SAOS, especialmente útil en entornos con recursos de menor complejidad. Este trabajo aporta evidencia sobre la asociación entre ronquido habitual y riesgo de SAOS, como parte de los trastornos de sueño y compromiso en funciones ejecutivas, a partir de un modelo ajustado por variables confusoras que pueden afectar los trastornos del sueño en adolescentes, grupo de edad menos estudiado y donde la hipertrofia de amígdalas y adenoides no sería el principal causante de TRS, como lo es en el grupo de edad preescolar. Futuras líneas de investigación podrían beneficiarse con la incorporación de herramientas de evaluación estandarizadas complementarias, como el test de atención selectiva de d2 o el BRIEF-2, que permitirían obtener una perspectiva más amplia sobre las dificultades atencionales en adolescentes con ronquido habitual. Estas herramientas deberían guiar el desarrollo de intervenciones efectivas para mejorar tanto la calidad del sueño como el rendimiento académico y social de los adolescentes afectados.

CONCLUSIONES

En este estudio, los roncadores habituales tienen menor control inhibitorio o mayor impulsividad, así como falta de atención, comparado con los adolescentes no roncadores. Aquellos adolescentes con riesgo de SAOS también tienen menor control inhibitorio que los que no están en el grupo de riesgo. Esta asociación sugiere considerar a los trastornos respiratorios de sueño, que incluyen el ronquido habitual, como factores que influyen en funciones ejecutivas y su potencial reversibilidad con tratamiento adecuado y oportuno. ■

Agradecimientos

Los autores agradecen a los participantes del estudio, a sus padres y a las autoridades escolares. También agradecen especialmente a la Dra. Victoria Fasano por su asesoramiento en el procesamiento de los datos.

REFERENCIAS

1. Gipson K, Lu M, Kinane TB. Sleep-disordered breathing in children. *Pediatr Rev.* 2019;40(1):3-13.
2. Vennard H, Buchan E, Davies P, Gibson N, Lowe D, Langley R. Paediatric sleep diagnostics in the 21st century: the era

- of "sleep-omics"? *Eur Respir Rev.* 2024;33(172):240041.
3. Mietchen J, Bennett D, Huff T, Hedges D, Gale SD. Executive function in pediatric sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2016;22(8):839-50.
4. Brockmann PE, Gozal D. Neurocognitive consequences in children with sleep disordered breathing: who is at risk? *Children (Basel).* 2022;9(9):1278.
5. Hunter SJ, Gozal D, Smith DL, Philby MF, Kaylegian J, Kheirandish-Gozal L. Effect of sleep-disordered breathing severity on cognitive performance measures in a large community cohort of young school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(6):739-47.
6. Menzies B, Teng A, Burns M, Lah S. Neurocognitive outcomes of children with sleep disordered breathing: A systematic review with meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2022;63:101629.
7. Isaiah A, Ernst T, Cloak CC, Clark DB, Chang L. Association between habitual snoring and cognitive performance among a large sample of preadolescent children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(5):426-33.
8. Brockmann PE, Urschitz MS, Schlaud M, Poets CF. Primary snoring in school children: prevalence and neurocognitive impairments. *Sleep Breath.* 2012;16(1):23-9.
9. Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, Weatherly RA, Dillon JE, Hodges EK, et al. Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics.* 2006;117(4):e769-78.
10. Frye SS, Fernandez-Mendoza J, Calhoun SL, Gaines J, Sawyer MD, He F, et al. Neurocognitive and behavioral functioning in adolescents with sleep-disordered breathing: a population-based, dual-energy X-ray absorptiometry study. *Int J Obes (Lond).* 2018;42(1):95-101.
11. Fraire JA, Deltetto NM, Catalani F, Beneitez A, Martín L, Fischman D, et al. Prevalencia de trastornos respiratorios del sueño en adolescentes y su relación con la presencia de obesidad e hipertensión arterial. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(4):245-50.
12. Beebe DW. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. *Sleep.* 2006;29(9):1115-34.
13. Watach AJ, Radcliffe J, Xanthopoulos MS, Novick M, Sawyer AM. Executive function impairments in adolescents with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Biol Res Nurs.* 2019;21(4):377-83.
14. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3ra ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
15. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes.* 2012;7(4):284-94.
16. Laíño FA, Santa María CJ, Bazán NE, Salvia HA, Tuñón I. Validación de un cuestionario de actividad física en niños y adolescentes de distintos estratos socioeconómicos. *Apunts Educ Fis Deporte.* 2017;33(127):35-43.
17. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. 2010. [Consulta: 2 de febrero de 2024]. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44441/9789243599977_spa.pdf
18. Tomás Vila M, Miralles Torres A, Beseler, Soto B. Versión española del Pediatric Sleep Questionnaire. Un instrumento útil en la investigación de los trastornos del sueño en la infancia. Análisis de su fiabilidad. *An Pediatr (Barc).* 2007;66(2):121-8.
19. Bezdjian S, Baker LA, Lozano DI, Raine A. Assessing inattention and impulsivity in children during the Go/NoGo task. *Br J Dev Psychol.* 2009;27(Pt 2):365-83.
20. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):242-52.
21. Sánchez T, Rojas C, Casals M, Tomás Bennett J, Gálvez C, Betancur C, et al. Trastornos respiratorios del sueño en niños escolares chilenos: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(6):718-25.
22. Bourke R, Anderson V, Yang JS, Jackman AR, Killedar A, Nixon GM, et al. Cognitive and academic functions are impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2011;12(5):489-96.
23. Smith DL, Gozal D, Hunter SJ, Kheirandish-Gozal L. Frequency of snoring, rather than apnea-hypopnea index, predicts both cognitive and behavioral problems in young children. *Sleep Med.* 2017;34:170-8.
24. Larsson I, Aili K, Lönn M, Svedberg P, Nygren JM, Ivarsson A, et al. Sleep interventions for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic literature review. *Sleep Med.* 2023;102:64-75.
25. Gatica D, Rodríguez-Núñez I, Zenteno D, Elso MJ, Montesinos JJ, Manterola C. Asociación entre trastornos respiratorios del sueño y rendimiento académico en niños de Concepción, Chile. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115:497-500.
26. Blunden SL, Beebe DW. The contribution of intermittent hypoxia, sleep debt and sleep disruption to daytime performance deficits in children: consideration of respiratory and non-respiratory sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2006;10(2):109-18.
27. Yang JSC, Nicholas CL, Nixon GM, Davey MJ, Anderson V, Walker AM, et al. Determining sleep quality in children with sleep disordered breathing: EEG spectral analysis compared with conventional polysomnography. *Sleep.* 2010;33(9):1165-72.
28. Djonlagic I, Saboisky J, Carusona A, Stickgold R, Malhotra A. Increased sleep fragmentation leads to impaired off-line consolidation of motor memories in humans. *PLoS One.* 2012;7(3):e34106.
29. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2012;130(3):e714-55.
30. McArdle N, Ward SV, Bucks RS, Maddison K, Smith A, Huang RC, et al. The prevalence of common sleep disorders in young adults: a descriptive population-based study. *Sleep.* 2020;43(10):zsaa072.

Habitual snoring in adolescents and its relationship to inhibitory control and attention

Javier A. Fraire^{1,2} , Noelia M. Deltetto¹ , Fabrizio Catalani^{3,4} , Analisa Beneitez⁴ , Lucía Martín⁴ , Daniela Fischman⁴ , Alicia B. Orden^{4,5} , Marcos Mayer^{4,5,6} 

ABSTRACT

Introduction. Sleep-disordered breathing (RBD), from habitual snoring to obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), can influence brain functioning by affecting executive functions such as attention and inhibitory control.

Objective. To analyze the association between snoring and executive functions, specifically attention, impulsivity/inhibitory control in Argentine adolescents.

Population and methods. In 2018, a cross-sectional study was conducted on 831 adolescents attending public and private schools in La Pampa. Sleep duration, snoring, and the risk of OSAS were assessed using the pediatric sleep questionnaire (PSQ) and executive functions (attention and inhibitory control) using the Go/No-Go test. The association between SRT and executive functions was performed using a robust regression model adjusted for body mass index, hours of sleep, and physical activity.

Results. About 10% of the participants were habitual snorers, and about 7% were at risk of OSA (positive PSQ), with no significant differences between sexes. Errors of commission (No-Go errors) ($\beta = 2.06$; -3.20, -0.92) and errors of omission (Go errors) ($\beta = -0.66$; -1.31, -0.01) were significantly higher in snorers vs. non-snorers. In addition, individuals at risk for OSAS showed significantly more commission errors (No-Go errors) than those without OSAS risk ($\beta = -1.98$; -3.31, -0.66).

Conclusions. The associations between snoring and inattention and impulsivity, and between the risk of sleep apnea and lower inhibitory control found in the present study suggest alterations in executive functions due to sleep disorders.

Keywords: *sleep-disordered breathing; obstructive sleep apnea; executive function; psychological inhibition; adolescent.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10519.eng>

To cite: Fraire JA, Deltetto NM, Catalani F, Beneitez A, Martín L, Fischman D, et al. Habitual snoring in adolescents and its relationship to inhibitory control and attention. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410519.

¹ Department of Pediatrics, Hospital Gobernador Centeno, General Pico, Argentina; ² Pediatric Clinic Service, Department of Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires, Autonomous City of Buenos Aires, Argentina; ³ Sports Department, Ministry of Social Welfare, Government of the Province of La Pampa, Argentina; ⁴ Fundación Centro de Salud e Investigaciones Médicas (CESIM), Santa Rosa, Argentina; ⁵ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina; ⁶ Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de La Pampa, Santa Rosa, Argentina.

Correspondence to Javier Fraire: javier.fraire@hospitalitaliano.org.ar

Funding: The study was developed with funding from the Ministry of Social Welfare of the province of La Pampa and the Universidad Nacional de La Pampa.

Conflict of interest: None.

Received: 8-2-2024

Accepted: 12-3-2024



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

Sleep-disordered breathing (SDB) describes a syndrome characterized by variable upper airway obstruction. It includes a spectrum of clinical entities, from habitual snoring to obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Some studies indicate that between 1% and 4% of the general pediatric population and 4% to 11% of adolescents have SDB.^{1,2} Sleep disruption and hypoxic episodes associated with SDB in the pediatric population have been suggested to affect the functioning of the prefrontal cortex. The cognitive domain most closely linked to this brain region is executive function.³ Growing evidence suggests that children with SDB are at increased risk for difficulties in attention, concentration, and vigilance, as well as intellectual deficits and other executive function impairments, leading to lower school performance.⁴⁻⁷ These difficulties in brain function have been demonstrated not only for children with OSAS but also for primary or habitual snoring.^{5,8}

The degree of compromise is more significant in those with moderate to severe OSAS and with obesity as a comorbidity.⁵ These findings have been described in school-age children, in whom tonsil and adenoid hypertrophy is the leading risk factor for OSAS;^{5,8} an improvement in cognitive difficulties is observed after adenotonsillectomy.^{2,9} However, there are fewer studies on adolescents, in whom overweight or obesity could play a preponderant role.^{10,11}

Adolescence is characterized by developing higher-order skills and functions that control goal-directed behaviors, processes, and cognitive performances.¹² Impairment of such executive functions can lead to maladaptive daily behaviors, difficulties in mentally manipulating information, maintaining attention and motivation, and deficiencies in planning, judgment, and decision-making.¹³

The present study aims to evaluate the association between habitual snoring and the risk of OSAS as part of sleep-disordered breathing and executive functions such as attention and impulsivity/inhibitory control.

POPULATION AND METHODS

In an initiative agreed with the Undersecretariat of Sports and the Ministry of Sports and Education of the province of La Pampa, a cross-sectional observational study was conducted in a convenience sample of adolescents born in 2005. The study, conducted between August and October 2018, included 30 public and private

management educational institutions from the 15 most numerous localities of the province, selected from a random sampling. All clinically healthy students (without a history of chronic disease or diagnosed or manifest anomalies) who gave their assent, added to the informed consent of their parents or guardians, were included. Students with a history of neurologic injury, diagnosed or manifest craniofacial anomalies, or diagnosed neurodevelopmental disorders or other conditions that could affect the results were excluded. Finally, those who did not correctly complete the forms were excluded.

The Ministry of Social Welfare and Education authorities evaluated and approved the study's ethical and methodological aspects. The Patagonian Independent Ethics Committee (CEIP, by its Spanish acronym) approved the protocol, and it is registered in the National Health Research Registry (IS002673).

The sociodemographic data of the participants were obtained from the provincial educational system database. Five team members performed anthropometric measurements in the schools following standardized protocols.¹⁴ Weight (kg) was recorded with a Tanita BF-350® digital scale (Tanita Corp., Tokyo, Japan), and height (cm) was measured with a SECA® stadiometer (S-213, Hamburg, Germany). Body mass index (BMI = weight(kg)/height[m²]) was calculated, and adolescents were classified into two groups: not overweight (underweight and normal weight) and overweight (including obesity) according to the cut-off points of the International Obesity Task Force (IOTF) reference.¹⁵ Physical activity was assessed using a specific module of the Argentine Social Debt Survey (EDSA, by its Spanish acronym), validated by Laíño et al.,¹⁶ that estimates the average daily physical activity. Students with values ≥60 min/day were considered as physically active (PA), according to the recommendations of the World Health Organization.¹⁷

Pediatric Sleep Questionnaire

Together with the consent form, the parents or guardians received a questionnaire for evaluating the hours of sleep, one of which is the PSQ (Pediatric Sleep Questionnaire), validated in Spanish.¹⁸

The hours of sleep were estimated by evaluating the time parents reported that their children went to bed, went to sleep, and got up in the morning. Sleep for a short duration was

considered sleep for less than 8 hours. The PSQ is composed of 22 items divided into three main domains: snoring (9 items), sleepiness (7 items), and behavior (6 items), with three response options (Yes, No, and Don't know). A positive snorer was defined as a subject who answered at least one of the following two questions of the PSQ: A1 Does he snore more than half the time? and A2: Does he always snore? A subject at increased risk of OSA is defined as a positive response for more than one-third of the items (8 or more positive questions) on the PSQ questionnaire.

Go/No-Go test

Before the anthropometric assessment, all adolescents were given the Go/No-Go test (session 1:128 Go/32 No-Go stimuli; session 2:32 Go/128 No-Go stimuli). This test requires participants to respond to a target stimulus (e.g., a letter, in our case, P or R). The response is motor and consists of pressing a button (mouse click) before the Go stimulus, not doing so before a No-Go stimulus, and having to do it as fast as possible.¹⁹ Errors of commission (No-Go errors) are motor responses that occur when they are not required, and it is assumed that a lower hit rate before No-Go stimuli implies a lack of inhibitory control or impulsivity. Errors of omission (Go errors) occur due to a lack of motor response when required; a lower hit rate to Go stimuli is assumed to reflect inattention. The total duration of the test is 8 minutes.

Data analysis

The Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test was applied to establish the variables' distribution type. A robust linear regression model was used on the raw data to analyze the association between snoring and positive PSQ with executive functions and adjusted for sex, physical activity, overweight/obesity (OW/OB), and sleep duration. We considered a p -value <0.05 was considered statistically significant. Data were analyzed with R 3.4.3™ (Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and SPSS 25.0™ for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTS

A total of 831 subjects were included from 1017 who were initially invited to participate in the study, of which 5 were excluded because they did not show up on the appointment day or did not complete the questionnaire correctly.

Finally, 377 males (45.6%) and 449 females (54.4%) were evaluated, with a mean age of 13.1 ± 0.4 years. Standardized BMI values were close to one deviation above the median of the IOTF reference. Overweight (including obesity) exceeded 30%. Of this percentage, 12.7% of the males and 11.8% of the females were obese. Median nightly sleep was 8 hours; slightly more than one-third of the adolescents slept less than 8 hours. At least 60% of the subjects complied with 60 minutes of daily physical activity; males were significantly more active than females. Between 9% and 10% of the respondents were snorers, and between 5% and 8% were at risk of OSAS (positive PSQ), with no significant differences between sexes. All variables showed asymmetric distributions (*Table 1*).

Robust linear regression models were applied to analyze individuals with habitual snoring and risk of OSAS and executive functions. The first model corresponded to the crude model. Then the adjusted models were tested for the different independent variables—expressed as quantitative or categorical variables—physical activity, BMI (Z_{IMC}) or OW/OB, and sleep duration (or sleep <8 hours). In all cases, the results of the adjustments were similar, whether quantitative or categorical variables were used.

Snoring indicated significant regression coefficients for hit rate against No-Go stimuli in snoring vs. non-snoring students, both in the crude model ($\beta = -2.06; -3.20, -0.92$) and in the model adjusted for sex, physical activity, OW/OB, and sleep duration ($\beta = -2.15; -3.34, -0.95$). Significantly lower coefficients of hit rate against Go stimuli were also found in snoring vs. non-snoring subjects in both the crude model ($\beta = -0.66; -1.31, -0.01$) and adjusted ($\beta = -0.74; -1.44, -0.04$) (*Table 2*).

Concerning the risk of OSAS, significant regression coefficients were obtained for the hit rate to No-Go stimuli in students with positive PSQ vs. students without risk of OSAS, both in the crude model ($\beta = -1.98; -3.31, -0.66$) and in the adjusted model ($\beta = -1.99; -3.33, -0.64$) (*Table 3*).

There were no significant differences in the mean reaction time for snoring and the risk of OSAS.

DISCUSSION

There is no universally accepted definition for snoring. In practice, human perception by parents is the gold standard for diagnosis.²⁰ In studies

TABLE 1. Descriptive parameters of the sample¹

	Males	Females	p-value
N (%)	377 (45.6)	449 (54.4)	
Age (years)	13.1 (0.4)	13.1 (0.4)	0.362
BMI (z-score)	0.83 (1.6)	0.92 (1.5)	0.294
Overweight/obesity (%)	32.1	37.9	0.084
Sleep (hours)	8.0 (1.5)	8.0 (2.0)	0.779
Short sleep (%)	30.8	33.0	0.509
PA (%)	71.9	64.1	0.018
Snoring (%)	10.4	9.1	0.540
PSQ + (%)	5.8	8.0	0.221

¹Except for age, quantitative variables correspond to the median and interquartile range.

N: number; BMI: body mass index; PA: physically active; PSQ: Pediatric Sleep Questionnaire.

that asked whether snoring always occurs, the prevalence is 1.5% to 6.2%; in studies that ask whether snoring occurs frequently, it is from 3.2% to 14.8%.^{20,21} The prevalence of snoring in this sample was 9.7%, within the ranges described in the literature.^{20,21} Numerous studies have examined the specific association between executive functions and SDB, although with mixed results.^{5,7,8,12,22-25}

Our study found statistically significant differences between habitual adolescent snorers

and non-snorers in both commission and omission errors. Errors of commission are associated with a lack of inhibitory control or impulsivity, while errors of omission are associated with inattention.¹⁹ Therefore, in our sample, patients with habitual snoring had greater difficulties in attention and in achieving inhibitory control than those who did not snore. Habitual snoring is a parameter to consider in patients with difficulties in academic achievement, independently of OSAS,^{7,8} since it is one of the factors that compromise executive

TABLE 2. Regression coefficients between snoring and executive functions

Variable	Executive function	Raw model			Adjusted model ¹		
		B	CI		B	CI	
Session 1 Accuracy P*100	Go errors (omission)	-0.66*	-1.31	-0.01	-0.74*	-1.44	-0.04
Session 1 Accuracy R*100		-4.87	-10.20	0.43	-3.81	-9.33	1.71
Reaction time P		15.05	-8.28	38.4	11.3	-11.3	33.9
Session 2 Accuracy P*100	No-Go errors (commission)	-2.06*	-3.20	-0.92	-2.15*	-3.34	-0.95
Session 2 Accuracy R*100		-0.12	-1.47	1.23	-1.07	-2.61	0.46
Reaction time R		11.12	-9.10	31.4	7.24	-14.90	29.4

¹ Adjusted for sex, physical activity, overweight/obesity and sleep duration. * p < 0.05.

B: b coefficient; CI: confidence interval.

TABLE 3. Regression coefficients between positive Pediatric Sleep Questionnaire and executive functions

Variable	Executive function	Raw model			Adjusted model ¹		
		B	CI		B	CI	
Session 1 Accuracy P*100	Go errors (omission)	-0.16	-0.94	0.62	-0.21	-1.03	0.60
Session 1 Accuracy R*100		-3.13	-9.23	2.97	-2.90	-9.21	3.40
Reaction time P		-3.43	31.37	24.52	-10.64	38.97	17.69
Session 2 Accuracy P*100	No-Go errors (commission)	-1.98*	-3.31	-0.66	-1.99*	-3.33	-0.64
Session 2 Accuracy R*100		-0.32	-1.82	1.18	-0.90	-2.82	1.02
Reaction time R		2.68	-20.84	26.21	-3.05	-28.95	22.86

¹ Adjusted for sex, physical activity, overweight/obesity and sleep duration. * p < 0.05.

B: b coefficient; CI: confidence interval.

functions to a greater extent, according to some published studies.^{5,7,23} The explanation for this association is not well established since some studies show that the combination of intermittent hypoxia associated with fragmented sleep contributes to cognitive deficit and alteration in cognitive functions.^{3,4,25,26}

This could explain the association of executive function deficits in OSAS but does not include habitual snoring. In addition, other studies have found no direct association between cognitive deficits and intermittent hypoxia or fragmented sleep.^{12,22,27} This suggests that there must be other mechanisms involved beyond sleep fragmentation/disruption.²⁸

This study identified that 5.8% to 8% of adolescents were at risk for OSA (PSQ positive). This result exceeds the prevalence of up to 6% described in the literature in children^{29,30} and suggests that at least some of the increased prevalence of OSAS may begin in adolescence.

Our study also found a significant association between adolescents at risk of OSAS and commission errors in the Go/No-Go test compared to those without risk of OSAS. This result suggests a lack of inhibitory control or impulsivity in those at risk for OSAS that could influence the executive functions necessary for learning.²²

In this study, it was only possible to infer a higher risk of OSAS through positive PSQ, which is its main limitation, given that the gold standard for the evaluation of OSAS is polysomnography, a method with high economic costs due to the highly trained personnel, the technology involved, as well as the facilities required for this practice outside the clinical setting. In this sense, PSQ is a reliable, validated screening method for detecting OSAS, especially useful in settings with less complex resources. This work provides evidence on the association between habitual snoring and risk of OSAS, as part of sleep disorders and compromise in executive functions, from a model adjusted for confounding variables that may affect sleep disorders in adolescents, a less studied age group and where tonsil and adenoid hypertrophy would not be the leading cause of SDB, as it is in the preschool age group. Future lines of research could benefit from incorporating complementary standardized assessment tools, such as the d2 selective attention test or the BRIEF-2, which would provide a broader perspective on attentional difficulties in adolescents with habitual snoring. These tools should guide the

development of effective interventions to improve sleep quality and affect adolescents' academic and social performance.

CONCLUSIONS

In this study, habitual snorers have lower inhibitory control or greater impulsivity, as well as inattention, compared with non-snoring adolescents. Those adolescents at risk for OSAS also have lower inhibitory control than those who are not in the risk group. This association suggests considering sleep breathing disorders, including habitual snoring, as factors influencing executive functions and their potential reversibility with adequate and timely treatment. ■

Acknowledgments

The authors thank the study participants, their parents, and school authorities. They also thank Dr. Victoria Fasano for her advice on data processing.

REFERENCES

- Gipson K, Lu M, Kinane TB. Sleep-disordered breathing in children. *Pediatr Rev*. 2019;40(1):3-13.
- Vennard H, Buchan E, Davies P, Gibson N, Lowe D, Langley R. Paediatric sleep diagnostics in the 21st century: the era of "sleep-omics"? *Eur Respir Rev*. 2024;33(172):240041.
- Mietchen J, Bennett D, Huff T, Hedges D, Gale SD. Executive function in pediatric sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016;22(8):839-50.
- Brockmann PE, Gozal D. Neurocognitive consequences in children with sleep disordered breathing: who is at risk? *Children (Basel)*. 2022;9(9):1278.
- Hunter SJ, Gozal D, Smith DL, Philby MF, Kaylegian J, Khairandish-Gozal L. Effect of sleep-disordered breathing severity on cognitive performance measures in a large community cohort of young school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(6):739-47.
- Menzies B, Teng A, Burns M, Lah S. Neurocognitive outcomes of children with sleep disordered breathing: A systematic review with meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2022;63:101629.
- Isaiah A, Ernst T, Cloak CC, Clark DB, Chang L. Association between habitual snoring and cognitive performance among a large sample of preadolescent children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(5):426-33.
- Brockmann PE, Urschitz MS, Schlaud M, Poets CF. Primary snoring in school children: prevalence and neurocognitive impairments. *Sleep Breath*. 2012;16(1):23-9.
- Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, Weatherly RA, Dillon JE, Hodges EK, et al. Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics*. 2006;117(4):e769-78.
- Frye SS, Fernandez-Mendoza J, Calhoun SL, Gaines J, Sawyer MD, He F, et al. Neurocognitive and behavioral functioning in adolescents with sleep-disordered breathing: a population-based, dual-energy X-ray absorptiometry study. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(1):95-101.
- Fraire JA, Deltetto NM, Catalani F, Beneitez A, Martín L, Fischman D, et al. Prevalencia de trastornos respiratorios del sueño en adolescentes y su relación con la presencia

- de obesidad e hipertensión arterial. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(4):245-50.
12. Beebe DW. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. *Sleep.* 2006;29(9):1115-34.
 13. Watach AJ, Radcliffe J, Xanthopoulos MS, Novick M, Sawyer AM. Executive function impairments in adolescents with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Biol Res Nurs.* 2019;21(4):377-83.
 14. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3ra ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2013.
 15. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes.* 2012;7(4):284-94.
 16. Laíño FA, Santa María CJ, Bazán NE, Salvia HA, Tuñón I. Validación de un cuestionario de actividad física en niños y adolescentes de distintos estratos socioeconómicos. *Apunts Educ Fis Deporte.* 2017;33(127):35-43.
 17. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. 2010. [Accessed on: 2 de febrero de 2024]. [Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44441/9789243599977_spa.pdf]
 18. Tomás Vila M, Miralles Torres A, Beseler, Soto B. Versión española del Pediatric Sleep Questionnaire. Un instrumento útil en la investigación de los trastornos del sueño en la infancia. Análisis de su fiabilidad. *An Pediatr (Barc).* 2007;66(2):121-8.
 19. Bezdjian S, Baker LA, Lozano DI, Raine A. Assessing inattention and impulsivity in children during the Go/NoGo task. *Br J Dev Psychol.* 2009;27(Pt 2):365-83.
 20. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):242-52.
 21. Sánchez T, Rojas C, Casals M, Tomás Bennett J, Gálvez C, Betancur C, et al. Trastornos respiratorios del sueño en niños escolares chilenos: prevalencia y factores de riesgo. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(6):718-25.
 22. Bourke R, Anderson V, Yang JS, Jackman AR, Killeard A, Nixon GM, et al. Cognitive and academic functions are impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2011;12(5):489-96.
 23. Smith DL, Gozal D, Hunter SJ, Kheirandish-Gozal L. Frequency of snoring, rather than apnea-hypopnea index, predicts both cognitive and behavioral problems in young children. *Sleep Med.* 2017;34:170-8.
 24. Larsson I, Aili K, Lönn M, Svedberg P, Nygren JM, Ivarsson A, et al. Sleep interventions for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic literature review. *Sleep Med.* 2023;102:64-75.
 25. Gatica D, Rodríguez-Núñez I, Zenteno D, Elso MJ, Montesinos JJ, Manterola C. Asociación entre trastornos respiratorios del sueño y rendimiento académico en niños de Concepción, Chile. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115:497-500.
 26. Blunden SL, Beebe DW. The contribution of intermittent hypoxia, sleep debt and sleep disruption to daytime performance deficits in children: consideration of respiratory and non-respiratory sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2006;10(2):109-18.
 27. Yang JSC, Nicholas CL, Nixon GM, Davey MJ, Anderson V, Walker AM, et al. Determining sleep quality in children with sleep disordered breathing: EEG spectral analysis compared with conventional polysomnography. *Sleep.* 2010;33(9):1165-72.
 28. Djonlagic I, Saboisky J, Carusona A, Stickgold R, Malhotra A. Increased sleep fragmentation leads to impaired off-line consolidation of motor memories in humans. *PLoS One.* 2012;7(3):e34106.
 29. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2012;130(3):e714-55.
 30. McArdle N, Ward SV, Bucks RS, Maddison K, Smith A, Huang RC, et al. The prevalence of common sleep disorders in young adults: a descriptive population-based study. *Sleep.* 2020;43(10):zsaa072.

Disruptores endócrinos como factor de riesgo de telarca precoz idiopática en niñas. Estudio de casos y controles

Florencia I. Palmieri¹, Mirta G. Gryngarten², Andrea J. Arcari², Verónica Umido³, Analía V. Freire²

RESUMEN

Introducción. La telarca precoz idiopática (TPI) se define como el crecimiento mamario en niñas antes de los 8 años, sin la activación del eje gonadotrófico. Entre las etiologías probables, se han sugerido disruptores endócrinos (DE) con acción estrogénica.

Objetivo. Evaluar si existe asociación entre la exposición y grado de exposición a los principales DE con acción estrogénica en nuestro medio y el desarrollo de TPI.

Población y métodos. Encuesta estructurada a cuidadores de niñas entre 3 y 8 años con diagnóstico de TPI y controles. La exposición evaluada incluyó diferentes DE: bisfenol A (BPA), fitoestrógenos, ftalatos y parabenos, considerando el grado de exposición según frecuencia semanal.

Resultados. Se entrevistó a cuidadores de 50 casos ($7,2 \pm 1,3$ años) y de 48 controles ($6,7 \pm 1,5$ años). Se encontró asociación con TPI y la exposición a fitoestrógenos en alimentos (OR: 14,6; IC95% 1,8-118; $p < 0,01$), el uso de recipientes con BPA expuestos a cambios de temperatura (OR 2,6; IC95% 1,1-6,5; $p < 0,05$), contacto con ftalatos (OR 2,9; IC95% 1,2-7,5; $p < 0,05$) y parabenos (OR 2,7; IC95% 1,2-6,1; $p < 0,05$). En todos los DE detallados se encontró, además, asociación de TPI según el grado de exposición a ellos.

Conclusiones. La exposición y el grado de exposición a distintas fuentes de fitoestrógenos, BPA, parabenos y ftalatos se asociaron con el desarrollo de TPI.

Palabras clave: disruptores endócrinos; pubertad precoz; bisfenol A; fitoestrógenos; parabenos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10501>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10501.eng>

Cómo citar: Palmieri FI, Gryngarten MG, Arcari AJ, Umido V, Freire AV. Disruptores endócrinos como factor de riesgo de telarca precoz idiopática en niñas. Estudio de casos y controles. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202410501.

¹ Unidad 6 de Clínica Pediátrica; ² Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá (CEDIE) CONICET – FEI – División de Endocrinología; ³ División de Epidemiología y Vacunas; Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Analía V. Freire: afreire@cedie.org.ar

Financiamiento: La Dra. Florencia I. Palmieri realizó el presente estudio en el marco de la Beca de Investigación Clínica de la Sociedad Argentina de Pediatría año 2022 bajo la dirección de la Dra. Analía V. Freire.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-7-2024

Aceptado: 7-1-2025



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

Uno de los cuadros de desarrollo sexual precoz en las niñas es la telarca precoz idiopática (TPI). Esta se define como el crecimiento mamario unilateral o bilateral en niñas antes de los 8 años, sin la activación del eje gonadotrófico, aceleración de la velocidad de crecimiento o avance en la maduración ósea. Se la considera una “variante de la pubertad” no progresiva y una afección benigna, pero es diagnóstico diferencial de cuadros de pubertad precoz central.¹⁻³

En las últimas décadas, en varias regiones del mundo, se ha descripto un adelanto en la edad de inicio del desarrollo mamario sin que esto se asocie a un adelanto en la edad de la menarca. Los disruptores endócrinos (DE) son los determinantes más importantes para explicar este fenómeno.²⁻⁵

Los DE fueron definidos por la Endocrine Society en 2015 como “una sustancia química exógena o una mezcla de sustancias químicas que interfiere con cualquier aspecto de la acción hormonal”.⁶ Los DE con acción estrogénica pueden actuar a nivel central del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal interfiriendo mecanismos de retroalimentación inhibitorios o en tejidos periféricos por acción mimética con la hormona natural.^{4,7,8} Tienen una naturaleza ubicua; son químicos parte de las industrias, alimentos, plásticos y materiales comunes de la vida cotidiana. Estas sustancias pueden ingresar al organismo por vía transdérmica, oral o inhalatoria.²

Los DE con acción estrogénica de origen natural más extendidos son los fitoestrógenos contenidos en la soja. Estos poseen gran similitud en su estructura química con el estrógeno natural (17 β estradiol) existiendo mimetismo a nivel de su receptor. Entre los DE sintéticos, el bisfenol A (BPA), los ftalatos y parabenos son los más utilizados en materiales de consumo frecuente en ámbitos urbanos.^{3,7,9}

El BPA, presente en materiales plásticos, es liberado hacia las bebidas o alimentos contenidos en recipientes plásticos después de ser sometidos a variaciones de temperatura, llevando así a su ingestión inadvertida.^{3,10} Estas sustancias son xenoestrógenos, por lo que tienen la capacidad de actuar como estrógenos, con menor actividad biológica.^{7,11} Otros de ellos son los parabenos que se utilizan como conservantes en cosméticos, incluidos maquillaje, humectantes, productos para el cabello, y los ftalatos, empleados como materia prima como polivinilos o aditivos en la producción

de plásticos.¹² La investigación sobre los efectos de los DE afronta múltiples dificultades: curvas dosis-respuesta variables no lineales, efecto biológico aditivo entre ellos, la diferente vulnerabilidad interindividual, períodos de latencia variables como así también el desconocimiento técnico relacionado a la cuantificación en sangre/tejidos de los DE y sobre su metabolización, entre otros.^{13,14} Sin embargo, en la bibliografía hay numerosas publicaciones que vinculan la acción de DE con el desarrollo mamario prematuro en niñas.^{3,4,7,8,15-19}

OBJETIVO

Evaluar si existe asociación entre la exposición y el grado de exposición a los principales DE con con acción estrogénica en nuestro medio y el desarrollo de TPI en niñas.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio, observacional analítico de casos y controles. La población de estudio correspondió a niñas entre 3 y 8 años que concurrieron al Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Entre los casos, se incluyeron niñas que consultaban por primera vez en los consultorios externos de la División de Endocrinología al confirmar el diagnóstico de TPI definida por inicio del desarrollo mamario unilateral o bilateral antes de los 8 años de edad en ausencia de otros signos de pubertad, sin aceleración de la velocidad de crecimiento ni progresión de la edad ósea. Los controles fueron niñas sanas atendidas en el consultorio de seguimiento longitudinal del niño y su familia, que concurrían para control de salud o demanda espontánea y que carecían de desarrollo mamario prematuro al examen físico, incorporándose secuencialmente emparejadas por edad con los casos.

Se excluyeron niñas que cumplieran una dieta especial o recibieran medicamentos por enfermedad crónica, excepto corticoides inhalados.

Se diseñó una encuesta estructurada para evaluar la exposición a los DE de acción estrogénica adaptada a nuestra realidad social y de fácil comprensión para los cuidadores. Para ello se realizó un trabajo de terreno en el cual se inspeccionó mediante lectura del etiquetado los componentes de diferentes productos de consumo masivo (alimentos, productos de cuidado/higiene personal, juegos y medioambiente) entre los cuales se hallaron los 4 DE con acción estrogénica que se

seleccionaron: BPA, fitoestrógenos, ftalatos y parabenos.

La encuesta consistió en 17 preguntas (*Material complementario*). Cada una de ellas identificó una variable de exposición y se registró el grado de exposición de la siguiente manera: “sin exposición” cuando la frecuencia semanal era nula, “baja exposición” cuando era de 1 a 3 veces por semana, y “alta exposición” cuando la frecuencia era de 4 o más veces por semana. Se realizó una prueba piloto para constatar la fácil comprensión de las consignas. El cuestionario fue administrado por un mismo investigador, quien leía y explicaba las preguntas, y registraba las respuestas.

El protocolo de este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (nro. 7779). El consentimiento informado se realizó por escrito previo a la realización de la encuesta.

Análisis estadístico

Para la descripción de variables numéricas, se utilizó media y desviación estándar, y proporción para las variables categóricas.

Para evaluar la asociación de cada variable de exposición y la TPI, se utilizó la prueba de chi-cuadrado y adicionalmente chi-cuadrado de tendencia lineal para evaluar también la asociación con el grado de exposición. Luego, las variables con significancia estadística que evaluaban la exposición a un mismo DE se

agruparon. Para estimar la asociación de cada DE con la TPI se utilizó la prueba de chi-cuadrado y se expresó como odds ratio (OR, IC95%). Se consideró como significativa una $p < 0,05$. Se utilizó GraphPadPrism version 5.00 (www.graphpad.com).

No se realizó una estimación del tamaño muestral, sino que este corresponde a todas las pacientes que concurrieron a la División de Endocrinología por TPI y controles emparejados por edad durante el período de un año.

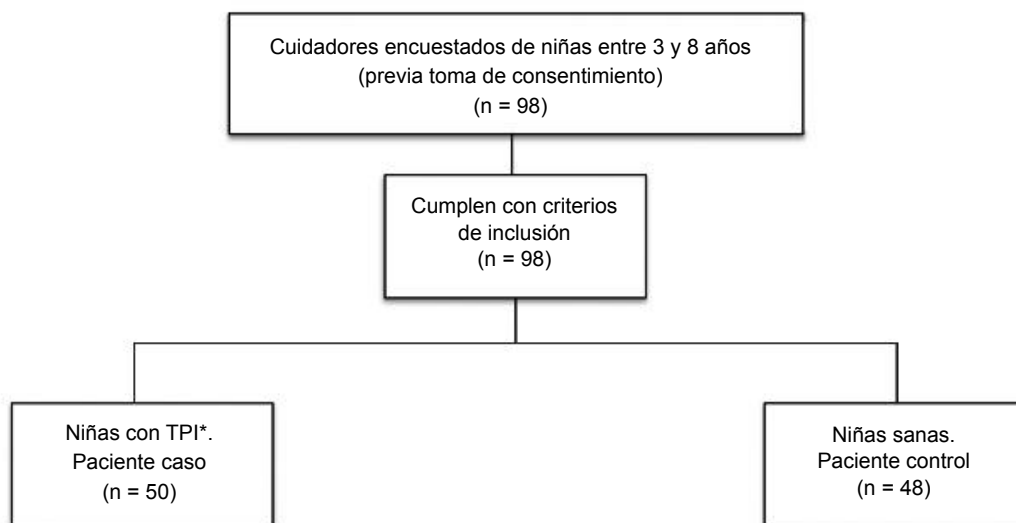
RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 50 niñas con TPI y 48 controles emparejados por edad durante el período del 1 de octubre de 2022 al 1 de octubre de 2023. Se encuestó a 98 cuidadores (95 % madres) (*Figura 1*). Al momento de la encuesta, las niñas con TPI tenían $7,2 \pm 1,3$ años y los controles, $6,7 \pm 1,5$ años ($p = \text{NS}$). El inicio del desarrollo mamario en el grupo de TPI fue referido a los $6 \pm 2,3$ años.

No hubo diferencia en el área geográfica de procedencia de los casos y controles. La procedencia fue Ciudad Autónoma de Buenos Aires en el 36 % y el 24 %, primer cordón del conurbano en el 12 % y el 22 %, segundo cordón en el 42 % y el 40 % de casos y controles respectivamente; y tercer cordón en el 8 % en ambos grupos ($p = \text{NS}$).

La *Tabla 1* resume el análisis de asociación con la TPI de cada variable identificada en la

FIGURA 1. Flujograma que muestra la distribución de los pacientes por grupo



*TPI: telarca precoz idiopática.

encuesta y luego con el grado de exposición.

La *Tabla 2* muestra el análisis de asociación de la TPI, pero por categoría de cada uno de los DE evaluados agrupando en ellos solo las variables con significancia estadística.

Bisfenol A (BPA)

Entre las fuentes de BPA evaluadas, se evidenció asociación significativa con la TPI en las siguientes variables: hábito de calentar alimentos o bebidas en envases plásticos

(microondas, pava eléctrica), reutilización de envases plásticos para refrigerar bebidas y el uso de films/bolsas de plástico para cocción de alimentos. No se evidenció asociación en traslado de bebidas en envases plásticos, consumo de enlatados y consumo de bebidas en envase tetrabrik (ambos con cubierta plástica) (*Tabla 1*).

Considerando solo las variables evaluadas con asociación significativa, la categoría BPA mostró un OR = 2,6 (IC95% 1,1-6,5; $p < 0,05$) para el desarrollo de TPI (*Tabla 2*).

TABLA 1. Asociación de la exposición a disruptores endócrinos con telarca precoz para cada una de las variables extraídas de la encuesta

Variables por categoría de disruptor endócrino	n total exp./ total niñas	n exp. casos/ total casos	n exp. controles/ total controles	Chi cuadrado	Chi cuadrado de tendencia
BISFENOL A					
Hábito de calentar alimentos o bebidas en envases plásticos	45/98	29/50	16/48	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Traslado de bebidas en envases plásticos	82/98	42/50	40/48	$p = \text{NS}$	$p = \text{NS}$
Reutilización de envases plásticos para refrigerar bebidas	52/98	32/50	20/48	$p < 0,05$	NC*
Uso de films/bolsas de plástico para cocción de alimentos	15/98	13/50	2/48	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Consumo de enlatados	77/98	40/50	37/48	$p = \text{NS}$	$p = \text{NS}$
Consumo de bebidas en envase tetrabrik	78/98	40/50	38/48	$p = \text{NS}$	$p = \text{NS}$
FITOESTRÓGENOS					
Consumo de soja en alimentos ultraprocesados	83/98	48/50	35/48	$p < 0,05$	$p < 0,001$
Consumo de alimentos de soja	26/98	18/50	8/48	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Derivados de soja en golosinas	97/98	50/50	47/48	$p = \text{NS}$	$p < 0,05$
PARABENOS					
Uso de cremas cosméticas con parabenos en las cuidadoras	37/98	21/50	16/48	$p = \text{NS}$	$p = \text{NS}$
Uso de maquillajes en las niñas	51/98	32/50	19/48	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Uso de crema hidratante/protector solar con parabenos en las niñas	45/98	25/50	20/48	$p = \text{NS}$	$p = \text{NS}$
Uso de repelentes de insectos con parabenos	68/98	36/50	32/48	$p = \text{NS}$	$p = \text{NS}$
Uso de piojicidas con parabenos	13/98	10/50	3/48	$p = \text{NS}$	$p = \text{NS}$
FTALATOS					
Uso de esmaltes de uñas en niñas	46/98	29/50	17/48	$p < 0,05$	$p < 0,01$
Uso de <i>Slime</i> como juego	53/98	36/50	17/48	$p < 0,001$	$p < 0,001$

*NC: No corresponde. NS: No significativo.

Exp.: expuestas. Chi-cuadrado representa la medida de asociación. Chi-cuadrado de tendencia representa la asociación con el grado de exposición.

TABLA 2. Análisis agrupado por categoría de disruptores endócrinos para el riesgo de telarca precoz idiopática

Categoría de disruptor endócrino	n total exp./ total niñas	n exp. casos/ total casos	n exp. controles/ total controles	Fuerza de asociación
Fitoestrógenos	86/98	49/50	37/48	OR = 14,6 (IC95% 1,8-118) $p < 0,01$
Bisfenol A	69/98	40/50	29/48	OR = 2,6 (IC95% 1,1-6,5) $p < 0,05$
Parabenos	51/98	32/50	19/48	OR = 2,7 (IC95% 1,2-6,1) $p < 0,05$
Ftalatos	70/98	41/50	29/48	OR = 3 (IC95% 1,2-7,5) $p < 0,05$

Exp.: expuestas. OR: odds ratio.

Fitoestrógenos

En la encuesta se consideró el consumo de soja o sus derivados en pleno conocimiento o en forma inadvertida, como ocurre con los alimentos ultraprocesados congelados que la contienen, y ambos fueron significativos. El 88 % de las niñas encuestadas tenían algún grado de exposición a fitoestrógenos. Con respecto al amplio consumo golosinas/galletitas con derivados de soja contenidos, no se halló asociación en este tamaño muestral, pero, sin embargo, parece tener influencia la frecuencia semanal de consumo según refleja la prueba de chi-cuadrado de tendencia (*Tabla 1*).

Evaluando en forma global la categoría fitoestrógenos mostró un elevado riesgo para el desarrollo de TPI con OR = 14,6 (IC95% 1,8-118; $p < 0,01$) (*Tabla 2*).

Parabenos

Entre las variables evaluadas, se evidenció que el uso de maquillaje por las niñas y el grado de exposición por frecuencia presentaba asociación significativa con la TPI (*Tabla 1*). Esto determinó un OR = 2,7 (IC95% 1,2-6,1; $p < 0,05$) (*Tabla 2*). El porcentaje de niñas encuestadas que empleaban productos de maquillaje tanto de tipo adulto como infantil fue del 52 %.

No se evidenció asociación con el uso de cremas cosméticas con parabenos en las cuidadoras, el uso de crema hidratante/protector solar con parabenos en las niñas, el uso de repelentes de insectos ni de los piojicidas con parabenos (*Tabla 1*).

Ftalatos

El uso esmaltes de uñas en las niñas y el uso de *slime* como juego mostró asociación significativa con TPI, así como también con el grado de exposición por frecuencia (*Tabla 1*). Se determinó para los ftalatos OR = 2,9 (IC95% 1,2-7,5; $p < 0,05$) para el desarrollo de TPI (*Tabla 2*). La proporción de niñas encuestadas que utilizaban esmalte de uñas fue del 47 %.

DISCUSIÓN

En las últimas décadas, han surgido evidencias que sustentan la hipótesis de que los DE con acción estrogénica podrían interferir el tiempo puberal actuando tanto a nivel central como periférico.⁸ Los mecanismos incluyen tanto la interferencia en mecanismos de *feedback* principalmente inhibitorios como la acción periférica mimetizando la hormona natural,

además de la influencia sobre mecanismos epigenéticos más complejos que modulan principalmente el metabolismo y el desarrollo.

A pesar de que la investigación sobre efectos de los DE sobre la salud enfrenta numerosos obstáculos,¹²⁻¹⁴ en las últimas décadas fueron surgiendo evidencias sobre el rol potencial de los DE tanto de forma directa como indirecta sobre la patogénesis de la TPI.^{3-5,7,8,15-19}

Este estudio es el primero que da a conocer la situación de nuestra población en relación con la amplia exposición que existe en nuestro medio de DE con acción estrogénica. De nuestros resultados se desprende que la exposición a ciertos DE son factores de riesgo para el desarrollo de TPI. Los de mayor impacto fueron los fitoestrógenos de soja a través de alimentos, pero también fueron importantes el BPA contenido en recipientes plásticos con bebidas o alimentos que se exponen a cambios de temperatura, los ftalatos en esmaltes de uñas o el juego (*slime*) y los parabenos en el uso de maquillaje o productos cosméticos.

En relación con el BPA, coincidentemente con la literatura,^{3,20} encontramos que fueron de significado estadístico solo las variables que involucraban cambios en la temperatura de los recipientes.

La mayor asociación hallada para TPI fue la exposición a fitoestrógenos; fueron evaluados principalmente alimentos de consumo masivo que presentan soja agregada o derivados de soja. Incluso el riesgo de TPI se asoció con el grado de exposición considerado según la mayor frecuencia semanal de consumo. En la literatura existen reportes de epidemias regionales de TPI vinculados con fitoestrógenos naturales.¹⁵⁻¹⁸ Durante la etapa del trabajo en terreno, se advirtió llamativamente una amplia gama de productos que contienen soja y sus derivados. De hecho, el porcentaje de exposición fue del 88 % en las niñas encuestadas.

En relación con los parabenos,^{7,11} solo evidenciamos significancia estadística como factor de riesgo para TPI el uso de maquillaje por las niñas. El porcentaje de niñas expuestas a productos de maquillaje tanto de tipo adulto como infantil fue del 52 %.

La exposición a ftalatos por el uso de *slime* como juego o el uso de esmaltes de uñas en las niñas también sería un factor de riesgo asociado a TPI. En la bibliografía existen reportes de dichas asociaciones.^{19,21}

En otro aspecto, es de destacar que la mitad

de las niñas encuestadas, a pesar de su escasa edad, utilizaban maquillaje o esmalte de uñas al menos semanalmente, lo cual motiva un llamado de atención a padres, cuidadores y profesionales que asisten niñas con el compromiso de proteger y promover una infancia saludable. Estos hábitos podrían ser consecuencia de la influencia ejercida por medios de impacto sociocultural masivos, pero son modificables.

Nuestro estudio se sustenta en el empleo de una herramienta de evaluación diseñada especialmente para evaluar la exposición a DE de acción estrogénica basada en el registro de fuentes de contacto cotidiano adaptada a la realidad social de nuestro medio. Eso resulta ser una de las fortalezas de nuestro estudio. La encuesta diseñada fue sencilla de responder y tuvo muy buena aceptación por los cuidadores. Si bien todas las encuestas pueden tener debilidades como el sesgo de información, el 95 % fueron respondidas por madres, que refirieron ser las principales cuidadoras de las niñas. En cuanto al sesgo de recuerdo como otra debilidad posible, en este estudio las preguntas fueron dirigidas a conductas habituales y su frecuencia semanal sin hacer evocación a un determinado período de tiempo.

Nuestro estudio tiene como limitaciones la carencia de una medición cuantitativa de los DE en fluidos biológicos o en los productos consumidos y la falta de un análisis multivariado, como así también la incapacidad de discriminar la existencia de un efecto aditivo entre los DE evaluados u otros. Sin embargo, se ha establecido el grado de exposición con una escala para graduarla según la frecuencia semanal. No podemos asegurar de manera exacta que la concentración de los DE o la cantidad del producto consumido pueda contribuir de manera diferencial a la asociación hallada.

De nuestros resultados surgen las siguientes recomendaciones: preferir alimentos frescos y naturales en lugar de aquellos ultraprocesados, los cuales suelen contener soja agregada; elegir productos sin parabenos y evitar sobre todo que las niñas usen maquillaje; evitar esmalte de uñas en las niñas como también el juego *slime*, ambos fuentes de ftalatos; no calentar alimentos en envases plásticos que contienen BPA o cubiertos con film; conservar agua para consumo diario en envases de vidrio y preferir el traslado en recipientes de acero inoxidable.

CONCLUSIÓN

La encuesta desarrollada resultó una herramienta útil para detectar en nuestro medio la exposición de las niñas a DE con acción estrogénica.

Los resultados evidencian asociaciones estadísticamente significativas en relación con la exposición y con el grado de exposición de distintas fuentes de fitoestrógenos, BPA, parabenos y ftalatos, como factores de riesgo para el desarrollo de TPI.

Nuestro estudio da fundamento para la realización de otros cuyos diseños se orienten no solo a proporcionar mayor evidencia, sino que permitan definir una relación causal entre la exposición a DE y el desarrollo de TPI. No obstante, el hecho de tomar conciencia de la presencia de los DE y su potencial impacto permitirá dar recomendaciones que puedan contribuir a un entorno más seguro y saludable para nuestras niñas. ■

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10501_AO_Palmieri_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Codner E, Román R. Premature thelarche from phenotype to genotype. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;5(3):760-5.
2. Arcari AJ, Freire AV, Ballerini MG, Ropelato MG, Escobar ME, Gryngarten MG. Desarrollo sexual precoz en niñas. *Rev Hosp Niños (B. Aires).* 2018;60(270):244-9.
3. Durmaz E, Asci A, Erkekoglu P, Balci A, Bircan I, Koçer-Gumusel B. Urinary bisphenol A levels in Turkish girls with premature thelarche. *Hum Exp Toxicol.* 2018;37(10):1007-16.
4. Lee JE, Jung HW, Lee YJ, Lee YA. Early-life exposure to endocrine-disrupting chemicals and pubertal development in girls. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;24(2):78-91.
5. Uldbjerg CS, Koch T, Lim YH, Gregersen LS, Olesen CS, Andersson AM, et al. Prenatal and postnatal exposures to endocrine disrupting chemicals and timing of pubertal onset in girls and boys: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2022;28(5):687-716.
6. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015;36(6):E1-150.
7. Lucaccioni L, Trevisani V, Marrozzini L, Bertoncelli N, Predieri B, Lugli L, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects during Female Puberty. A Review of Current Evidence. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2078.
8. Fudvoye J, López-Rodríguez D, Franssen D, Parent AS. Endocrine disruptors and possible contribution to pubertal changes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):101300.

9. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update*. 2008;14(1):59-72.
10. Flores Sandí G. Mecanismo carcinogénico asociado a la exposición al Bisfenol A. *Rev Costarric Salud Pública*. 2019;28(1):96-104.
11. Juhász MLW, Marmur ES. A review of selected chemical additives in cosmetic products. *Dermatol Ther*. 2014;27(6):317-22.
12. Woodruff TJ. Health Effects of Fossil Fuel-Derived Endocrine Disruptors. *NEngl J Med*. 2024;390(10):922-33.
13. Jung MK, Choi HS, Suh J, Kwon A, Chae HW, Lee WJ, et al. The analysis of endocrine disruptors in patients with central precocious puberty. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):323.
14. Ha M, Kwon HJ, Leem JH, Kim HC, Lee KJ, Park I, et al. Korean environmental health survey in children and adolescents (KorEHS-C): survey design and pilot study results on selected exposure biomarkers. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(2-3):260-70.
15. Fara GM, Del Corvo G, Bernuzzi S, Bigatello A, Di Pietro C, Scaglioni S, et al. Epidemic of breast enlargement in an Italian school. *Lancet*. 1979;2(8137):295-7.
16. Scaglioni S, Di Pietro C, Bigatello A, Chiumello G. Breast enlargement at an Italian school. *Lancet*. 1978;1(8063):551-2.
17. Pérez Comas A. Precocious sexual development in Puerto Rico. *Lancet*. 1982;319(8284):1299-300.
18. Sáenz de Rodríguez CA, Bongiovanni AM, Borrego LC. An epidemic of precocious development in Puerto Rican children. *J Pediatr*. 1985;107(3):393-6.
19. Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of Phthalate Esters in the Serum of Young Puerto Rican Girls with Premature Breast Development. *Environ Health Perspect*. 2000;108(9):895-900.
20. Chen Y, Wang Y, Ding G, Tian Y, Zhou Z, Wang X, et al. Association between bisphenol an exposure and idiopathic central precocious puberty (ICPP) among school aged girls in Shanghai, China. *Environ Int*. 2018;115:410-6.
21. Lee MS, Lee GM, Ko CW, Moon. Precocious puberty in Korean girls with and without exposure to endocrine-disrupting chemicals in toy slime: a comparative analysis. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):190.

Endocrine disruptors as risk factors for idiopathic premature thelarche in girls: A case-control study

Florencia I. Palmieri¹ , Mirta G. Gryngarten² , Andrea J. Arcari² , Verónica Umido³ , Analía V. Freire² 

ABSTRACT

Introduction. Idiopathic premature thelarche (IPT) is defined as breast growth in girls before age 8 without activation of the gonadotrophic axis. Among the probable etiologies, endocrine disruptors (ED) with estrogenic action have been suggested.

Objective. To evaluate whether there is an association between exposure and degree of exposure to the main EDs with estrogenic action in our environment and the development of IPT.

Population and methods. Structured survey of caregivers of girls aged 3 to 8 years diagnosed with IPT and controls. The exposure evaluated included different EDs: bisphenol A (BPA), phytoestrogens, phthalates, and parabens, considering the degree of exposure according to weekly frequency.

Results. Caregivers of 50 cases (7.2±1.3 years) and 48 controls (6.7±1.5 years) were interviewed. An association was found between IPT and exposure to phytoestrogens in food (OR: 14.6; 95%CI 1.8-118; $p<0.01$), the use of BPA containers exposed to temperature changes (OR 2.6; 95%CI 1.1-6.5; $p<0.05$), contact with phthalates (OR 2.9; 95%CI 1.2-7.5; $p<0.05$) and parabens (OR 2.7; 95%CI 1.2-6.1; $p<0.05$). In all the detailed EDs, we also found an association of IPT according to their degree of exposure.

Conclusions. Exposure and degree of exposure to different sources of phytoestrogens, BPA, parabens, and phthalates were associated with the development of IPT.

Keywords: endocrine disruptors; premature puberty; bisphenol A; phytoestrogens; parabens.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10501.eng>

To cite: Palmieri FI, Gryngarten MG, Arcari AJ, Umido V, Freire AV. Endocrine disruptors as risk factors for idiopathic premature thelarche in girls: A case-control study. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410501.

¹ Unit 6 of Pediatric Clinic; ² Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá (CEDIE) CONICET - FEI - Endocrinology Division; ³ Epidemiology and Vaccines Division; Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Analía V. Freire: afreire@cedie.org.ar

Funding: Dr. Florencia I. Palmieri conducted the present study under a Clinical Research Grant from the Sociedad Argentina de Pediatría year 2022 under the direction of Dr. Analía V. Freire.

Conflict of interest: None.

Received: 7-15-2024

Accepted: 1-7-2025



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. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

One of the disorders of premature sexual development in girls is idiopathic premature thelarche (IPT). Premature thelarche is the unilateral or bilateral breast development in girls before age 8 without activating of the gonadotrophic axis, nor acceleration of growth velocity or advancement in bone maturation. It is considered a non-progressive “pubertal variant” and a benign condition, but it is a differential diagnosis of central precocious puberty.¹⁻³

In several regions of the world in recent decades, an advance in the onset of breast development has been described without an association with an advance in the age of menarche. Endocrine disruptors (ED) are the most important determinants that explain this phenomenon.²⁻⁵

EDs were defined by the Endocrine Society in 2015 as “an exogenous chemical substance or mixture of chemicals that interferes with any aspect of hormonal action.”⁶ EDs with estrogenic action can act at the central level of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by interfering with inhibitory feedback mechanisms or in peripheral tissues by mimetic action with the natural hormone.^{4,7,8} They are ubiquitous in industrial chemicals, foods, plastics, and everyday materials of daily life. These substances can enter the body via transdermal, oral, or inhalation routes.²

The most widespread EDs with estrogenic action of natural origin are the phytoestrogens contained in soy. These are remarkably similar in their chemical structure to natural estrogen (17 β estradiol), with mimicry at the receptor level. Among the synthetic EDs, bisphenol A (BPA), phthalates, and parabens are the most widely used in materials frequently consumed in urban environments.^{3,7,9}

BPA in plastic materials is released into beverages or food in plastic containers after being exposed to temperature variations, thus leading to inadvertent ingestion.^{3,10} These substances are xenoestrogens and, therefore, can act as estrogens with less biological activity.^{7,11} Parabens are used as preservatives in cosmetics, including make-up and hair products. Phthalates were employed as raw materials such as polyvinyl or additives in the production of plastics.¹² Research on the effects of EDs faces multiple difficulties: variable non-linear dose-response curves, additive biological effect among them, different inter-individual vulnerability, variable latency periods, and the lack of technical knowledge related to

the quantification in blood/tissue of EDs and their metabolization, among others.^{13,14} However, in the literature, numerous publications are linking the action of EDs with premature breast development in girls.^{3,4,7,8,15-19}

OBJECTIVE

To evaluate whether there is an association between exposure and degree of exposure to the main EDs with estrogenic action in our environment and the development of IPT in girls.

POPULATION AND METHODS

Observational, analytical, case-control study. The study population was girls between 3 and 8 years old who attended the Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. The cases included girls who consulted for the first time in the outpatient clinics of the Endocrinology Division when the diagnosis of IPT was confirmed, defined by the onset of unilateral or bilateral breast development under 8 in the absence of other signs of puberty, without acceleration of growth velocity or progression of bone age. The controls were healthy girls seen at the longitudinal follow-up clinic who attended for health control or spontaneous demand but without premature breast development at the physical examination. They were incorporated sequentially and matched by age with the cases.

Girls on a special diet or receiving medication for chronic disease, except inhaled corticosteroids, were excluded.

A structured survey was designed to evaluate exposure to estrogenic EDs adapted to our social reality and easy to understand for caregivers. For this purpose, fieldwork was conducted in which the components of different mass-consumption products (food, personal care/hygiene products, games, and environment) were inspected by reading the labeling. Among these products, we selected 4 EDs with estrogenic action: BPA, phytoestrogens, phthalates, and parabens.

The survey consisted of 17 questions (*Supplementary Material*). Each one of them identified an exposure variable, and the degree of exposure was recorded as follows: “no exposure” when the weekly frequency was zero, “low exposure” when it was from 1 to 3 times per week, and “high exposure” when the frequency was four or more times per week. A pilot test was conducted to verify that the questions were easy to understand. The same researcher administered the survey, read and explained the questions, and recorded the answers.

The protocol of this study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (N.º 7779). Informed consent was given in writing before the survey was conducted.

Statistical analysis

For the description of numerical variables, we used mean, standard deviation, and proportion for categorical variables.

To evaluate the association of each exposure variable and IPT, the Chi-square test and chi-square for linear trend were additionally performed to assess the association with the degree of exposure. Then, the variables with statistical significance that evaluated exposure to the same ED were grouped. To estimate the association of each ED with IPT, the Chi-squared test was used and expressed as an odds ratio (OR, 95%CI). A p -value <0.05 was considered significant. GraphPadPrismversion™ 5.00 (www.graphpad.com) was used.

The sample size was not estimated but corresponds to all patients attending the Endocrinology Division for IPT and age-matched controls during the period.

RESULTS

Fifty girls with IPT and 48 age-matched controls were included in the study from October 1, 2022, to October 1, 2023. Ninety-eight caregivers (95% mothers) were surveyed

(Figure 1). At the time of the survey, girls with IPT were 7.2 ± 1.3 years old, and controls were 6.7 ± 1.5 years old ($p = \text{NS}$). The onset of breast development in the IPT group was 6 ± 2.3 years.

There was no difference in the cases' and controls' geographic area of origin. The origin was the City of Buenos Aires in 36% and 24%, the first belt of the Greater Buenos Aires in 12% and 22%, the second belt in 42% and 40% of cases and controls, respectively, and the third belt in 8% in both groups ($p = \text{NS}$).

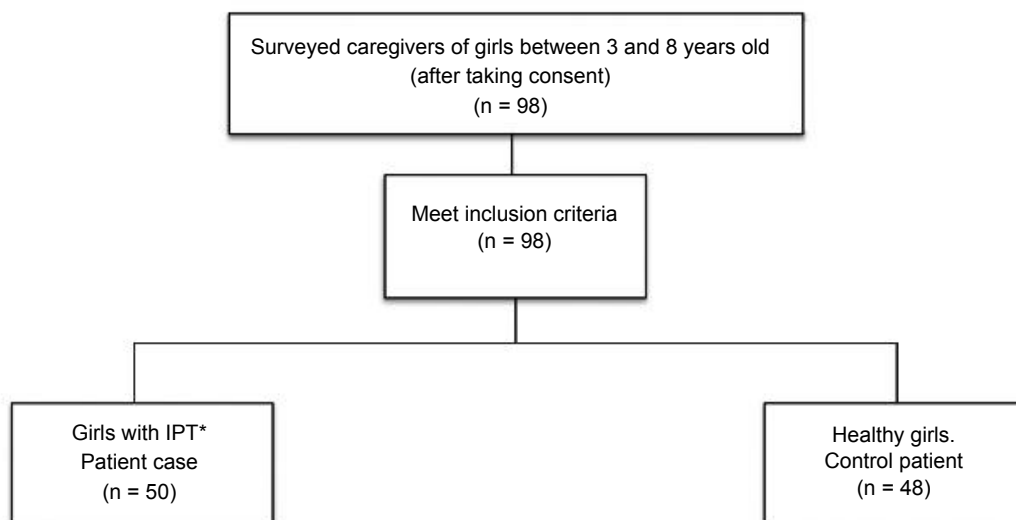
Table 1 summarizes the analysis of the association with the IPT for each variable identified in the survey and then with the degree of exposure.

Table 2 shows the association analysis of the IPT, but by category of each ED evaluated, grouping only the variables with statistical significance.

Bisphenol A (BPA)

Among the sources of BPA evaluated, the following variables significantly associated with IPT were heating food or beverages in plastic containers (microwave oven, electric kettle), reusing plastic containers to refrigerate beverages, and using plastic film/bags for cooking food. No association was found with the transfer of beverages in plastic containers, consumption of canned food, or consumption of beverages in tetra-brick containers (both with plastic lids) (Table 1).

FIGURE 1. Flow chart showing the distribution of patients by group



*IPT: idiopathic premature thelarche.

Considering only the variables evaluated with a significant association, the BPA category showed an OR = 2.6 (95%CI 1.1-6.5; $p < 0.05$) for the development of IPT (*Table 2*).

Phytoestrogens

The survey showed a significant association between IPT and the consumption of soy or its derivatives (whether in full knowledge or inadvertently, as occurs with frozen ultra-processed foods containing it. 88% of the girls

surveyed had some degree of exposure to phytoestrogens. No association was found in this sample size concerning the extensive consumption of candies/crackers containing soy derivatives. Nevertheless, the weekly frequency of consumption has an influence, as reflected by the χ^2 of linear trend test (*Table 1*).

The evaluation of the phytoestrogen category showed an elevated risk for the development of IPT with OR = 14.6 (95%CI 1.8-118; $p < 0.01$) (*Table 2*).

TABLE 1. Association between exposure to endocrine disruptors and premature thelarche for each variable extracted from the survey

	n total exp./ total girls	n exp. cases /total cases	n exp. control/s total controls	Chi ²	Chi ² for linear trend
BISPHENOL A					
The habit of heating food or beverages in plastic containers	45/98	29/50	16/48	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Transfer of beverages to plastic containers	82/98	42/50	40/48	$p = \text{NS}$	$p = \text{NS}$
Reusing plastic containers for refrigerated beverages	52/98	32/50	20/48	$p < 0.05$	NA*
Use of plastic films/bags for cooking food	15/98	13/50	2/48	$p < 0.01$	$p < 0.01$
Consumption of canned food	77/98	40/50	37/48	$p = \text{NS}$	$p = \text{NS}$
Consumption of beverages in tetra-brik packaging	78/98	40/50	38/48	$p = \text{NS}$	$p = \text{NS}$
PHYTOESTROGENS					
Soybean consumption in ultra-processed foods	83/98	48/50	35/48	$p < 0.05$	$p < 0.001$
Soy food consumption	26/98	18/50	8/48	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Soy derivatives in candies	97/98	50/50	47/48	$p = \text{NS}$	$p < 0.05$
PARABENS					
Use of cosmetic creams with parabens in caregivers	37/98	21/50	16/48	$p = \text{NS}$	$p = \text{NS}$
Use of make-up in girls	51/98	32/50	19/48	$p < 0.05$	$p < 0.05$
Use of moisturizer/sunscreen with parabens on girls	45/98	25/50	20/48	$p = \text{NS}$	$p = \text{NS}$
Use of insect repellents with parabens	68/98	36/50	32/48	$p = \text{NS}$	$p = \text{NS}$
Use of lice killers with parabens	13/98	10/50	3/48	$p = \text{NS}$	$p = \text{NS}$
PHTHALATES					
Nail polish used in girls	46/98	29/50	17/48	$p < 0.05$	$p < 0.001$
Use of slime as a game	53/98	36/50	17/48	$p < 0.001$	$p < 0.001$

*NA: Not applicable, NS: Not significant.

Exp.: exposed. Chi² represents the measure of association. The chi² for linear trend represents the association with the degree of exposure.

TABLE 2. Pooled analysis by category of each endocrine disruptor for risk of idiopathic premature thelarche

Category of endocrine disruptor	n total exp./ total girls	n exp. cases/ total cases	n exp. controls/ total controls	Strength of association
Phytoestrogens	86/98	49/50	37/48	OR = 14.6 (95%CI 1.8-118) $p < 0.01$
Bisphenol A	69/98	40/50	29/48	OR = 2.6 (95%CI 1.1-6.5) $p < 0.05$
Parabens	51/98	32/50	19/48	OR = 2.7 (95%CI 1.2-6.1) $p < 0.05$
Phthalates	70/98	41/50	29/48	OR = 3 (95%CI 1.2-7.5) $p < 0.05$

Exp: exposed. OR: odds ratio.

Parabens

Among the variables evaluated, it was found that the use of make-up by girls and the degree of exposure by frequency were significantly associated with IPT (*Table 1*), with an OR = 2.7 (95%CI 1.2-6.1; $p < 0.05$) (*Table 2*). The percentage of girls surveyed who used both adult and children's make-up products was 52%.

There was no association with using cosmetic creams with parabens in the caregivers, moisturizers/sunscreen with parabens in the girls, insect repellents, or lice killers with parabens (*Table 1*).

Phthalates

Using nail polish in girls and slime as a game showed significant associations with IPT and the degree of exposure by frequency (*Table 1*). For phthalates, an OR = 2.9 (95%CI 1.2-7.5; $p < 0.05$) was determined for the development of IPT (*Table 2*). The proportion of girls surveyed who used nail polish was 47%.

DISCUSSION

In recent decades, evidence has emerged to support the hypothesis that EDs with estrogenic action may interfere with pubertal timing by acting centrally and peripherally.⁸ Mechanisms include both interferences with hypothalamic inhibitory feedback mechanisms and peripheral action by mimicking the natural hormone, in addition to the influence on more complex epigenetic mechanisms that mainly modulate metabolism and development.

Although research on the health effects of EDs faces numerous obstacles,¹²⁻¹⁴ in recent decades, evidence has been emerging on the potential role of EDs both directly and indirectly on the pathogenesis of IPT.^{3-5,7,8,15-19}

This study is the first to report the situation of our population regarding the broad exposure in our environment to EDs with estrogenic action. Our results show that exposure to specific EDs is a risk factor for the development of IPT. Those with the most significant impact were soy phytoestrogens through food, but also important were BPA contained in plastic containers with beverages or food that are exposed to temperature changes, phthalates in nail polish or play (slime), and parabens in the use of make-up or cosmetic products.

Regarding BPA, consistent with the literature,^{3,20} we found that only variables involving changes in container temperature were

statistically significant.

The strongest association found for IPT was exposure to phytoestrogens; mainly, mass-consumed foods with added soy or soy derivatives were mainly evaluated. Even the risk of IPT was associated with the degree of exposure considered according to the highest weekly frequency of consumption. In the literature, there are reports of regional epidemics of IPT linked to natural phytoestrogens.¹⁵⁻¹⁸

A wide range of products containing soy and its derivatives was conspicuously evident during the fieldwork stage. The percentage of exposure among the girls surveyed was 88%.

Regarding parabens,^{7,11} only the use of make-up by girls was statistically significant as a risk factor for IPT. The percentage of girls exposed to adult or children's make-up products was 52%.

Exposure to phthalates from slime play or nail polish use in girls would also be a risk factor associated with IPT. There are reports of such associations in the literature.^{19,21}

In another aspect, it is worth mentioning that half of the girls surveyed, despite their young age, used make-up or nail polish at least weekly. This is a wake-up call for parents, caregivers, and professionals who assist girls with the commitment to protect and promote a healthy childhood. These habits could result from the influence exerted by mass sociocultural impact media, but they are modifiable.

Our study uses an evaluation tool specially designed to assess exposure to EDs with estrogenic action based on the recording of sources of daily contact adapted to the social reality of our environment, which is one of the strengths of our study. The survey was simple to answer and very well accepted by the caregivers. Although all surveys may have weaknesses such as information bias, 95% were responded to by mothers, who reported being the primary caregivers of the girls. As for recalling bias as another possible weakness, in this study, the questions were directed to habitual behaviors and their weekly frequency without evoking a specific period.

Our study is limited by the lack of quantitative measurement of EDs in biological fluids or consumed products, the lack of multivariate analysis, and the inability to discriminate the existence of an additive effect between the EDs evaluated or others. However, the degree of exposure was measured according to a scale that relates it to the weekly frequency of

exposure. We cannot know precisely whether the concentration of the EDs or the amount of the product consumed can contribute differentially to the association found.

The following recommendations emerge from our results: 1-prefer fresh and natural foods instead of ultra-processed foods, which usually contain added soy; 2-choose paraben-free products and especially avoid girls wearing make-up, 3-nail polish as well as slime, both sources of phthalates, should also be avoided; 4-do not heat food in plastic containers containing BPA or covered with film; 5-keep refrigerated water for daily consumption in glass containers and prefer to carry food or beverages in stainless steel containers.

CONCLUSION

The survey developed proved to be a valuable tool for detecting girls' exposure to estrogenic EDs in our setting.

The results show statistically significant associations between exposure and the degree of exposure to different sources of phytoestrogens, BPA, parabens, and phthalates as risk factors for developing IPT.

Our study provides the basis for further studies, specifically designed to provide more evidence and establish a causal relationship between exposure to EDs and the development of IPT. Nevertheless, awareness of the presence of EDs and their potential impact will allow for recommendations that can contribute to a safer and healthier environment for our girls. ■

The supplementary material provided with this article is presented as submitted by the authors. It is available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10501_AO_Palmieri_Anexo.pdf

REFERENCES

- Codner E, Román R. Premature thelarche from phenotype to genotype. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;5(3):760-5.
- Arcari AJ, Freire AV, Ballerini MG, Ropelato MG, Escobar ME, Gryngarten MG. Desarrollo sexual precoz en niñas. *Rev Hosp Niños (B. Aires).* 2018;60(270):244-9.
- Durmaz E, Asci A, Erkekoglu P, Balci A, Bircan I, Koçer-Gumusel B. Urinary bisphenol A levels in Turkish girls with premature thelarche. *Hum Exp Toxicol.* 2018;37(10):1007-16.
- Lee JE, Jung HW, Lee YJ, Lee YA. Early-life exposure to endocrine-disrupting chemicals and pubertal development in girls. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;24(2):78-91.
- Uldbjerg CS, Koch T, Lim YH, Gregersen LS, Olesen CS, Andersson AM, et al. Prenatal and postnatal exposures to endocrine disrupting chemicals and timing of pubertal onset in girls and boys: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2022;28(5):687-716.
- Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015;36(6):E1-150.
- Lucaccioni L, Trevisani V, Marrozzini L, Bertoncelli N, Predieri B, Lugli L, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects during Female Puberty. A Review of Current Evidence. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2078.
- Fudvoye J, López-Rodríguez D, Franssen D, Parent AS. Endocrine disruptors and possible contribution to pubertal changes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):101300.
- Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update.* 2008;14(1):59-72.
- Flores Sandi G. Mecanismo carcinogénico asociado a la exposición al Bisfenol A. *Rev Costarric Salud Pública.* 2019;28(1):96-104.
- Juhász MLW, Marmur ES. A review of selected chemical additives in cosmetic products. *Dermatol Ther.* 2014;27(6):317-22.
- Woodruff TJ. Health Effects of Fossil Fuel-Derived Endocrine Disruptors. *N Engl J Med.* 2024;390(10):922-33.
- Jung MK, Choi HS, Suh J, Kwon A, Chae HW, Lee WJ, et al. The analysis of endocrine disruptors in patients with central precocious puberty. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):323.
- Ha M, Kwon HJ, Leem JH, Kim HC, Lee KJ, Park I, et al. Korean environmental health survey in children and adolescents (KorEHS-C): survey design and pilot study results on selected exposure biomarkers. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217(2-3):260-70.
- Fara GM, Del Corvo G, Bernuzzi S, Bigatello A, Di Pietro C, Scaglioni S, et al. Epidemic of breast enlargement in an Italian school. *Lancet.* 1979;2(8137):295-7.
- Scaglioni S, Di Pietro C, Bigatello A, Chiumello G. Breast enlargement at an Italian school. *Lancet.* 1978;1(8063):551-2.
- Pérez Comas A. Precocious sexual development in Puerto Rico. *Lancet.* 1982;319(8284):1299-300.
- Sáenz de Rodríguez CA, Bongiovanni AM, Borrego LC. An epidemic of precocious development in Puerto Rican children. *J Pediatr.* 1985;107(3):393-6.
- Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of Phthalate Esters in the Serum of Young Puerto Rican Girls with Premature Breast Development. *Environ Health Perspect.* 2000;108(9):895-900.
- Chen Y, Wang Y, Ding G, Tian Y, Zhou Z, Wang X, et al. Association between bisphenol A exposure and idiopathic central precocious puberty (ICPP) among school aged girls in Shanghai, China. *Environ Int.* 2018;115:410-6.
- Lee MS, Lee GM, Ko CW, Moon. Precocious puberty in Korean girls with and without exposure to endocrine-disrupting chemicals in toy slime: a comparative analysis. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):190.

Nuevas referencias argentinas de perímetro cefálico para personas con acondroplasia de 0 a 21 años

Mariana del Pino¹ , Virginia Fano¹ 

RESUMEN

Introducción. La macrocefalia es una característica fenotípica de la acondroplasia (ACH), forma más común de baja estatura desproporcionada. En el año 2011 publicamos referencias de perímetro cefálico (PC) para esta población, pero debido a la escasez de datos a edades mayores se construyeron solo hasta los 6 años de edad.

Objetivo. Construir las referencias argentinas de PC entre el nacimiento y los 21 años de edad para ACH.

Población y métodos. Para su construcción se utilizaron datos de niños y niñas con ACH atendidos durante 32 años en un hospital de 3.º nivel de Argentina. Las curvas de crecimiento fueron ajustadas con el método LMS. Para evaluar la magnitud de las diferencias entre las referencias argentinas de ACH y las de la población general, se graficaron comparativamente los centilos 3°, 50° y 97° a diferentes edades.

Resultados. El PC de ACH mostró un mayor tamaño a todas las edades en comparación con las referencias de la población general. Durante el primer año de vida, alcanzan el 84 % y el 86 % del tamaño adulto, en varones y mujeres respectivamente, completando el crecimiento después de los 20 años.

Conclusiones. Debido a la magnitud de la diferencia del tamaño cefálico entre la población general y ACH, es indispensable disponer de referencias específicas para esta población. Esto nos permitirá detectar trayectorias de crecimiento no atribuidas a ACH, y sospechar de desviaciones que requieran de un rápido abordaje interdisciplinario.

Palabras clave: acondroplasia; cefalometría; gráficos de crecimiento; valores de referencia.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10565>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10565>

Cómo citar: del Pino M, Fano V. Nuevas referencias argentinas de perímetro cefálico para personas con acondroplasia de 0 a 21 años. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202410565.

¹ Crecimiento y Desarrollo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Mariana del Pino: mdelpino@garrahan.gov.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-10-2024

Aceptado: 14-1-2025



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 acondroplasia (*FGFR3*- ACH, MIM #100800) (ACH) es la forma más común de baja estatura con miembros cortos con una incidencia en Argentina de 0,47/10 000.¹

Se trata de una condición autosómica dominante, con penetrancia completa y expresividad fija, causada por una mutación de ganancia de función del gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 3 (*FGFR3*), localizado en el cromosoma 4p16.3.² Esta mutación provoca fundamentalmente una inhibición del crecimiento del hueso endocondral, manifestando un fenotipo clínico, auxológico y radiológico distintivo.^{3,4} Las personas afectadas presentan retraso de crecimiento grave y consecuentemente baja estatura desproporcionada con miembros cortos, tórax estrecho, configuración de las manos en tridente, hiperlaxitud ligamentaria y macrocefalia con prominencia frontal.³⁻⁶

El compromiso de la osificación endocondral produce una alteración en la base del cráneo y, como consecuencia, una disminución del tamaño y alteración de la forma del agujero magno, pedículos vertebrales cortos, un canal espinal estrecho y una disminución del diámetro de otros orificios de comunicación de estructuras vasculares y neurales.⁷ Esto genera compresión de los nervios craneales salientes que pasan por esos orificios en la base del cráneo y un aumento de la presión venosa generando persistencia de las venas emisarias y prociencia del golfo de la yugular, en el oído medio.^{7,8}

Ese compromiso de la salida del flujo venoso del cráneo determina, con el tiempo, una hidrocefalia comunicante a expensas del flujo venoso enlentecido. Por otro lado, esto lleva a un aumento leve de la presión en los senos venosos craneales siendo presumiblemente causa de megalencefalia, es decir, aumento de la masa encefálica que puede acompañarse o no de ventrículos ligeramente agrandados.⁸⁻¹⁰ La persistencia de las venas emisarias y venas meníngeas prominentes respalda el papel de la formación de vasos colaterales para compensar la hipertensión venosa intracraneal y el aumento de presión del líquido cefalorraquídeo.^{8,9}

Si bien se ha descrito la hidrocefalia no comunicante debida a estenosis del acueducto, esto es poco común.^{11,12}

Debido a estas características anatómicas y las consecuencias funcionales de los niños y niñas con ACH, es necesario el seguimiento del

crecimiento cefálico con referencias específicas, ya que una velocidad rápida en su incremento sumada a otros signos o síntomas clínicos de hidrocefalia o compresión cervicomedular podría indicar la necesidad urgente de realizar estudios e interconsulta con un neurocirujano con experiencia en el seguimiento y tratamiento de esta población.¹³

En el año 2011 publicamos las referencias de peso, estatura y PC para el seguimiento clínico de niños y niñas con ACH. Sin embargo, debido a la escasez de datos de PC en edades mayores, no se logró un buen ajuste de los datos en ese rango etario y se publicaron las referencias desde el nacimiento hasta los 6 años.⁵

En este trabajo reportamos referencias de circunferencia cefálica de la población argentina con ACH desde el nacimiento hasta los 21 años y los percentiles seleccionados estimados con el método LMS.^{14,15}

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal. Los datos procedentes de 519 individuos con diagnóstico confirmado de ACH, con edades comprendidas entre el nacimiento y los 21 años (262 varones y 257 mujeres) asistidos por el equipo multidisciplinario de displasias esqueléticas entre 1992 y mayo del 2024 de un hospital público de 3.º nivel de Argentina, constituyeron la muestra elegible para estimación de los centiles de PC para la edad. Algunos datos de PC fueron previamente utilizados para la construcción de las referencias argentinas de PC de 0 a 6 años y del índice perímetro cefálico/estatura.^{5,6}

El diagnóstico se realizó sobre la base de signos clínicos y radiológicos.⁴ El estudio de la variante G380R del factor de crecimiento del fibroblasto 3 (*FGFR3*) en linfocitos de sangre periférica se realizó en 327/519 pacientes.

Se excluyeron los datos de PC de los pacientes nacidos pretérmino hasta los 2 años de edad corregida y de aquellos pacientes con requerimientos quirúrgicos por hidrocefalia evolutiva.

Métodos

Todas las mediciones se realizaron en períodos de tiempo variables en cada paciente bajo seguimiento, con técnicas antropométricas estandarizadas recomendadas por la Sociedad Argentina de Pediatría¹⁶ en el Laboratorio de Antropometría del Servicio de Crecimiento

y Desarrollo. El PC se midió con una cinta plastificada no extensible. El error técnico de medición intraobservador fue de 0,10 cm. Los datos del PC al nacer se obtuvieron de la información registrada en las libretas sanitarias proporcionadas por las familias.

Análisis y procesamiento de datos

Para remover los datos atípicos, se construyeron gráficos de dispersión y de caja. Para el cálculo de los centilos, se incluyeron los datos de PC comprendidos entre la media $\pm$ 4 puntuaciones de desvío estándar (DE).

Los centilos de PC para la edad fueron estimados por el método LMS. Este método permite ajustar la asimetría utilizando la transformación Box-Cox (L), que normaliza la distribución de los datos a cada edad,^{14,15} teniendo en cuenta la mediana (M) y el coeficiente de variación de la distribución (S). El modelo LMS propuesto tiene como propiedad que al ser ajustado con datos los valores estimados de L, M y S cambiarán suavemente con la abscisa t (edad), de manera que puedan ser representativos de la población con curvas suavizadas graficadas en función de la ordenada y (PC). A cada edad, la distribución del PC se resume en tres coeficientes: L, M y S. L indica la asimetría; M, la mediana, y S, el coeficiente de variación para cada edad y sexo. Estos parámetros se calcularon de acuerdo con el procedimiento de la máxima verosimilitud

penalizada.^{15,17} El cálculo de los centilos se realizó con la siguiente fórmula:^{14,17}

$$C_{100\alpha(t)} = M(t) (1 + L(t) S(t) Z\alpha) / L(t), \text{ donde:}$$

$C_{100\alpha(t)}$ es el centilo de PC correspondiente a $Z\alpha$
 $Z\alpha$ es el cuantil (centilo) 100α de la distribución normal estándar

t es la edad en años

$L(t)$: asimetría, $M(t)$: mediana, $S(t)$: coeficiente de variación y $C_{100\alpha(t)}$ indican los correspondientes valores de cada curva a la edad t .

La normalidad de los residuos se evaluó mediante las pruebas Q-Q plot y se aplicó la prueba Q para evaluar la bondad de ajuste.^{17,18} Para el procesamiento estadístico, se utilizó el programa *LMSChartMakerPro*.¹⁹

Para evaluar la magnitud de las diferencias entre las referencias argentinas de la población general²⁰ y las de ACH a diferentes edades, se graficaron los centilos 3°, 50° y 97° de ambas referencias.

El proyecto de investigación N.º 492 fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Garrahan.

RESULTADOS

La muestra final incluyó 259 varones y 251 mujeres. Se excluyeron la totalidad de los datos de 9 pacientes debido a hidrocefalia evolutiva con requerimiento quirúrgico. La *Tabla 1* muestra el número de mediciones de PC incluidas

TABLA 1. Número de mediciones de perímetro cefálico incluidas según sexo y grupo etario

Grupo etario (años)	Varones	Mujeres
0 a <1	502	455
1 a <2	290	322
2 a <3	205	208
3 a <4	176	174
4 a <5	153	139
5 a <6	120	134
6 a <7	126	127
7 a <8	104	107
8 a <9	91	83
9 a <10	85	85
10 a <11	74	67
11 a <12	94	82
12 a <13	74	61
13 a <14	60	64
>14 a 15	38	53
>15 a 16	46	33
>16 a 17	33	27
>17	43	41
Total	2314	2316

según sexo y grupo etario. Las *Tablas 2 a y b* muestran los valores L, M y S junto con los centilos, 3°, 10°, 25°, 50°, 75°, 90° y 97° para ambos sexos.

El grado de ajuste de la curva de referencia es expresado en términos de “equivalentes de grados de libertad” (edf). En varones, los parámetros de la curva ajustada fueron L4; M9; S5 R edf, y en mujeres fueron L 3,1; M 7,7; S 4,8 R edf. Los gráficos de la prueba Q para varones y mujeres, donde se observa que L, M y S se encuentran dentro del rango ± 2 , indicando un buen ajuste del modelo seleccionado, se presentan en el material complementario.

Las *Figuras 1 a y b* ilustran las curvas de referencia del PC de 0 a 21 años en varones y mujeres respectivamente, en el formato de 7 centilos (3°, 10°, 25°, 50°, 75°, 90° y 97°). Los varones, durante el primer año de vida, alcanzan el 84 % del tamaño adulto de la circunferencia cefálica y, a los 5 años, el 93 %. Desde esta edad hasta la pubertad, crece un 2 % más, y se

completa luego de los 20 años. En las mujeres, el tamaño alcanzado expresado como porcentaje del tamaño adulto es del 86 % al año y del 93 % a los 5 años. Aumenta un 4 % entre los 5 años y la pubertad, y alcanza el 100 % después de los 20 años.

Los datos crudos sobre centilos ajustados por el método LMS de varones y mujeres se presentan en el material complementario.

Las *Figuras 2 a y b* muestran los centilos argentinos de acondroplasia 3°, 50° y 97° y los correspondientes a las referencias argentinas de la población general.²⁰ En ambos sexos, los valores del centilo 3° y 97° de las referencias argentinas de ACH fueron mayores que las de la población general a todas las edades. En lo que respecta al percentilo 3, en la adultez ambas referencias se superponen.

La comparación de la mediana de la curva entre la población, tanto de varones como de mujeres entre quienes tienen diagnóstico de precisión con la detección de la variante en el gen

TABLA 2 a. Centilos 3°, 10°, 25°, 75°, 90° y 97° y valores L, M (centilo 50°) y S correspondientes al perímetro cefálico de varones argentinos con acondroplasia de 0 a 21 años

Edad (años)	L	S	Centilo 3	Centilo 10	Centilo 25	Centilo 50	Centilo 75	Centilo 90	Centilo 97
0,00	0,01	0,05	33,51	34,53	35,60	36,83	38,11	39,29	40,49
0,08	0,53	0,05	35,47	36,55	37,65	38,90	40,17	41,32	42,48
0,25	1,27	0,04	39,07	40,19	41,32	42,57	43,81	44,92	46,00
0,50	1,10	0,04	42,94	44,00	45,08	46,27	47,45	48,52	49,57
0,75	-0,23	0,04	45,34	46,30	47,29	48,42	49,59	50,67	51,77
1,00	-1,69	0,03	46,83	47,71	48,65	49,75	50,93	52,05	53,23
1,50	-3,30	0,03	48,77	49,61	50,53	51,64	52,86	54,08	55,41
2,00	-3,63	0,03	49,81	50,67	51,61	52,76	54,05	55,33	56,76
3,00	-3,62	0,04	51,03	51,93	52,93	54,15	55,51	56,88	58,41
4,00	-3,59	0,04	51,65	52,58	53,60	54,84	56,24	57,64	59,20
5,00	-3,57	0,04	52,00	52,93	53,96	55,22	56,63	58,05	59,62
6,00	-3,55	0,04	52,32	53,26	54,30	55,57	56,99	58,42	60,01
7,00	-3,54	0,04	52,66	53,61	54,65	55,94	57,37	58,81	60,41
8,00	-3,53	0,04	52,89	53,84	54,90	56,19	57,63	59,08	60,69
9,00	-3,52	0,04	53,01	53,97	55,02	56,32	57,76	59,22	60,84
10,00	-3,51	0,04	53,15	54,12	55,18	56,48	57,93	59,39	61,02
11,00	-3,51	0,04	53,43	54,40	55,48	56,79	58,26	59,73	61,38
12,00	-3,50	0,04	53,74	54,73	55,81	57,14	58,63	60,13	61,79
13,00	-3,50	0,04	54,04	55,04	56,14	57,49	58,99	60,52	62,21
14,00	-3,50	0,04	54,33	55,34	56,46	57,82	59,35	60,90	62,62
15,00	-3,51	0,04	54,61	55,63	56,76	58,15	59,70	61,28	63,03
16,00	-3,52	0,04	54,85	55,88	57,03	58,43	60,01	61,61	63,39
17,00	-3,53	0,04	54,99	56,03	57,19	58,60	60,19	61,81	63,61
18,00	-3,53	0,04	55,10	56,15	57,30	58,73	60,33	61,96	63,78
19,00	-3,54	0,04	55,22	56,28	57,44	58,88	60,49	62,13	63,97
20,00	-3,54	0,04	55,36	56,42	57,59	59,04	60,66	62,32	64,18
21,00	-3,55	0,04	55,48	56,54	57,72	59,18	60,81	62,48	64,36

TABLA 2 b. Centilos 3°, 10°, 25°, 75°, 90° y 97° y valores L, M (centilo 50°) y S correspondientes al perímetro cefálico de mujeres argentinas con acondroplasia de 0 a 21 años

Edad	L	S	Centilo 3	Centilo 10	Centilo 25	Centilo 50	Centilo 75	Centilo 90	Centilo 97
0,00	2,84	0,04	33,16	34,17	35,15	36,18	37,16	38,00	38,80
0,08	2,38	0,04	34,98	35,97	36,93	37,96	38,95	39,82	40,64
0,25	1,48	0,04	38,34	39,27	40,21	41,23	42,24	43,14	44,02
0,50	0,25	0,03	42,03	42,91	43,81	44,83	45,87	46,82	47,77
0,75	-0,74	0,03	44,11	44,97	45,88	46,93	48,03	49,05	50,09
1,00	-1,46	0,04	45,33	46,22	47,16	48,27	49,45	50,56	51,73
1,50	-2,16	0,04	46,72	47,67	48,69	49,91	51,23	52,52	53,90
2,00	-2,18	0,04	47,67	48,65	49,72	51,00	52,39	53,74	55,20
3,00	-1,62	0,04	49,04	50,11	51,25	52,61	54,06	55,46	56,94
4,00	-1,21	0,04	49,74	50,86	52,05	53,44	54,92	56,33	57,80
5,00	-1,00	0,04	50,07	51,21	52,42	53,82	55,31	56,72	58,19
6,00	-0,84	0,04	50,30	51,46	52,68	54,10	55,59	57,00	58,46
7,00	-0,68	0,04	50,52	51,69	52,92	54,35	55,85	57,26	58,71
8,00	-0,50	0,04	50,75	51,94	53,19	54,63	56,13	57,53	58,97
9,00	-0,25	0,04	51,04	52,26	53,53	54,98	56,49	57,89	59,32
10,00	0,07	0,04	51,38	52,63	53,93	55,40	56,91	58,31	59,72
11,00	0,43	0,04	51,73	53,02	54,35	55,84	57,36	58,75	60,14
12,00	0,75	0,04	52,03	53,36	54,71	56,23	57,76	59,14	60,51
13,00	1,00	0,04	52,25	53,61	54,99	56,52	58,05	59,42	60,78
14,00	1,19	0,04	52,41	53,80	55,19	56,73	58,26	59,64	60,99
15,00	1,36	0,04	52,56	53,96	55,37	56,92	58,45	59,82	61,16
16,00	1,52	0,04	52,70	54,12	55,54	57,10	58,64	60,00	61,34
17,00	1,67	0,04	52,82	54,27	55,70	57,27	58,81	60,17	61,49
18,00	1,82	0,04	52,95	54,41	55,86	57,43	58,97	60,33	61,65
19,00	1,96	0,04	53,06	54,54	56,00	57,58	59,13	60,48	61,79
20,00	2,09	0,04	53,17	54,67	56,15	57,73	59,28	60,63	61,93
21,00	2,23	0,04	53,29	54,81	56,30	57,89	59,44	60,79	62,08

FGFR3 y aquellos que solo tienen diagnóstico clínico radiológico, no mostró diferencias.

DISCUSIÓN

En este trabajo presentamos las referencias de PC de ACH, construidas con datos actualizados, desde el nacimiento hasta los 21 años para la población argentina en el formato de 7 centilos.

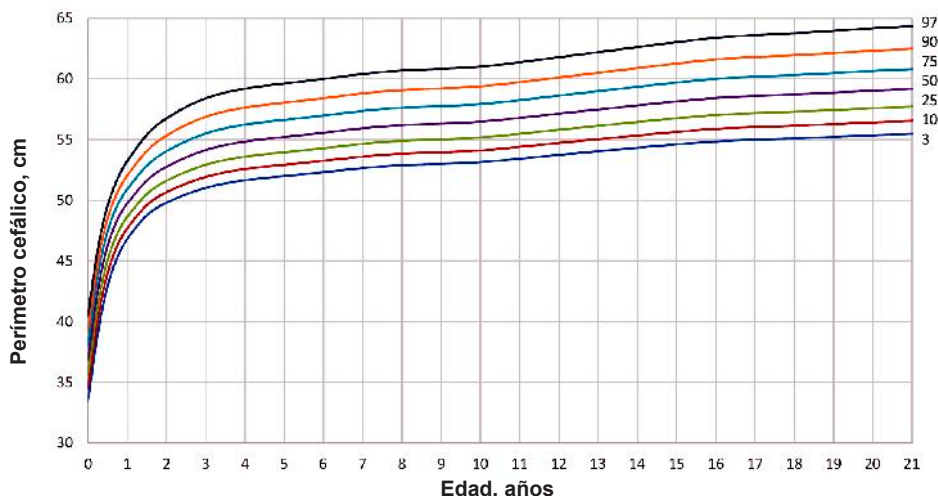
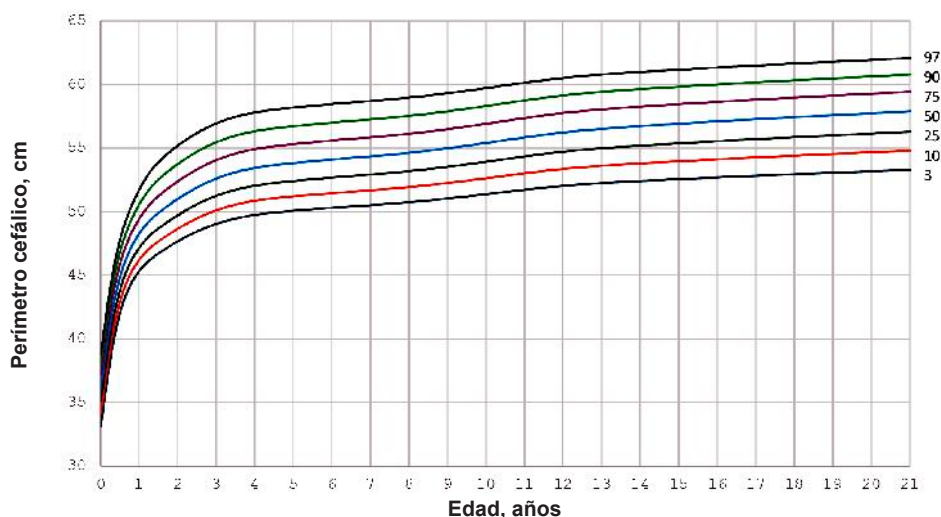
Al igual que en la población general, el crecimiento más rápido del PC se da durante el primer año de vida, donde se alcanza más del 80 % del tamaño adulto en ambos sexos. Luego de los 5 años, los cambios del tamaño cefálico son de menor magnitud a un ritmo constante hasta la pubertad, no observándose el incremento ligero que se ve en la población general a esas edades. Se observaron diferencias por sexo en el *tempo* de crecimiento, siendo las mujeres más avanzadas que los varones.

La macrocefalia es una característica fenotípica común y fácilmente reconocible de la ACH²¹ y hace imprescindible la disponibilidad

de referencias específicas para el seguimiento clínico de esta población que permitan detectar cualquier desviación no atribuida a su condición de base y sospechar de complicaciones que requieran de un rápido abordaje interdisciplinario.

Los centilos también permiten inferir indirectamente la velocidad de crecimiento del PC. La presencia de una velocidad de crecimiento acelerada sumada a la presencia de otros signos y síntomas clínicos podría indicar la necesidad de una evaluación urgente por un neurocirujano con experiencia en el seguimiento y tratamiento de niños con ACH y la realización de estudios más complejos. Esta situación es particularmente preocupante en niños y niñas menores de 2 años con retraso en el desarrollo motor.⁹

Si comparamos estas referencias con las publicadas por Hoover-Fong *et al.* (2021) y las de Merker *et al.* (2108), tienen trayectorias similares con un crecimiento acelerado durante los primeros años de edad, lo que demuestra que existe una base común en el impacto de la

FIGURA 1a. Percentilos de perímetro cefálico en varones con acondroplasia

FIGURA 1b. Percentilos de perímetro cefálico en mujeres con acondroplasia


mutación *FGFR3* en el crecimiento cefálico.^{22,23} Sin embargo, el tamaño cefálico de las referencias argentinas es 1,3 cm menor a los 12 y 24 meses, al igual que lo que se observa si comparamos el tamaño cefálico de la población general entre estas regiones, lo que podría ser un reflejo de factores ambientales o genéticos locales. Los gráficos de comparación se presentan en material complementario.

Por otro lado, esta herramienta completa los datos para la evaluación auxológica de esta población, indispensable para evaluar la eficacia

y posibles cambios con los tratamientos en desarrollo.²⁴

Una de las fortalezas de estas referencias es que están construidas con datos de una población de niños y niñas con ACH, seguidos en un solo centro, donde las mediciones se realizaron en forma estandarizada por personal entrenado. Por otro lado, para su construcción se aplicó el método LMS que permite estimar y resumir las curvas de PC de manera que se pueden convertir las mediciones a puntuaciones Z, lo que facilita las comparaciones con otras poblaciones y su

FIGURA 2a. Comparación entre perímetro cefálico (centilos 3, 50 y 97) de población general y acondroplasia en varones

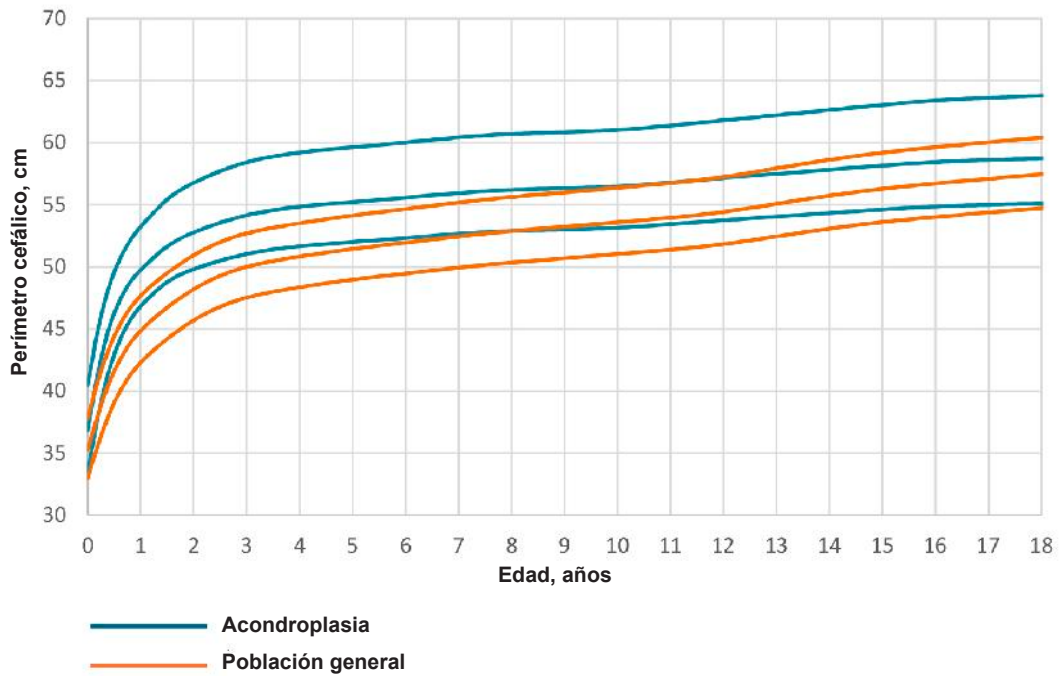
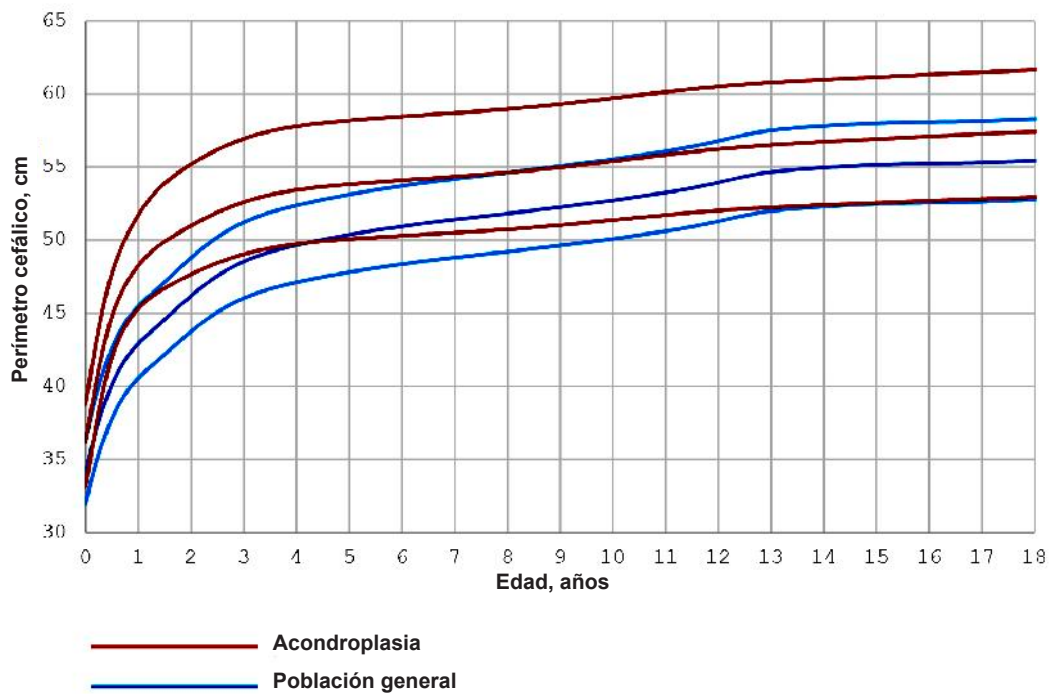


FIGURA 2b. Comparación entre perímetro cefálico (centilos 3, 50 y 97) de población general y acondroplasia en mujeres



inclusión en complementos de Excel para el análisis de datos en grandes poblaciones.²⁵

CONCLUSIONES

La disponibilidad de referencias desde el nacimiento hasta los 21 años de edad nos permitirá el seguimiento del crecimiento cefálico de esta población durante toda la infancia hasta la adultez. Es una herramienta útil para el diagnóstico temprano de desviaciones que requieran de un rápido abordaje interdisciplinario. ■

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10565_AO_Del-Pino_Anexo.pdf

REFERENCIAS

- Duarte SP, Rocha ME, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Bone dysplasias in 1.6 million births in Argentina. *Eur J Med Genet*. 2019;62(12):103603.
- Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet*. 1995;56(2):368-73.
- Legare JM. Achondroplasia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; October 12, 1998.
- Spranger J, Brill P, Haal C, Nishimura G, Superti-Furga A, Unger S. Bone Dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development. 4th ed. Oxford: Oxford University; 2018.
- del Pino M, Fano V, Lejarraga H. Growth references for height, weight, and head circumference for Argentine children with achondroplasia. *Eur J Pediatr*. 2011;170(4):453-9.
- del Pino M, Ramos Mejía R, Fano V. Leg length, sitting height, and body proportions references for achondroplasia: New tools for monitoring growth. *Am J Med Genet A*. 2018;176(4):896-906.
- Rignol G, Garcia S, Authier F, Smith K, Tosello L, Marsault R, et al. Longitudinal Imaging of the Skull Base Synchondroses Demonstrate Prevention of a Premature Ossification After Reciferecept Treatment in Mouse Model of Achondroplasia. *JBM R Plus*. 2021;6(2):e10568.
- Moritani T, Aihara T, Oguma E, Makiyama Y, Nishimoto H, Smoker WR, et al. Magnetic resonance venography of achondroplasia: correlation of venous narrowing at the jugular foramen with hydrocephalus. *Clin Imaging*. 2006;30(3):195-200.
- Bodensteiner JB. Neurological Manifestations of Achondroplasia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(12):105.
- Rekate HL. Pathogenesis of hydrocephalus in achondroplastic dwarfs: a review and presentation of a case followed for 22 years. *Childs Nerv Syst*. 2019;35(8):1295-301.
- Cohen ME, Rosenthal AD, Matson DD. Neurological abnormalities in achondroplastic children. *J Pediatr*. 1967;71(3):367-76.
- Mueller SM, Reinertson JE. Reversal of emissary vein blood flow in achondroplastic dwarfs. *Neurology*. 1980;30(7 Pt 1):769-72.
- Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(3):173-89.
- Cole T. Fitting smoothed centile curves to reference data. *J R Statist Soc A*. 1988;151(Pt 3):385-418.
- Cole T, Green P. Smoothing reference centile curves: The LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*. 1992;11(10):1305-19.
- Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guías de evaluación del crecimiento. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2021.
- van Buuren S, Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modeling growth reference curves. *Stat Med*. 2001;20(8):1259-77.
- Pan H, Cole T. A comparison of goodness of fit tests for age related reference ranges. *Stat Med*. 2004;23(11):1749-65.
- Health for all Children. LMSchartmaker Pro. [Consulta: 21 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.healthforallchildren.com/shop-base/shop/software/lmschartmaker-pro/>
- del Pino M, Chiaramonte S, Orden AB. Referencias argentinas de perímetro cefálico desde el nacimiento hasta los 19 años. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(5):e202310296.
- Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007;370(9582):162-72.
- Hoover-Fong JE, Schulze KJ, Alade AY, Boder MB, Gough E, Hashmi SS, et al. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study-a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):522.
- Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A*. 2018;176(8):1723-34.
- Little People of America. LPA's Position Statement Regarding Biomarin's Voxzogo. [Consulta: 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.lpaonline.org/voxzogo-position-statement>
- Health for all Children. LMS growth. [Consulta: 21 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.healthforallchildren.com/shop-base/shop/software/lmsgrowth/>

New Argentine head circumference references for people with achondroplasia from 0 to 21 years of age

Mariana del Pino¹ , Virginia Fano¹ 

ABSTRACT

Introduction. Macrocephaly is a phenotypic feature of achondroplasia (ACH), the most common form of disproportionate short stature. In 2011, we published head circumference (HC) references for this population, but due to the scarcity of data about older ages, the centiles were estimated only up to 6 years of age.

Objective. To estimated centiles of the HC between birth and 21 years of age for ACH.

Population and methods. Data from children with ACH assisted between 1992 an 2024 at a third-level hospital in Argentina were used for its estimation. The growth curves were adjusted using the LMS method. To evaluate the magnitude of the differences between the Argentine references of ACH and those of the general population, the 3, 50, and 97 centiles at different ages were plotted comparatively.

Results. The HC of ACH was more significant at all ages than the general population's references. During the first year of life, males and females reach 84% and 86% of adult size, respectively, completing growth after 20 years of age.

Conclusions. Due to the difference in cephalic size between the general population and ACH, it is essential to have specific references for this population. This will allow us to detect growth trajectories not attributed to ACH and to suspect deviations that require a rapid interdisciplinary approach.

Keywords: achondroplasia; cephalometry; growth charts; reference values.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10565.eng>

To cite: del Pino M, Fano V. New Argentine head circumference references for people with achondroplasia from 0 to 21 years of age. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410565.

¹ Growth and Development, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Mariana del Pino: mdelpino@garrahan.gov.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-10-2024

Accepted: 1-14-2025



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

Achondroplasia (*FGFR3*- ACH, MIM #100800) (ACH) is the most common form of short stature with short limbs, with an incidence of 0.47/10 000 in Argentina.¹

It is an autosomal dominant condition, with complete penetrance and fixed expressivity, caused by a gain-of-function mutation of the fibroblast growth factor receptor type 3 (*FGFR3*) gene, located on chromosome 4p16.3.²

This mutation primarily causes inhibition of endochondral bone growth, manifesting a distinctive clinical, auxological, and radiological phenotype.^{3,4} Affected individuals have severe growth retardation and consequently disproportionate short stature with short limbs, narrow thorax, trident configuration of the hands, ligament hyperlaxity, and macrocephaly with frontal bossing.³⁻⁶

The compromise of endochondral ossification produces an alteration in the base of the skull and, as a consequence, a decrease in the size and alteration of the shape of the foramen magnum, short vertebral pedicles, a narrow spinal canal, and a decrease in the diameter of other communication orifices of vascular and neural structures.⁷ This generates compression of the protruding cranial nerves that pass through these orifices at the base of the skull and an increase in venous pressure, generating persistence of the emissary's veins and procidence of the jugular gulf in the middle ear.^{7,8}

With time, this compromise of the cranial venous outflow determines communicating hydrocephalus at the expense of the slowed venous outflow. On the other hand, this leads to a slight increase in pressure in the cranial venous sinuses, presumably the cause of megalencephaly, i.e., an increase in the encephalic mass that may or may not be accompanied by slightly enlarged ventricles.⁸⁻¹⁰

The persistence of prominent emissary and meningeal veins supports the role of collateral vessel formation in offsetting intracranial venous hypertension and increased cerebrospinal fluid pressure.^{8,9}

Although non-communicating hydrocephalus due to aqueduct stenosis has been described, this is rare.^{11,12}

Because of these anatomical features and the functional consequences of children with ACH, it is necessary to follow up on the head circumference growth with specific references.

The rapid rate of cephalic growth, together with other clinical signs or symptoms of hydrocephalus or cervical-spinal compression, could indicate the urgent need for studies and consultation with a neurosurgeon with experience in the follow-up and treatment of this population.¹³

In 2011, we published references for weight, height, and HC for the clinical follow-up of children with ACH. However, due to the scarcity of HC data at older ages, we did not achieve a good fit of the data in that age range and published references from birth to 6 years of age.⁵

In this work, we report head circumference references of the Argentine population with ACH from birth to 21 years of age, and the selected percentiles are estimated using the LMS method.^{14,15}

POPULATION AND METHODS

This is an observational, descriptive, cross-sectional study. The data from 519 individuals with a confirmed diagnosis of ACH, aged between birth and 21 years (262 males and 257 women) assisted by the multidisciplinary study of skeletal dysplasias between 1992 and May 2024, at a third-level public hospital constituted the eligible sample for estimating HC-for-age centiles. Some HC data were previously used to estimate the centiles of the Argentine references of HC from 0 to 6 years of age and the head circumference/height index.^{5,6}

The diagnosis was made based on clinical and radiological signs.⁴ The G380R variant of fibroblast growth factor 3 (*FGFR3*) in peripheral blood lymphocytes was studied in 327/519 patients.

HC data were excluded for patients born preterm up to 2 years of corrected age and for those patients with surgical requirements due to progressive hydrocephalus.

Methods

All measurements were taken at variable periods in each patient under follow-up, using standardized anthropometric techniques recommended by the Sociedad Argentina de Pediatría¹⁶ in the Anthropometry Laboratory of the Growth Service and Development. The PC was measured with non-stretchable plasticized tape. The technical error for intraobserver measurement was 0.10 cm.

The data on PC at birth were obtained from the information recorded in the families' health booklets.

Data analysis and processing

Scatter and box plots were constructed to remove outliers. PC data between the mean $\pm$ 4 standard deviations (SD) scores were included for estimating centiles.

The HC centiles for age were estimated using the LMS method. This method allows adjustment for skewness using the Box-Cox transformation (L), which normalizes the distribution of the data at each age,^{14,15} considering the median (M) and the coefficient of variation of the distribution (S). The proposed LMS model has the property that when fitted with data, the estimated values of L, M, and S will change smoothly with the abscissa t (age) so that they can be representative of the population with smoothed curves plotted as a function of the ordinate y (HC). At each age, the HC distribution is summarized by three coefficients: L, M, and S. L indicates the skewness; M is the median; and S is the coefficient of variation for each age and sex. These parameters were calculated according to the penalized maximum likelihood procedure.^{15,17} The centiles were calculated using the formula:^{14,17}

$$C_{100\alpha(t)} = M(t) (1 + L(t) S(t) Z\alpha)^{1/L(t)}, \text{ where:}$$

$C_{100\alpha(t)}$ is the HC centile corresponding to $Z\alpha$.

$Z\alpha$ is the quantile (centile) 100α of the normal standard distribution.

t is the age in years

L(t): skewness, M(t): median, S(t): coefficient of variation, and $C_{100\alpha(t)}$ indicate the corresponding values of each curve at age t .

The normality of the residuals was assessed using Q-Q plot tests, and the Q test was applied to evaluate the goodness-of-fit.^{17,18}

For statistical processing, the LMSChartMakerPro program was used.¹⁹

To evaluate the magnitude of the differences between the Argentinean references of the general population²⁰ and those of ACH at different ages, the 3, 50, and 97 centiles of both references were plotted.

The Ethics and Research Committee of the Hospital Garrahan approved research project N.º 492.

RESULTS

The final sample included 259 boys and 259 girls. All data from 9 patients were excluded due to progressive hydrocephalus requiring surgery. *Table 1* shows the number of HC measurements included according to sex and age group. *Tables 2a* and *b* show the L, M, and S values together with the centiles 3, 10, 25, 50, 75, 90, and 97 for both sexes.

The reference curve's adjustment degree is expressed as "equivalents of degrees of freedom" (edf). In males, the parameters of the fitted curve were L4, M9, S5 R edf; in females, they were L 3.1, M 7.7, and S 4.8 R edf. The Q-test plots for males and females, where it is observed that L,

TABLE 1. Number of head circumference measurements included according to sex and age group

Age group (years)	Men	Women
0 to <1	502	455
1 to <2	290	322
2 to <3	205	208
3 to <4	176	174
4 to <5	153	139
5 to <6	120	134
6 to <7	126	127
7 to <8	104	107
8 to <9	91	83
9 to <10	85	85
10 to <11	74	67
11 to <12	94	82
12 to <13	74	61
13 to <14	60	64
>14 to 15	38	53
>15 to 16	46	33
>16 to 17	33	27
>17	43	41
Total	2314	2316

M, and S are within the range ± 2 , indicating a good fit of the selected model, are presented in the supplementary material.

Figures 1a and b illustrate the HC reference curves from 0 to 21 years in males and females, respectively, in the seven-centile format (3, 10, 25, 50, 75, 90, and 97). During the first year of life, males reach 84% of the adult size of the head circumference and, at 5 years of age, 93%. From this age until puberty, it grows by 2% more and it is completed after age 20. In females, the size reached, expressed as a percentage of adult size, is 86% at one year and 93% at five years of age. It increases by 4% between age 5 and puberty and reaches 100% after age 20.

The raw data on LMS-adjusted centiles for males and females are presented in the supplementary material.

Figures 2a and b show the Argentine achondroplasia 3, 50, and 97 centile values and those corresponding to the Argentine references of the general population.²⁰ In both

sexes, the values of the 3 and 97 centiles of the Argentine ACH references were higher than those of the general population at all ages. However, regarding percentile 3, in adulthood, both references overlapped.

A comparison of the median curve between the populations of both males and females among those accurately diagnosed with the detection of the variant in the gene *FGFR3* and those with only clinical radiological diagnosis showed no differences.

DISCUSSION

In this paper, we present the ACH HC references, constructed with updated data, for the Argentine population from birth to 21 years of age in the 7-centile format.

As in the general population, the most rapid growth of HC occurs during the first year of life, reaching more than 80% of adult size in both sexes. After 5 years of age, changes in cephalic size are of less magnitude and constant until

TABLE 2a. 3, 10, 25, 75, 90, and 97 centiles, and L, M (50 centile), and S values corresponding to the head circumference of Argentine men with achondroplasia aged 0 to 21 years

Age (years)	L	S	Centile 3	Centile 10	Centile 25	Centile 50	Centile 75	Centile 90	Centile 97
0.00	0.01	0.05	33.51	34.53	35.60	36.83	38.11	39.29	40.49
0.08	0.53	0.05	35.47	36.55	37.65	38.90	40.17	41.32	42.48
0.25	1.27	0.04	39.07	40.19	41.32	42.57	43.81	44.92	46.00
0.50	1.10	0.04	42.94	44.00	45.08	46.27	47.45	48.52	49.57
0.75	-0.23	0.04	45.34	46.30	47.29	48.42	49.59	50.67	51.77
1.00	-1.69	0.03	46.83	47.71	48.65	49.75	50.93	52.05	53.23
1.50	-3.30	0.03	48.77	49.61	50.53	51.64	52.86	54.08	55.41
2.00	-3.63	0.03	49.81	50.67	51.61	52.76	54.05	55.33	56.76
3.00	-3.62	0.04	51.03	51.93	52.93	54.15	55.51	56.88	58.41
4.00	-3.59	0.04	51.65	52.58	53.60	54.84	56.24	57.64	59.20
5.00	-3.57	0.04	52.00	52.93	53.96	55.22	56.63	58.05	59.62
6.00	-3.55	0.04	52.32	53.26	54.30	55.57	56.99	58.42	60.01
7.00	-3.54	0.04	52.66	53.61	54.65	55.94	57.37	58.81	60.41
8.00	-3.53	0.04	52.89	53.84	54.90	56.19	57.63	59.08	60.69
9.00	-3.52	0.04	53.01	53.97	55.02	56.32	57.76	59.22	60.84
10.00	-3.51	0.04	53.15	54.12	55.18	56.48	57.93	59.39	61.02
11.00	-3.51	0.04	53.43	54.40	55.48	56.79	58.26	59.73	61.38
12.00	-3.50	0.04	53.74	54.73	55.81	57.14	58.63	60.13	61.79
13.00	-3.50	0.04	54.04	55.04	56.14	57.49	58.99	60.52	62.21
14.00	-3.50	0.04	54.33	55.34	56.46	57.82	59.35	60.90	62.62
15.00	-3.51	0.04	54.61	55.63	56.76	58.15	59.70	61.28	63.03
16.00	-3.52	0.04	54.85	55.88	57.03	58.43	60.01	61.61	63.39
17.00	-3.53	0.04	54.99	56.03	57.19	58.60	60.19	61.81	63.61
18.00	-3.53	0.04	55.10	56.15	57.30	58.73	60.33	61.96	63.78
19.00	-3.54	0.04	55.22	56.28	57.44	58.88	60.49	62.13	63.97
20.00	-3.54	0.04	55.36	56.42	57.59	59.04	60.66	62.32	64.18
21.00	-3.55	0.04	55.48	56.54	57.72	59.18	60.81	62.48	64.36

TABLE 2b. 3, 10, 25, 75, 90, and 97 centiles, and L, M (50 centile), and S values corresponding to the head circumference of Argentine women with achondroplasia aged 0 to 21 years

Age	L	S	Centile 3	Centile 10	Centile 25	Centile 50	Centile 75	Centile 90	Centile 97
0.00	2.84	0.04	33.16	34.17	35.15	36.18	37.16	38.00	38.80
0.08	2.38	0.04	34.98	35.97	36.93	37.96	38.95	39.82	40.64
0.25	1.48	0.04	38.34	39.27	40.21	41.23	42.24	43.14	44.02
0.50	0.25	0.03	42.03	42.91	43.81	44.83	45.87	46.82	47.77
0.75	-0.74	0.03	44.11	44.97	45.88	46.93	48.03	49.05	50.09
1.00	-1.46	0.04	45.33	46.22	47.16	48.27	49.45	50.56	51.73
1.50	-2.16	0.04	46.72	47.67	48.69	49.91	51.23	52.52	53.90
2.00	-2.18	0.04	47.67	48.65	49.72	51.00	52.39	53.74	55.20
3.00	-1.62	0.04	49.04	50.11	51.25	52.61	54.06	55.46	56.94
4.00	-1.21	0.04	49.74	50.86	52.05	53.44	54.92	56.33	57.80
5.00	-1.00	0.04	50.07	51.21	52.42	53.82	55.31	56.72	58.19
6.00	-0.84	0.04	50.30	51.46	52.68	54.10	55.59	57.00	58.46
7.00	-0.68	0.04	50.52	51.69	52.92	54.35	55.85	57.26	58.71
8.00	-0.50	0.04	50.75	51.94	53.19	54.63	56.13	57.53	58.97
9.00	-0.25	0.04	51.04	52.26	53.53	54.98	56.49	57.89	59.32
10.00	0.07	0.04	51.38	52.63	53.93	55.40	56.91	58.31	59.72
11.00	0.43	0.04	51.73	53.02	54.35	55.84	57.36	58.75	60.14
12.00	0.75	0.04	52.03	53.36	54.71	56.23	57.76	59.14	60.51
13.00	1.00	0.04	52.25	53.61	54.99	56.52	58.05	59.42	60.78
14.00	1.19	0.04	52.41	53.80	55.19	56.73	58.26	59.64	60.99
15.00	1.36	0.04	52.56	53.96	55.37	56.92	58.45	59.82	61.16
16.00	1.52	0.04	52.70	54.12	55.54	57.10	58.64	60.00	61.34
17.00	1.67	0.04	52.82	54.27	55.70	57.27	58.81	60.17	61.49
18.00	1.82	0.04	52.95	54.41	55.86	57.43	58.97	60.33	61.65
19.00	1.96	0.04	53.06	54.54	56.00	57.58	59.13	60.48	61.79
20.00	2.09	0.04	53.17	54.67	56.15	57.73	59.28	60.63	61.93
21.00	2.23	0.04	53.29	54.81	56.30	57.89	59.44	60.79	62.08

puberty, and the slight increase seen in the general population at those ages is not observed. Sex differences were observed in the “tempo” of growth, with females being more advanced than males.

Macrocephaly is a common and easily recognizable phenotypic feature of ACH,²¹ which makes it imperative to make specific references for the clinical follow-up of this population to detect any deviation not attributed to their baseline condition and to suspect complications that require a rapid interdisciplinary approach.

Centile scores can also indirectly infer the growth velocity of HC. The accelerated growth velocity and other clinical signs and symptoms may indicate the need for urgent evaluation by a neurosurgeon experienced in the follow-up and treatment of children with ACH and the performance of more complex studies. This situation is of particular concern in children under 2 years of age with delayed motor development.⁹

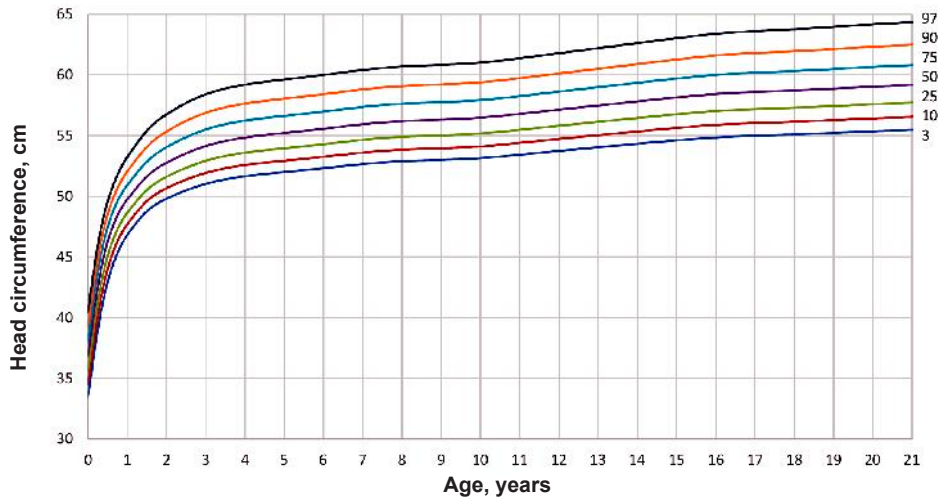
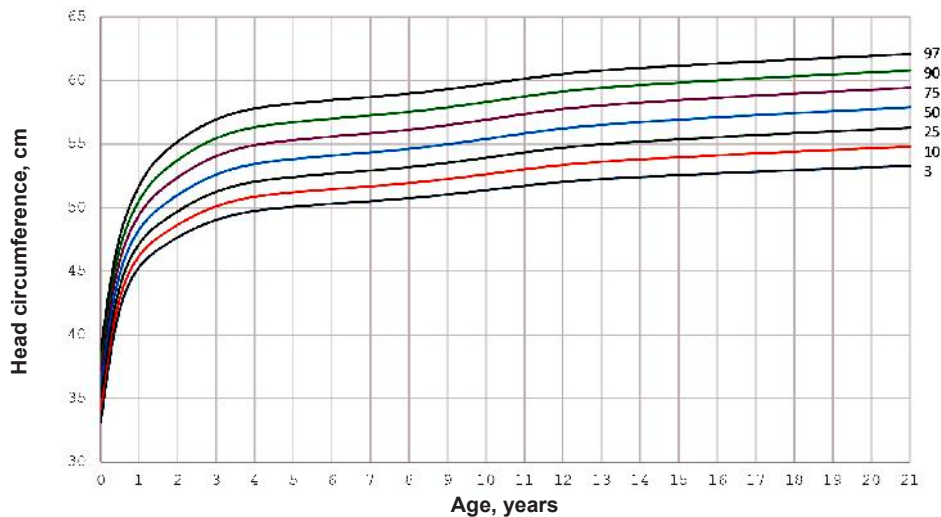
Comparing these references with those

published by Hoover-Fong et al. (2021) and Merker et al. (2108), we found they have similar trajectories with accelerated growth during the early years of age, showing that there is a common basis in the impact of the *FGFR3* mutation on cephalic growth.^{22,23}

However, the cephalic size of the Argentine references is 1.3 cm smaller at 12 and 24 months, as is observed if we compare the cephalic size of the general population between these regions, which could reflect local environmental or genetic factors. Comparison graphs are presented in the *Supplementary material*.

On the other hand, this tool completes the data for the auxological evaluation of this population, which is essential for assessing the efficacy and possible changes with treatments under development.²⁴

One of the strengths of these references is that they are constructed with data from a population of children with ACH, followed by a single center, where trained personnel perform standardized

FIGURE 1a. Centiles of head circumference in men with achondroplasia**FIGURE 1b. Centiles of head circumference in women with achondroplasia**

measurements. On the other hand, the LMS method was applied for their construction. It allows the estimation and summarization of the HC curves to convert measurements to Z scores, facilitating comparisons with other populations and their inclusion in Excel add-ins for data analysis in large populations.²⁵

CONCLUSIONS

The availability of references from birth to 21 years of age will allow us to follow up the cephalic growth of this population throughout

childhood and into adulthood. It is a valuable tool for diagnosing deviations that require a rapid interdisciplinary approach. ■

The supplementary material provided with this article is presented as submitted by the authors. It is available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10565_AO_DelPino_Anexo.pdf

REFERENCES

1. Duarte SP, Rocha ME, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Bone dysplasias in 1.6 million births in

FIGURE 2a. Comparison between head circumference (centiles 3, 50, and 97) of the general population and achondroplasia in men

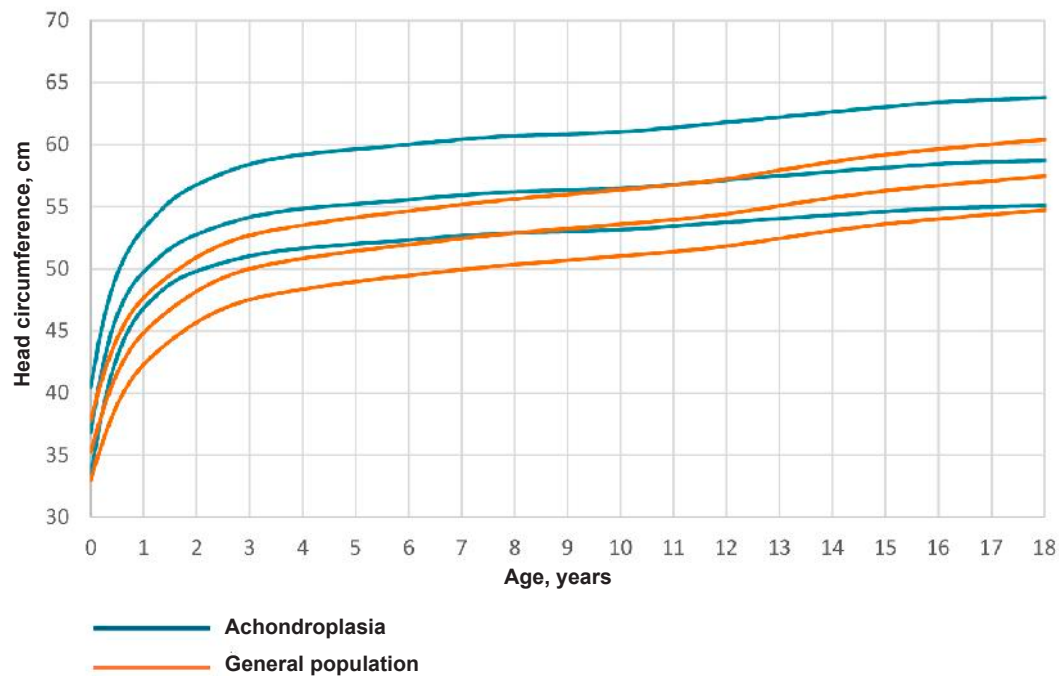
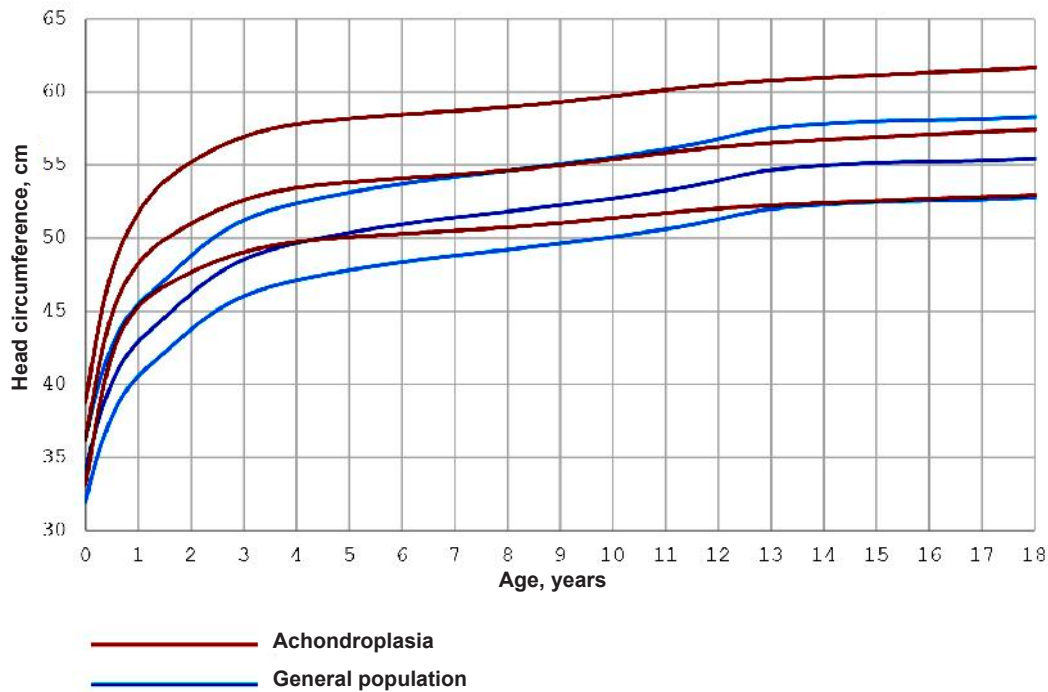


FIGURE 2b. Comparison between head circumference (centiles 3, 50, and 97) of the general population and achondroplasia in women



- Argentina. *Eur J Med Genet*. 2019;62(12):103603.
2. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet*. 1995;56(2):368-73.
3. Legare JM. Achondroplasia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; October 12, 1998.
4. Spranger J, Brill P, Haal C, Nishimura G, Superti-Furga A, Unger S. Bone Dysplasias: an atlas of genetic disorders of skeletal development. 4th ed. Oxford: Oxford University; 2018.
5. del Pino M, Fano V, Lejarraga H. Growth references for height, weight, and head circumference for Argentine children with achondroplasia. *Eur J Pediatr*. 2011;170(4):453-9.
6. del Pino M, Ramos Mejía R, Fano V. Leg length, sitting height, and body proportions references for achondroplasia: New tools for monitoring growth. *Am J Med Genet A*. 2018;176(4):896-906.
7. Rignol G, García S, Authier F, Smith K, Tosello L, Marsault R, et al. Longitudinal Imaging of the Skull Base Synchondroses Demonstrate Prevention of a Premature Ossification After Recifercerpt Treatment in Mouse Model of Achondroplasia. *JBM R Plus*. 2021;6(2):e10568.
8. Moritani T, Aihara T, Oguma E, Makiyama Y, Nishimoto H, Smoker WR, et al. Magnetic resonance venography of achondroplasia: correlation of venous narrowing at the jugular foramen with hydrocephalus. *Clin Imaging*. 2006;30(3):195-200.
9. Bodensteiner JB. Neurological Manifestations of Achondroplasia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(12):105.
10. Rekate HL. Pathogenesis of hydrocephalus in achondroplastic dwarfs: a review and presentation of a case followed for 22 years. *Childs Nerv Syst*. 2019;35(8):1295-301.
11. Cohen ME, Rosenthal AD, Matson DD. Neurological abnormalities in achondroplastic children. *J Pediatr*. 1967;71(3):367-76.
12. Mueller SM, Reinertson JE. Reversal of emissary vein blood flow in achondroplastic dwarfs. *Neurology*. 1980;30(7 Pt1):769-72.
13. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, Thompson D, Alves I, Baratela WAR, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(3):173-89.
14. Cole T. Fitting smoothed centile curves to reference data. *J R Statist Soc A*. 1988;151(Pt 3):385-418.
15. Cole T, Green P. Smoothing reference centile curves: The LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*. 1992;11(10):1305-19.
16. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Guías de evaluación del crecimiento. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, 2021.
17. van Buuren S, Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modeling growth reference curves. *Stat Med*. 2001;20(8):1259-77.
18. Pan H, Cole T. A comparison of goodness of fit tests for age related reference ranges. *Stat Med*. 2004;23(11):1749-65.
19. Health for all Children. LMSchartmaker Pro. [Accessed on: September 21, 2024]. Available from: <https://www.healthforallchildren.com/shop-base/shop/software/lmschartmaker-pro/>
20. del Pino M, Chiaramonte S, Orden AB. Referencias argentinas de perímetro cefálico desde el nacimiento hasta los 19 años. *Arch Argent Pediatr*. 2024;122(5):e202310296.
21. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007;370(9582):162-72.
22. Hoover-Fong JE, Schulze KJ, Alade AY, Boder MB, Gough E, Hashmi SS, et al. Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study-a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):522.
23. Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigeliuniene G, Mäkitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A*. 2018;176(8):1723-34.
24. Little People of America. LPA's Position Statement Regarding Biogen's Voxzogo. [Accessed on: October 10, 2024]. Available from: <https://www.lpaonline.org/voxzogo-position-statement>
25. Health for all Children. LMS growth. [Accessed on: September 21, 2024]. Available from: <https://www.healthforallchildren.com/shop-base/shop/software/lmsgrowth/>

Diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central en pacientes pediátricos

María I. Urteneche¹ , Norma E. González² , Eugenia Ginestet² , Edith Macha Marín² ,
Rosana Pereda¹ , Pablo M. Cassanelli¹ 

RESUMEN

Introducción. La tuberculosis del sistema nervioso central (TB SNC) representa una forma grave de infección por *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). El diagnóstico tardío se asocia con mayor mortalidad y secuelas neurológicas.

Objetivo. Caracterizar la TB SNC diagnosticada en un hospital pediátrico y describir los elementos diagnósticos, estimando su sensibilidad.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, incluyendo los casos de TB SNC diagnosticados entre enero de 2013 y febrero de 2022. Se revisaron historias clínicas y de laboratorio, se registraron datos epidemiológicos, clínicos, de imágenes, estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo y bacteriológico para micobacterias.

Resultados. Se diagnosticaron 26 casos de TB SNC, 22 tuvieron compromiso pulmonar. El 96 % presentó síntomas neurológicos, con sensibilidades del 46 % para síntomas focales, del 92 % para síntomas meníngeos y del 73 % para la presencia de fiebre. La hidrocefalia se observó con mayor frecuencia en menores de 5 años.

En el estudio del líquido cefalorraquídeo, mostraron mayor sensibilidad el aspecto claro (92 %) y las proteínas mayores a 1 g/L (50 %), con niveles superiores en menores de 5 años. En cuanto a los resultados microbiológicos, la baciloscopia fue negativa en todos los casos, mientras que la biología molecular y el cultivo presentaron sensibilidades del 61 % y del 75 % respectivamente. El tiempo de detección fue significativamente menor por biología molecular respecto del cultivo ($p < 0,01$).

Conclusiones. La presencia de síntomas neurológicos, líquido cefalorraquídeo compatible, foco epidemiológico y compromiso pulmonar mostraron alta sensibilidad. La biología molecular permitió adelantar la confirmación microbiológica.

Palabras clave: tuberculosis del sistema nervioso central; tuberculosis meníngea; diagnóstico; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10592>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10592.eng>

Cómo citar: Urteneche MI, González NE, Ginestet E, Macha Marín E, Pereda R, Cassanelli PM. Diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central en pacientes pediátricos. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202410592.

¹ División Laboratorio Central, Sección Microbiología; ² División Neumotisiología; Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María I. Urteneche: mariainesurteneche@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-11-2024

Aceptado: 9-2-2025



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

Cada año, miles de casos de tuberculosis (TB) son diagnosticados en población pediátrica en las Américas,¹ lo que revela no solo la persistencia, sino también la complejidad de controlar esta enfermedad infectocontagiosa. El agente causal, *Mycobacterium tuberculosis*, forma parte del complejo *Mycobacterium tuberculosis* junto con otras especies relevantes en pediatría como *M. bovis* y la cepa vacunal *M. bovis*-BCG.

En 2023, se reportaron al Programa Nacional de TB de Argentina² 14 914 casos de TB; un 16 % de ellos fueron menores de 20 años. Afecta especialmente a los grupos más vulnerables: niños pequeños y adolescentes, lo que subraya la crítica necesidad de herramientas diagnósticas precisas y tratamientos efectivos.

A pesar de la disponibilidad de los ensayos moleculares como Xpert MTB/RIF, el diagnóstico de TB en niños sigue siendo un desafío, particularmente para formas graves como la tuberculosis del sistema nervioso central (TB SNC), que conlleva altas tasas de mortalidad y discapacidad neurológica como secuela en los sobrevivientes.³ Este estudio se propone caracterizar la TB SNC en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires, describiendo elementos diagnósticos clave y estimando su sensibilidad, en un esfuerzo por mejorar los resultados clínicos en nuestra población pediátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población y diseño

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y de corte transversal que incluyó casos consecutivos de TB SNC diagnosticados en pacientes menores de 18 años entre enero de 2013 y febrero de 2022. A partir de los casos notificados de tuberculosis al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, se seleccionaron los casos de TB SNC. Se revisaron historias clínicas y de laboratorio, se registraron datos demográficos, vacunación con BCG (constatada por carnet), contacto con TB, serología para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y elementos diagnósticos clínicos:⁴ fiebre y síntomas neurológicos como vómitos, cefalea, convulsiones, alteraciones del sensorio y signos focales. Se consideró una prueba tuberculínica (PPD) de ≥ 10 mm positiva (≥ 5 mm en inmunocomprometidos). Para este trabajo no se evaluó la presencia de otras inmunodeficiencias diferentes al VIH. Se registraron también

resultados de imágenes compatibles con TB en tomografía axial computada o resonancia magnética (TAC/RM) de cerebro según los criterios de Marais (hidrocefalia, realce meníngeo basal, infartos, tuberculoma e hiperdensidad basal previa al contraste)⁴ y radiografía de tórax (agrandamiento ganglionar hilar o paratraqueal, opacidades con o sin cavitación, derrame pleural, patrón miliar),⁵ resultados del estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR)⁴ y búsqueda de micobacterias tanto en LCR como en otros materiales.

Métodos microbiológicos

La búsqueda de micobacterias incluyó examen directo (Ziehl-Neelsen), cultivo en medio líquido (MGIT960, BD), identificación del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*CMtb*) por inmunocromatografía lateral (TBc ID-BD) y biología molecular (Xpert MTB/RIF, Cepheid). El ensayo Xpert MTB/RIF se realizó según disponibilidad.^{6,7}

Todos los aislamientos fueron sometidos al ensayo de sensibilidad fenotípica para rifampicina e isoniazida (SIRE, MGIT-BD).

Se registró el resultado de las pruebas, y para los ensayos de Xpert-MTB/RIF y cultivo, el tiempo desde el ingreso de la muestra al laboratorio hasta que fueron informados al médico tratante.

Análisis de resultados

Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC). Se categorizaron los casos según el grupo etario (menores de 5 años, 5 a 18 años).^{8,9} Se calculó la sensibilidad de los elementos diagnósticos como el número de casos que presentaron dicho elemento sobre el número de casos totales de TB SNC en el que dicho criterio fue evaluado y su intervalo de confianza del 95 % utilizando el método basado en la razón de verosimilitud. Se analizó la asociación entre el grupo etario y los elementos diagnósticos mediante la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas y la prueba de Wilcoxon para cuantitativas, expresando la fuerza de la asociación como *odds ratio* o estimador de Hodges-Lehmann con su intervalo de confianza del 95 %. Los tiempos de informe de cultivo y Xpert-MTB/RIF se analizaron con la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas. Los cálculos se realizaron en RStudio (v2022.02.3 [Build 492], RStudio PBC, EE. UU.) con un nivel de significación de 0,05.

Consideraciones éticas

El presente estudio se realizó de conformidad con la Ley de Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud (Ley 3301/09 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires), con los requisitos establecidos en la Resolución n.º 595/MSGC/2014 y de acuerdo a la Ley 25326 de Protección de los Datos Personales. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Niños Pedro de Elizalde con número de registro PRIISA 12402 el 7 de mayo de 2024.

RESULTADOS

Durante el periodo analizado, se diagnosticaron 26 casos de TB SNC, con una mediana de 2 por año (2-2,75 casos/año), sobre un total de

1013 casos de tuberculosis. En la *Tabla 1* se muestran los datos demográficos y epidemiológicos. La mayoría de los casos se dio en pacientes de sexo masculino. Se observó una alta cobertura de vacunación BCG (91 %). Además, se detectó contacto con TB en el 89 % de los casos: en el 42 % con familiares de primer grado (madre, padre y hermanos), en el 15 % con abuelos, en el 23 % con tíos y primos, y en el 8 % con vecinos.

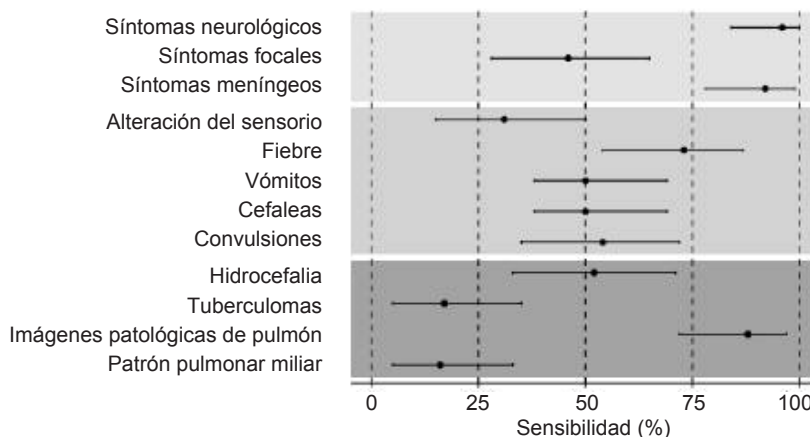
En la *Figura 1* se muestran las sensibilidades diagnósticas (S) para los distintos criterios de la evaluación clínica. Se encontraron síntomas neurológicos en 25 casos, de los cuales 24 presentaron síntomas meníngeos. Los síntomas más comunes fueron fiebre, convulsiones, cefalea y vómitos. En 12 casos se registraron síntomas focales.

TABLA 1. Datos demográficos y epidemiológicos

	Total de pacientes (n: 26)	< de 5 años (n: 13)	5 a 18 años (n: 13)
Edad (mediana y RIC)	5 años (2,1-10)	2 años (1-4)	10 años (9-13)
Sexo			
Femenino (%)	35	46	23
Masculino (%)	65	54	77
Residencia en AMBA (casos)	26	13	13
BCG (%; n: 22)	91	85	100
VIH (casos)	1	0	1
PPD positiva (casos; n: 12)	2	1	1
Foco conocido (%)	89	85	92
QMP previa (casos)	1	1	0

n: cantidad de casos (denominador), mediana y RIC: mediana y rango intercuartílico. AMBA: Área Metropolitana de Buenos Aires, BCG: vacuna bacilo Calmette-Guérin, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, PPD: prueba de tuberculina, QMP: quimioprofilaxis.

FIGURA 1. Sensibilidad diagnóstica (%) e intervalo de confianza del 95 % de los elementos clínicos y de imágenes



De los 25 casos en que se efectuaron TAC/ RMN cerebrales, en 19 se obtuvieron imágenes compatibles. Los hallazgos de relevancia fueron hidrocefalia en 13 casos y tuberculomas en 4. La colocación de una válvula de derivación ventrículo peritoneal (VDVP) fue requerida en 12 pacientes. Solo se encontró una asociación significativa entre la presencia de hidrocefalia y el grupo de menores de 5 años (prueba exacta de Fisher, $p < 0,05$), con un *odds ratio* de 6,8 (IC95% 1,2-39,2). La mayoría de los niños que necesitaron VDVP tenían menos de 5 años (9/12). Se realizó radiografía o TAC de tórax en 25 casos y se detectó compromiso pulmonar en 22. Los hallazgos fueron compromiso unilateral sin cavidad en 8 casos, patrón miliar en 4, compromiso ganglionar mediastinal en 3, compromiso bilateral sin cavidad en 3, derrame

pleural en 2, compromiso unilateral con cavidad en 1 caso y bilateral con cavidad en otro caso.

En la *Figura 2* se muestran las sensibilidades diagnósticas de los parámetros del citoquímico de LCR. De las 24 muestras remitidas al laboratorio para análisis, 22 mostraron aspecto claro y 16 fueron límpidas. El recuento celular tuvo una mediana de 152 células/ μ L (RIC 64-268). En la determinación de proteínas, se registró una mediana de 0,99 g/L (RIC 0,72-2,03). La mediana de glucosa fue de 33,0 mg/dL (RIC 25,5-45,5). En 14 muestras se midieron los niveles de ácido láctico y se obtuvo una mediana de 51,8 mg/dL (RIC 38,1-65,6). Al comparar estos parámetros entre los grupos etarios, encontramos diferencias significativas en los valores de proteínas (*Figura 3*, prueba de Wilcoxon, $p < 0,05$), fueron más altos en pacientes menores de 5 años, con

FIGURA 2. Sensibilidad diagnóstica (%) e intervalo de confianza del 95 % para los parámetros determinados en el estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR)

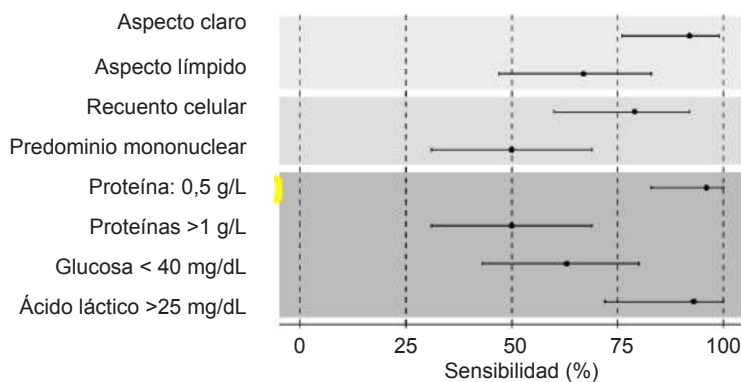
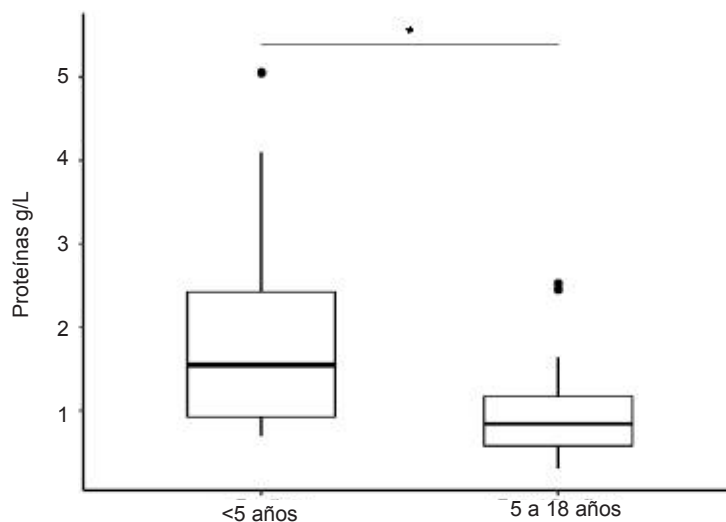


FIGURA 3. Valores de proteínas en líquido cefalorraquídeo para los diferentes grupos etarios analizados



Se halló una diferencia estadísticamente significativa utilizando la prueba de Wilcoxon, * $p < 0,05$.

una diferencia estimada de 1,10 g/L (IC95% 0,12-1,82).

Se realizó el estudio bacteriológico para la búsqueda de complejo *Mycobacterium tuberculosis* a las muestras de LCR remitidas al laboratorio, cuyos resultados se resumen en la *Tabla 2*. La baciloscopia fue negativa en todos los casos. Se detectó *CMtb* por Xpert MTB/RIF en 11 de 18 muestras estudiadas por este método, mientras que en 18 de 24 se logró aislar el microorganismo en cultivo.

Al analizar los tiempos de detección, la mediana de tiempo hasta el informe fue de 15 días (RIC 13-19) para el cultivo y de 1 día (RIC 0-3) para Xpert MTB/RIF en muestras estudiadas por los dos métodos (diferencia estimada de 12,5 días [IC95% 10,5-15,0], prueba de Wilcoxon, $p < 0,01$).

Con respecto a los resultados de susceptibilidad a fármacos antifímicos, la resistencia a rifampicina fue no detectable en 9 muestras e indeterminado en 2 por Xpert MTB/RIF. Todos los aislamientos fueron sensibles a rifampicina en la prueba fenotípica, en concordancia con los resultados de Xpert MTB/RIF. Se encontró un único aislamiento resistente a isoniácida.

En 10 casos se aisló *CMtb* en muestras respiratorias (3 esputos, 4 aspirados traqueales y 3 lavados gástricos), y en un caso, de una muestra de punción de oído. La confirmación bacteriológica fue del 81 % (IC95% 63-93) considerando todos los aislamientos.

DISCUSIÓN

La TB SNC es una de las formas más graves de enfermedad por *CMtb*, con una mortalidad estimada del 19 % en niños, y más del 50 % de los sobrevivientes presentan discapacidad neurológica como secuela.³ El diagnóstico es complejo y se basa en criterios clínicos, epidemiológicos, de imágenes y de laboratorio. La sospecha clínica y el reconocimiento

temprano son cruciales para evitar progresión a estadios graves.³ La relación entre el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la instauración del tratamiento y la evolución de los pacientes parece ser compleja.¹⁰ Factores como la inmunidad del paciente¹¹ o virulencia de las cepas^{12,13} podrían influir en la presentación y desenlace.

Si bien hay una cantidad considerable de publicaciones sobre TB SNC,^{3,10,14-23} la heterogeneidad en los resultados es notable y no hay muchos reportes en Argentina en población pediátrica.²⁴

Distintos estudios evidencian variabilidad en la sensibilidad de los signos y síntomas clínicos,^{3,10,14-17,20,23} explicada en parte por las diversas formas de presentación de la enfermedad (inflamación meníngea, encefalitis, manifestaciones con tuberculomas o formas leves²⁵). En nuestros pacientes se observó una alta sensibilidad para la presencia de sintomatología neurológica, especialmente meníngea, lo que indica posible predominio de esta forma de presentación en nuestro medio, además de fiebre y vómitos como hallazgos frecuentes.

En nuestra serie, se documentó nexo epidemiológico en un alto porcentaje de pacientes; superó el 50 % visto en otras publicaciones.^{3,10,14-21,23} En pediatría, la TB SNC generalmente se manifiesta más cerca en el tiempo desde la exposición,²⁶ indicando contacto reciente y circulación de TB bacilífera. En este estudio, el caso fuente fue mayormente un familiar de primer grado. Sin embargo, solo un paciente recibió quimioprofilaxis previa al diagnóstico, lo cual evidencia un problema en la búsqueda activa de casos, con consecuencias graves en la salud de los niños expuestos.

La vacuna BCG es altamente efectiva para prevenir las formas graves de TB, especialmente aquellas que afectan el SNC.²⁷ En Argentina, es obligatoria para todos los recién nacidos

TABLA 2. Estudio bacteriológico de líquido cefalorraquídeo para micobacterias

	N	Resultado positivo para la prueba	S
Examen directo	24	0	0 (0-8)
Xpert MTB/RIF <i>CMtb</i>	18	11	61 (38-81)
Cultivo <i>CMtb</i>	24	18	75 (56-89)

N: número de casos en donde se evaluó dicho parámetro o estudio. S: sensibilidad e intervalo de confianza del 95 %.

CMtb: complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

(excepto inmunocomprometidos) y se observó una alta cobertura de vacunación en este estudio, superando experiencias en otros países.^{14,17,20,21} Al igual que en la bibliografía, y aunque la vacuna ofrece protección, nuestros datos sugieren que no se debe descartar la sospecha de TB SNC en pacientes inmunizados.^{19,21,22}

En cuanto a los resultados de la PPD, otros estudios muestran alrededor del 50 % de positividad.^{3,10,17,19,20} En nuestra serie, la proporción de PPD positiva fue baja, indicando una cantidad considerable de pacientes con probable anergia tuberculínica. Este fenómeno se describe en diversas condiciones, incluidas la TB grave,²⁸ enfatizando que una prueba negativa no debe descartar la presunción diagnóstica de TB SNC.

Las imágenes cerebrales mostraron hidrocefalia y tuberculomas en proporciones comparables a la literatura.^{10,16,19,21} La VDVP fue más frecuente que en otras series para tratar la hidrocefalia.^{3,10,14,15,19,20} La radiografía de tórax mostró alteraciones compatibles con TB pulmonar activa con alta sensibilidad, lo cual resalta la importancia de buscar compromiso pulmonar como elemento diagnóstico.

El estudio citoquímico del LCR orientó la sospecha etiológica de TB SNC. Hallazgos clásicos, como aspecto claro, hiperproteínorraquia, pleocitosis mononuclear e hipoglucorraquia, coinciden con la literatura.^{10,14-17,21} Algunos autores vinculan proteínas >1 g/L con la evolución del paciente.²² En esta serie, se asociaron estos niveles con el grupo de niños menores de 5 años, junto con la mayor frecuencia de hidrocefalia, lo que refleja posiblemente mayor gravedad en estos casos.

El estudio bacteriológico permite la confirmación diagnóstica, aunque el desempeño de los métodos disponibles sigue siendo subóptimo. La principal dificultad está relacionada a la baja cantidad de bacilos presentes en las muestras y el acceso a pruebas diagnósticas sensibles en el punto de atención. El crecimiento del bacilo en cultivo puede tardar hasta 2 meses, y aunque es esencial para conocer la susceptibilidad a fármacos, esta demora puede afectar el tratamiento y la evolución del paciente. Los nuevos ensayos moleculares, como Xpert MTB/RIF y MTB/RIF Ultra, ofrecen resultados tempranos con excelente sensibilidad.^{6,29-31}

En nuestro estudio, la confirmación microbiológica superó a la informada en la bibliografía,^{10,14,16,17,19-21} posiblemente debido a

la presentación predominantemente meníngea, la toma oportuna de muestras, su adecuada conservación y el uso del medio líquido MGIT en lugar del Löwenstein-Jensen.³² La baciloscopia no contribuyó al diagnóstico, aunque algunos estudios muestran mejores resultados.^{3,20} El cultivo fue crucial para la confirmación microbiológica, y la búsqueda de micobacterias en muestras respiratorias aumentó la confirmación al 81 %, en línea con otros trabajos.^{3,17,19,21}

Xpert MTB/RIF mostró buena sensibilidad, adelantando el diagnóstico de TB SNC en 12 días. Además, obtener rápidamente la sensibilidad a rifampicina mediante este método asegura tempranamente la utilidad de un fármaco crucial para el manejo de la TB.²² Aunque los estudios de capacidad diagnóstica del Xpert MTB/RIF arrojan una sensibilidad contra el cultivo acorde a la que muestran nuestros resultados,³³ no encontramos una experiencia comparable a la nuestra en cuanto a su aporte a la confirmación diagnóstica. Nuevos métodos como el Xpert MTB/RIF Ultra, la secuenciación metagenómica y otras plataformas de biología molecular^{6,29-31,34} prometen mejorar la capacidad del laboratorio para generar resultados rápidos al momento del diagnóstico.

A pesar de que el aislamiento de *CMtb* en cultivo permite realizar pruebas de susceptibilidad y confirma resultados de biología molecular, pocos estudios reportan datos de sensibilidad a fármacos antituberculosos. En nuestra serie, los resultados de sensibilidad por biología molecular y cultivo mostraron excelente concordancia. Se identificó un caso de resistencia a isoniácida a través de pruebas de susceptibilidad fenotípica, información esencial para decidir el esquema de tratamiento en la fase de mantenimiento y evitar la monoterapia con rifampicina. Esto respalda el uso de pruebas que evalúen la susceptibilidad a ambos fármacos o la utilidad de los tratamientos intensivos de 6 meses.⁵

Una limitación importante de nuestro trabajo es su carácter retrospectivo, que generó pérdida de datos relevantes y sesgos. Al ser resultados de un solo centro, es posible que esta serie no sea representativa de la epidemiología de la TB SNC en Argentina, aunque sin dudas constituye un aporte significativo en su caracterización en este escenario.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de TB SNC es difícil y requiere una alta sospecha clínica, tratándose de una forma grave e infrecuente de dicha

enfermedad. Este trabajo aporta información sobre la presentación clínica de la TB SNC y la utilidad de diversos elementos diagnósticos en población pediátrica. La presencia de síntomas neurológicos, LCR compatible, foco epidemiológico y compromiso pulmonar demostró alta sensibilidad para el diagnóstico y la biología molecular permitió anticipar significativamente la confirmación microbiológica. Reconocer estos elementos permite instaurar rápidamente la sospecha, facilitando un diagnóstico oportuno y su tratamiento. ■

REFERENCIAS

- Organización Panamericana de la Salud. Situación de la Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2023. [Consulta: 31 de julio 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis/situacion-tuberculosis-america>
- Argentina. Ministerio de Salud. Boletín N°7 Tuberculosis y lepra en la Argentina. 2024. [Consulta: 31 de julio 2024]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/boletin_tuberculosis_2024_1642024.pdf
- Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(10):947-57.
- Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(11):803-12.
- Organización Panamericana de la Salud. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente. Washington, DC: OPS; 2023. [Consulta: 31 de julio 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57447>
- Simboli NF, González CD. Diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Estado actual del conocimiento. Primera parte. *Rev Am Med Resp*. 2022;22(3):249-59.
- Said HM, Ismail N, Osman A, Velsman C, Hoosen AA. Evaluation of TBc identification immunochromatographic assay for rapid identification of Mycobacterium tuberculosis complex in samples from broth cultures. *J Clin Microbiol*. 2011;49(5):1939-42.
- Ducomble T, Tolksdorf K, Karagiannis I, Hauer B, Brodhun B, Haas W, et al. The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: an investigation of national surveillance data, Germany, 2002 to 2009. *Euro Surveill*. 2013;18(12):20436.
- Phypers M, Harris T, Power C. CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(1):99-103.
- Duque-Silva A, Hampole V, Cheng YN, Flood J, Barry PM. Outcomes of Pediatric Central Nervous System Tuberculosis in California, 1993–2011. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(5):439-49.
- Schurz H, Glanzmann B, Bowker N, van Toorn R, Solomons R, Schoeman J, et al. Deciphering Genetic Susceptibility to Tuberculous Meningitis. *Front Neurol*. 2022;13:820168.
- Be NA, Bishai WR, Jain SK. Role of Mycobacterium tuberculosis pknD in the pathogenesis of central nervous system tuberculosis. *BMC Microbiol*. 2012;12:7.
- Hesseling AC, Marais BJ, Kirchner HL, Mandalakas AM, Brittle W, Victor TC, et al. Mycobacterial genotype is associated with disease phenotype in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010;14(10):1252-8.
- Solarte Mila RA, Cabrera Hémer DN, Cornejo Ochoa JW. Meningoencefalitis tuberculosa en niños: Revisión de 35 casos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín, Colombia. 1997-2004. *latreia*. 2005;18(4):385-95.
- Montiel-Blanco JD, Lázaro-Ignacio EJ, Granados-Alzamora VC, Muñoz-Huerta PR, Caro-Kahn I, Flores-Bravo JC, et al. Meningoencefalitis tuberculosa en niños. Experiencia en el Instituto Nacional de Salud del Niño de Lima, 2009 – 2013. *Rev Neuropsiquiatr*. 2015;78(1):14-21.
- Wang JL, Han C, Yang FL, Wang MS, He Y. Normal cerebrospinal fluid protein and associated clinical characteristics in children with tuberculous meningitis. *Ann Med*. 2021;53(1):885-9.
- Roy RB, Thee S, Blázquez-Gamero D, Falcón-Neyra L, Neth O, Noguera-Julian A, et al. Performance of immune-based and microbiological tests in children with tuberculosis meningitis in Europe: a multicentre Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group (ptbnet) study. *Eur Respir J*. 2020;56(1):1902004.
- Güneş A, Uluca Ü, Aktar F, Konca Ç, Şen V, Ece A, et al. Clinical, radiological and laboratory findings in 185 children with tuberculous meningitis at a single centre and relationship with the stage of the disease. *Ital J Pediatr*. 2015;41:75.
- Nabukeera-Barungi N, Wilmschurst J, Rudzani M, Nuttall J. Presentation and outcome of tuberculous meningitis among children: experiences from a tertiary children's hospital. *Afr Health Sci*. 2014;14(1):143-9.
- Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *J Infect*. 2000;41(1):61-8.
- Nataprawira HM, Gafar F, Risan NA, Wulandari DA, Sudarwati S, Marais BJ, et al. Treatment Outcomes of Childhood Tuberculous Meningitis in a Real-World Retrospective Cohort, Bandung, Indonesia. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(3):660-71.
- Mane SS, Janardhanan J, Ramakrishnan S, Shah A, Pustake M, Mandal AR. Predictors of outcomes in children with central nervous system tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2022;69(2):166-71.
- Mihailidou E, Goutaki M, Nanou A, Tsiatsiou O, Kavaliotis J. Tuberculous meningitis in Greek children. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(5):337-43.
- Darnaud R, Prieto V, Sequeira MD. Meningitis tuberculosa en menores de 5 años en la Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2006;66(2):119-24.
- Muzumdar D, Vedantam R, Chandrashekhar D. Tuberculosis of the central nervous system in children. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(10):1925-35.
- Starke JR. Tuberculosis in children. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25(3):353-64.
- Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006;367(9517):1173-80.
- Scadding JG. Tuberculin sensitivity in tuberculosis. *Postgrad Med J*. 1971;47(553):694-7.
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Consulta: 31 de julio 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health

- Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Consulta: 31 de julio 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>
31. Kay AW, González Fernández L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD013359.
 32. Hillemann D, Richter E, Rüscher-Gerdes S. Use of the BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube 960 automated system for recovery of mycobacteria from 9,558 extrapulmonary specimens, including urine samples. *J Clin Microbiol*. 2006;44(11):4014-7.
 33. Penz E, Boffa J, Roberts DJ, Fisher D, Cooper R, Ronksley PE, James MT. Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF assay for extra-pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(3):278-84.
 34. Yu G, Zhao W, Shen Y, Zhu P, Zheng H. Metagenomic next generation sequencing for the diagnosis of tuberculosis meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243161.

Diagnosis of central nervous system tuberculosis in pediatric patients

María I. Urteneche¹ , Norma E. González² , Eugenia Ginestet² , Edith Macha Marín² ,
Rosana Pereda¹ , Pablo M. Cassanelli¹ 

ABSTRACT

Introduction. Central nervous system tuberculosis (CNS TB) represents a severe form of *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection. Late diagnosis is associated with increased mortality and neurological sequelae.

Objective. To characterize CNS TB diagnosed in a pediatric hospital and describe the diagnostic elements, estimating their sensitivity.

Materials and methods. An observational, retrospective study included CNS TB cases diagnosed between January 2013 and February 2022. Medical and laboratory records were reviewed, and epidemiological, clinical, imaging, cerebrospinal fluid cytochemical, and bacteriological data for mycobacteria were recorded.

Results. Twenty-six cases of CNS TB were diagnosed, and 22 had pulmonary involvement. Ninety-six percent had neurological symptoms, with sensitivities of 46% for focal symptoms, 92% for meningeal symptoms, and 73% for the presence of fever. Hydrocephalus was more frequently observed in children under 5 years of age.

In the study of cerebrospinal fluid, the clear aspect (92%) and proteins upon 1 g/L (50%) showed higher sensitivity, with higher levels in children under 5 years of age. As for microbiological results, smear microscopy was negative in all cases, while molecular biology and culture showed 61% and 75% sensitivity, respectively. The detection time was significantly shorter for molecular biology than for culture ($p < 0.01$).

Conclusions. The presence of neurological symptoms, compatible cerebrospinal fluid, epidemiological link, and pulmonary involvement showed high sensitivity. Molecular biology allowed for earlier microbiological confirmation.

Keywords: central nervous system tuberculosis; meningeal tuberculosis; diagnosis; pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10592.eng>

To cite: Urteneche MI, González NE, Ginestet E, Macha Marín E, Pereda R, Cassanelli PM. Diagnosis of central nervous system tuberculosis in pediatric patients. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410592.

¹ Central Laboratory Division, Microbiology Section; ² Pneumotisiology Division; Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to María I. Urteneche: mariainesurteneche@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-12-2024

Accepted: 2-9-2025



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. No derivatives - No derivatives or adaptations of the work are permitted.

INTRODUCTION

Every year, thousands of cases of tuberculosis (TB) are diagnosed in the pediatric population in the Americas,¹ which reveals not only the persistence but also the complexity of controlling this infectious disease. The causative agent, *Mycobacterium tuberculosis*, is part of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, which includes other relevant species in pediatrics, such as *M. bovis* and the vaccine strain *M. bovis*-BCG.

In 2023, 14,914 TB cases were reported to Argentina's National TB Program². Sixteen percent of them were under 20 years of age. It mainly affects the most vulnerable groups, young children and adolescents, underscoring the critical need for accurate diagnostic tools and effective treatments.

Despite the availability of molecular assays such as Xpert MTB/RIFTM, the diagnosis of TB in children remains a challenge, particularly for severe forms such as central nervous system tuberculosis (CNS TB), which leads to high mortality rates and neurological disability as sequelae in survivors.³ This study aims to characterize CNS TB in a pediatric hospital in the Autonomous City of Buenos Aires. We describe key diagnostic elements and estimate their sensitivity to improve clinical outcomes in our pediatric population.

POPULATION AND METHODS

Population and Design

An observational, retrospective, cross-sectional study included consecutive cases of CNS TB diagnosed in patients younger than 18 years old between January 2013 and February 2022. CNS TB cases were selected from the TB cases notified to the National Health Surveillance System. Medical and laboratory records were reviewed, demographic data, BCG vaccination (confirmed by vaccination card), contact with TB, serology for human immunodeficiency virus (HIV), and clinical diagnostic elements were recorded:⁴ fever and neurological symptoms such as vomiting, headache, seizures, sensory disturbances and focal signs. A tuberculin skin test (TST) of ≥ 10 mm was considered positive (≥ 5 mm in immunocompromised). The presence of immunodeficiencies other than HIV was not evaluated in this study. The following were also recorded: results of images compatible with TB in computed axial tomography or magnetic resonance imaging (CT/MRI) of the brain according to Marais criteria (hydrocephalus, basal

meningeal enhancement, infarcts, tuberculoma, and basal hyperdensity before contrast)⁴ and chest radiography (hilar or paratracheal lymph node enlargement, opacities with or without cavitation, pleural effusion, miliary pattern),⁵ results of the cytochemical study of cerebrospinal fluid (CSF)⁴ and search for mycobacteria in CSF and other materials.

Microbiological methods

The search for mycobacteria included direct examination (Ziehl-Neelsen), liquid medium culture (MGIT960, BDTM), identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex (CMtb) by lateral immunochromatography (TBc ID-BDTM), and molecular biology (Xpert MTB/RIF, CepheidTM). The Xpert MTB/RIFTM assay was performed according to availability.^{6,7}

The phenotypic sensitivity assay for rifampicin and isoniazid (SIRE, MGIT-BDTM) was performed in all the isolates.

The test results were recorded, and for the Xpert-MTB/RIFTM and culture assays, the time from sample entry to the laboratory until they were reported to the treating physician.

Analysis of results

Continuous variables were expressed as median and interquartile range (IQR). Cases were categorized according to age group (under 5 years and 5 to 18 years).^{8,9} We calculated the sensitivity of the diagnostic elements as the number of cases presenting that element over the total CNS TB cases in which that criterion was evaluated and its 95% confidence interval using the method based on the likelihood ratio. The association between age group and diagnostic elements was analyzed using Fisher's exact test for qualitative variables and the Wilcoxon test for quantitative variables, expressing the strength of the association as the odds ratio or Hodges-Lehmann estimator with its 95% confidence interval. Culture report times and Xpert-MTB/RIFTM were analyzed using the Wilcoxon test for paired samples. Calculations were performed in RStudioTM (v2022.02.3 [Build 492], RStudio PBC, USA) at a significance level of 0.05.

Ethical considerations

The present study was conducted by the Law for the Protection of the Rights of Subjects in Health Research (Law 3301/09 of the Autonomous City of Buenos Aires), with the requirements established in Resolution n.º 595/

MSGC/2014 and Law 25326 on Personal Data Protection. Approval was obtained from the Research Ethics Committee of the Hospital de Niños Pedro de Elizalde with registration number PRIISA 12402 on May 7, 2024.

RESULTS

During the period analyzed, 26 cases of CNS TB were diagnosed, with a median of 2 per year (2-2.75 cases/year), out of 1,013 cases of tuberculosis. Demographic and epidemiological data are shown in *Table 1*. Most of the cases were in male patients. A high BCG vaccination coverage was observed (91%). In addition, TB contact was detected in 89% of the cases: in 42% with first-degree relatives (mother, father, and siblings), 15% with grandparents, 23% with aunts,

uncles, and cousins, and 8% with neighbors.

Figure 1 shows the diagnostic sensitivities (S) for the different clinical evaluation criteria. Neurological symptoms were found in 25 cases, of which 24 had meningeal symptoms. The most common symptoms were fever, seizures, headache, and vomiting. Focal symptoms were recorded in 12 cases.

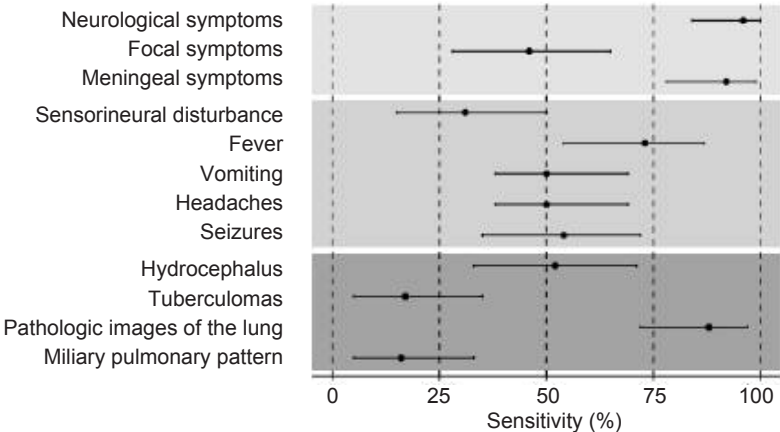
Of the 25 cases in which brain CT/MRI was performed, compatible images were obtained in 19 cases. Relevant findings were hydrocephalus in 13 cases and tuberculomas in 4. The placement of a ventriculoperitoneal shunt valve (VPSV) was required in 12 patients. A significant association was only found between the presence of hydrocephalus and the group under 5 years of age Fisher's exact test, $p < 0.05$), with an odds

TABLE 1. Demographic and epidemiological data

	Total patients (n: 26)	<5 years old (n: 13)	5 to 18 years old (n: 13)
Age (median and IQR)	5 years (2.1-10)	2 years (1-4)	10 years (9-13)
Sex			
Female (%)	35	46	23
Male (%)	65	54	77
Residence in AMBA (cases)	26	13	13
BCG (%; n: 22)	91	85	100
HIV (cases)	1	0	1
Positive TST (cases; n: 12)	2	1	1
Known TB contact (%)	89	85	92
Previous CMP (cases)	1	1	0

n: number of cases (denominator), median and IQR: median and interquartile range. AMBA: Buenos Aires Metropolitan Area (by its Spanish acronym), BCG: bacille Calmette-Guérin vaccine, HIV: human immunodeficiency virus, TST: tuberculin skin test, CMP: chemoprophylaxis.

FIGURE 1. Diagnostic sensitivity (%) and 95% confidence interval of the clinical elements and images



ratio of 6.8 (95%CI: 1.2 - 39.2). Most children who required VPSV were under 5 (9/12). A chest X-ray or CT scan was performed.

The findings were unilateral non-cavitary involvement in 8 cases, miliary pattern in 4 cases, mediastinal lymph node involvement in 3 cases, bilateral non-cavitary involvement in 3 cases, pulmonary effusion in 2 cases, unilateral involvement with a cavity in 1 case, and bilateral involvement with a cavity in another case.

Figure 2 shows the diagnostic sensitivities of the CSF cytochemical parameters. Of the 24 samples submitted to the laboratory for analysis, 22 were colourless and 16 were transparent. The median cell count was 152 cells/ μ L (RIC 64-268). A median of 0.99 g/L (IQR: 0.72 - 2.03) was recorded in protein determination. The median glucose was 33.0 mg/dL (IQR: 25.5

- 45.5). Lactic acid levels were measured in 14 samples, and a median of 51.8 mg/dL (IQR: 38.1 - 65.6) was obtained. When comparing these parameters between age groups, we found significant differences in the protein values (Figure 3, Wilcoxon test, $p < 0.05$); they were higher in patients younger than 5, with an estimated difference of 1.10 g/L (95%CI 0.12 - 1.82).

Bacteriological studies for *Mycobacterium tuberculosis* complex were performed on the CSF samples submitted to the laboratory, summarized in Table 2. Smear microscopy was negative in all cases. CMtb was detected by Xpert MTB/RIF™ in 11 of 18 samples studied by this method, while the microorganism was isolated in culture in 18 of 24.

When analyzing detection times, the median

FIGURE 2. Diagnostic sensitivity (%) and 95% confidence interval for the parameters determined in the cerebrospinal fluid (CSF) cytochemical study

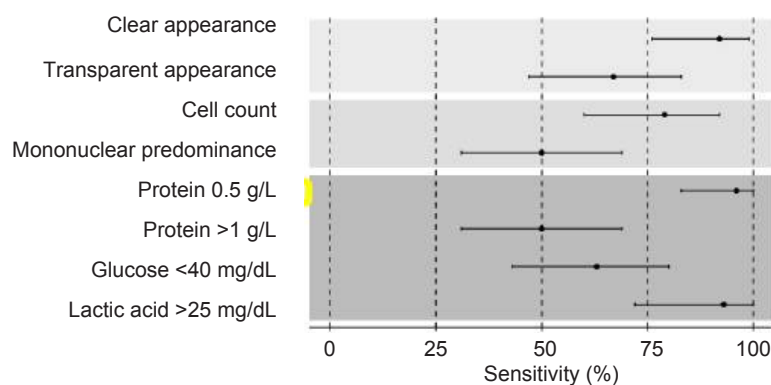
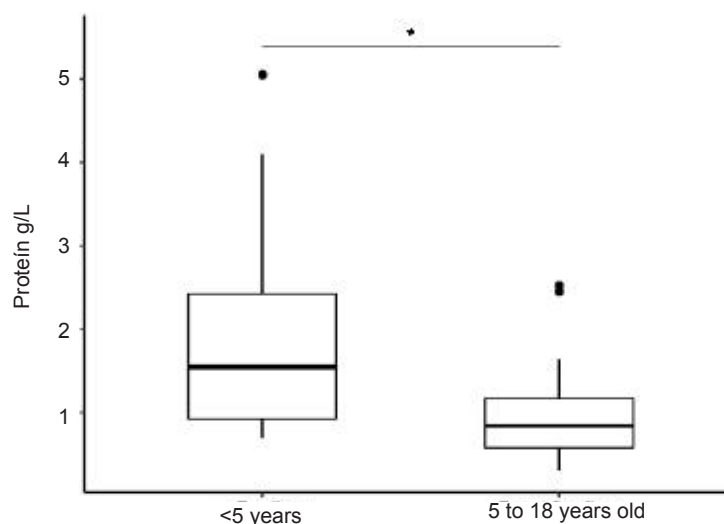


FIGURE 3. Protein values in cerebrospinal fluid for the different age groups analyzed



A statistically significant difference was found using the Wilcoxon test, * $p < 0.05$.

time to report was 15 days (IQR: 13 - 19) for cultivation and 1 day (IQR: 0 - 3) for Xpert MTB/RIF™ in samples studied by the two methods (estimated difference of 12.5 days [95%CI: 10.5 - 15.0], Wilcoxon test, $p < 0,01$).

Concerning antituberculosis drug susceptibility results, rifampicin resistance was undetectable in 9 samples and indeterminate in 2 by Xpert MTB/RIF™. All isolates were sensitive to rifampicin in the phenotypic test, which agreed with the Xpert MTB/RIF™ results. Only one isolate was found to be resistant to isoniazid.

In 10 cases, CMtb was isolated from respiratory samples (3 sputum, 4 tracheal aspirates, and 3 gastric washings) and, in one case, from an ear puncture sample. Bacteriological confirmation was 81% (95%CI: 63 - 93) considering all isolates.

DISCUSSION

CNS TB is one of the most severe forms of CMtb disease, with an estimated mortality of 19% in children, and more than 50% of survivors have neurological disability as sequelae.³ Diagnosis is complex and is based on clinical, epidemiological, imaging, and laboratory criteria. Clinical suspicion and early detection are crucial to avoid progression to severe stages.³ The relationship between the time elapsed from the onset of symptoms to the initiation of treatment and the evolution of patients appears to be complex.¹⁰ Factors such as patient immunity¹¹ or strain virulence^{12,13} could influence presentation and outcome.

Although there are a considerable number of publications on CNS TB,^{3,10,14-23} the heterogeneity in the results is remarkable, and there are not many reports in Argentina on the pediatric population.²⁴

Different studies show variability in the sensitivity of clinical signs and symptoms,^{3,10,14-17,20,23} explained in part by the various forms of presentation of the disease (meningeal inflammation, encephalitis,

manifestations with tuberculomas or mild forms²⁵). In our patients, we observed a high sensitivity for neurological symptoms, especially meningeal, which indicates a possible predominance of this presentation in our environment, with fever and vomiting as frequent findings.

In our series, epidemiological linkage was documented in a high percentage of patients; it exceeded the 50% seen in other publications.^{3,10,14-21,23} In pediatrics, CNS TB usually manifests closer to exposure,²⁶ indicating recent contact and circulation of bacilliferous TB. In this study, the source case was mainly a first-degree relative. However, only one patient received chemoprophylaxis before diagnosis, which evidences a problem in active contact tracing, with serious consequences for the health of exposed children.

The BCG vaccine is highly effective in preventing severe forms of TB, especially those affecting the CNS.²⁷ In Argentina, it is mandatory for all newborns (except those who are immunocompromised), and high vaccination coverage was observed in this study, surpassing experiences in other countries.^{14,17,20,21} As in the literature, and although the vaccine offers protection, our data suggest that suspicion of CNS TB should not be ruled out in immunized patients.^{19,21,22}

Other studies show about 50% positivity for TST results.^{3,10,17,19,20} In our series, the proportion of positive TST was low, indicating many patients with probable tuberculin anergy. This phenomenon is described in several conditions, including severe TB,²⁸ emphasizing that a negative test should not rule out the diagnostic presumption of CNS TB.

Brain imaging showed hydrocephalus and tuberculomas in proportions comparable to the literature.^{10,16,19,21} VPSV was more frequent than other series in treating hydrocephalus.^{3,10,14,15,19,20} Chest radiography showed alterations compatible with active pulmonary TB with high sensitivity,

TABLE 2. Bacteriological study of cerebrospinal fluid for mycobacteria

	N	Positive test result	S (95%CI)
Direct examination	24	0	0 (0-8)
Xpert MTB/RIF CMtb	18	11	61 (38-81)
CMtb cultivation	24	18	75 (56-89)

N: number of cases in which this parameter or study was evaluated. S (95%CI): sensitivity and 95% confidence interval.

CMtb: Mycobacterium tuberculosis complex.

highlighting the importance of looking for pulmonary involvement as a diagnostic element.

The cytochemical analysis of CSF guided the etiologic suspicion of CNS TB. Classic findings, such as clear appearance, hyperproteinorrachia, mononuclear pleocytosis, and hypoglycorrhachia, coincide with the literature.^{10,14-17,21} Some authors link protein levels >1 g/L with the patient's evolution.²²

In this series, these levels were associated with the group of children under 5, together with the higher frequency of hydrocephalus, possibly reflecting greater severity in these cases.

Bacteriological study allows diagnostic confirmation, although the performance of available methods remains suboptimal. The main difficulty is related to the low number of bacilli in the specimens and access to sensitive point-of-care diagnostic tests. Growth of the bacillus in culture may take two months, and although it is essential to know drug susceptibility, this delay can affect treatment and patient outcomes. The new molecular assays, such as Xpert MTB/RIF and MTB/RIF Ultra, offer early results with excellent sensitivity.^{6,29-31}

In our study, the microbiological confirmation exceeded that reported in the literature,^{10,14,16,17,19-21} possibly due to the predominantly meningeal presentation, the timely collection of specimens, their proper preservation, and the use of MGIT liquid medium instead of Löwenstein-Jensen.³² Bacilloscopy did not contribute to the diagnosis, although some studies show better results.^{3,20}

Culture was crucial for microbiological confirmation, and the search for mycobacteria in respiratory specimens increased confirmation by 81%, in line with other studies.^{3,17,19,21}

Xpert MTB/RIFTM showed good sensitivity, bringing forward the diagnosis of CNS TB in 12 days. In addition, rapidly obtaining rifampicin sensitivity by this method ensures the early utility of a crucial drug for TB management.²² Although Xpert MTB/RIFTM diagnostic capability studies yield sensitivity against culture commensurate with that shown by our results,³³ we found no experience comparable to ours in terms of its contribution to diagnostic confirmation. New methods such as Xpert MTB/RIF UltraTM, metagenomic sequencing, and other molecular biology platforms^{6,29-31,34} are promising in improving the laboratory's ability to generate rapid results at diagnosis.

Although the isolation of CMtb in culture allows susceptibility testing and confirms molecular

biology results, few studies report sensitivity data to antituberculosis drugs. In our series, molecular biology and culture sensitivity results showed excellent concordance. One case of isoniazid resistance was identified through phenotypic susceptibility testing, which is essential information for deciding the treatment regimen in the maintenance phase and avoiding rifampicin monotherapy. This supports using tests that evaluate susceptibility to both drugs or the usefulness of intensive 6-month treatment.⁵

A significant limitation of our study is its retrospective nature, which resulted in the loss of relevant data and biases. As the results are from a single center, it is possible that this series is not representative of the epidemiology of CNS TB in Argentina. However, it is undoubtedly a significant contribution to its characterization in this setting.

CONCLUSIONS

The diagnosis of CNS TB is difficult and requires high clinical suspicion, being a severe and infrequent form of this disease. This study provides information on the clinical presentation of CNS TB and the usefulness of several diagnostic elements in the pediatric population. Neurological symptoms, compatible CSF, epidemiological link, and pulmonary involvement showed a high sensitivity for diagnosis and molecular biology, which allowed for significant anticipated microbiological confirmation. Recognizing these elements allows the rapid establishment of suspicion, facilitating timely diagnosis and treatment. ■

REFERENCES

1. Organización Panamericana de la Salud. Situación de la Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2023. [Accessed on: July 31, 2024]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis/situacion-tuberculosis-americas>
2. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín N°7 Tuberculosis y lepra en la Argentina. 2024. [Accessed on: July 31, 2024]. Available from: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/boletin_tuberculosis_2024_1642024.pdf
3. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(10):947-57.
4. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(11):803-12.
5. Organización Panamericana de la Salud. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente. Washington, DC: OPS; 2023. [Accessed on: July 31, 2024]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57447>

6. Simboli NF, González CD. Diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Estado actual del conocimiento. Primera parte. *Rev Am Med Resp.* 2022;22(3):249-59.
7. Said HM, Ismail N, Osman A, Velsman C, Hoosen AA. Evaluation of TBc identification immunochromatographic assay for rapid identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex in samples from broth cultures. *J Clin Microbiol.* 2011;49(5):1939-42.
8. Ducombe T, Tolksdorf K, Karagiannis I, Hauer B, Brodhun B, Haas W, et al. The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: an investigation of national surveillance data, Germany, 2002 to 2009. *Euro Surveill.* 2013;18(12):20436.
9. Phypers M, Harris T, Power C. CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):99-103.
10. Duque-Silva A, Hampole V, Cheng YN, Flood J, Barry PM. Outcomes of Pediatric Central Nervous System Tuberculosis in California, 1993–2011. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(5):439-49.
11. Schurz H, Glanzmann B, Bowker N, van Toorn R, Solomons R, Schoeman J, et al. Deciphering Genetic Susceptibility to Tuberculous Meningitis. *Front Neurol.* 2022;13:820168.
12. Be NA, Bishai WR, Jain SK. Role of *Mycobacterium tuberculosis* pknD in the pathogenesis of central nervous system tuberculosis. *BMC Microbiol.* 2012;12:7.
13. Hesseling AC, Marais BJ, Kirchner HL, Mandalakas AM, Brittle W, Victor TC, et al. *Mycobacterial* genotype is associated with disease phenotype in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(10):1252-8.
14. Solarte Mila RA, Cabrera Hémer DN, Cornejo Ochoa JW. Meningoencefalitis tuberculosa en niños: Revisión de 35 casos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín, Colombia. 1997-2004. *Iatreia.* 2005;18(4):385-95.
15. Montiel-Blanco JD, Lázaro-Ignacio EJ, Granados-Alzamora VC, Muñoz-Huerta PR, Caro-Kahn I, Flores-Bravo JC, et al. Meningoencefalitis tuberculosa en niños. Experiencia en el Instituto Nacional de Salud del Niño de Lima, 2009-2013. *Rev Neuropsiquiatr.* 2015;78(1):14-21.
16. Wang JL, Han C, Yang FL, Wang MS, He Y. Normal cerebrospinal fluid protein and associated clinical characteristics in children with tuberculous meningitis. *Ann Med.* 2021;53(1):885-9.
17. Roy RB, Thee S, Blázquez-Gamero D, Falcón-Neyra L, Neth O, Noguera-Julian A, et al. Performance of immune-based and microbiological tests in children with tuberculosis meningitis in Europe: a multicentre Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group (ptbnet) study. *Eur Respir J.* 2020;56(1):1902004.
18. Güneş A, Uluca Ü, Aktar F, Konca Ç, Şen V, Ece A, et al. Clinical, radiological and laboratory findings in 185 children with tuberculous meningitis at a single centre and relationship with the stage of the disease. *Ital J Pediatr.* 2015;41:75.
19. Nabukeera-Barungi N, Wilmshurst J, Rudzani M, Nuttall J. Presentation and outcome of tuberculous meningitis among children: experiences from a tertiary children's hospital. *Afr Health Sci.* 2014;14(1):143-9.
20. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *J Infect.* 2000;41(1):61-8.
21. Nataprawira HM, Gafar F, Risan NA, Wulandari DA, Sudarwati S, Marais BJ, et al. Treatment Outcomes of Childhood Tuberculous Meningitis in a Real-World Retrospective Cohort, Bandung, Indonesia. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(3):660-71.
22. Mane SS, Janardhanan J, Ramakrishnan S, Shah A, Pustake M, Mandal AR. Predictors of outcomes in children with central nervous system tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2022;69(2):166-71.
23. Mihailidou E, Goutaki M, Nanou A, Tsiatsiou O, Kavaliotis J. Tuberculous meningitis in Greek children. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(5):337-43.
24. Darnaud R, Prieto V, Sequeira MD. Meningitis tuberculosa en menores de 5 años en la Argentina. *Medicina (B Aires).* 2006;66(2):119-24.
25. Muzumdar D, Vedantam R, Chandrashekhar D. Tuberculosis of the central nervous system in children. *Child Nerv Syst.* 2018;34(10):1925-35.
26. Starke JR. Tuberculosis in children. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(3):353-64.
27. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet.* 2006;367(9517):1173-80.
28. Scadding JG. Tuberculin sensitivity in tuberculosis. *Postgrad Med J.* 1971;47(553):694-7.
29. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021. [Accessed on: July 31, 2024]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240029415>
30. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. [Accessed on: July 31, 2024]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240046764>
31. Kay AW, González Fernández L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for children's active tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD013359.
32. Hillemann D, Richter E, Rüsche-Gerdes S. Use of the BACTEC *Mycobacteria* Growth Indicator Tube 960 automated system for recovery of mycobacteria from 9,558 extrapulmonary specimens, including urine samples. *J Clin Microbiol.* 2006;44(11):4014-7.
33. Penz E, Boffa J, Roberts DJ, Fisher D, Cooper R, Ronksley PE, James MT. Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF assay for extra-pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(3):278-84.
34. Yu G, Zhao W, Shen Y, Zhu P, Zheng H. Metagenomic next generation sequencing for the diagnosis of tuberculosis meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243161.



Pancreatitis aguda recurrente en pediatría: características y factores de riesgo

Jader M. Perdomo Muñoz¹ , Silvia Morise¹ , María B. Pallitto² , Oscar Patiño¹ , Gonzalo Ortiz¹ , Georgia Silvestri¹ , Gabriela Messere¹ , Román Bigliardi¹

RESUMEN

La pancreatitis aguda recurrente (PAR) afecta al 15-36 % de los niños con pancreatitis aguda (PA) y puede evolucionar a la cronicidad. Se realizó un estudio descriptivo de cohorte retrospectivo, en pacientes de 1-18 años, para determinar etiología y evolución de la PAR. Se incluyeron 12 pacientes con PAR de un total de 79 con PA, se recolectaron datos demográficos, etiológicos, clínicos, analíticos e imagenológicos. Los resultados mostraron que la mediana de edad fue para PAR 11 años y para PA 13 años. No hubo diferencias significativas de sexos ni gravedad inicial. Se encontraron asociaciones significativas en percentil de peso, hallazgos ecográficos y estudio genético. Estos factores pueden influir en la progresión de la PAR. La litiasis biliar fue la etiología más común en ambos grupos. El enfoque multidisciplinario permite evitar su progresión a la cronicidad.

Palabras clave: pancreatitis; recurrencia; pediatría; litiasis.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10437>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10437.eng>

Cómo citar: Perdomo Muñoz JM, Morise S, Pallito MB, Patiño O, Ortiz G, Silvestri G, et al. Pancreatitis aguda recurrente en pediatría: características y factores de riesgo. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410437.

¹ Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. El Palomar, Argentina; ² Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Román Bigliardi: rnbigliardi@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-5-2024

Aceptado: 15-11-2024



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 pancreatitis aguda recurrente (PAR) se define según INSPPIRE (International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In search for a cure) como dos o más episodios de pancreatitis aguda (PA) con resolución completa del dolor o normalización completa de enzimas pancreáticas antes del diagnóstico del próximo episodio, independientemente del tiempo transcurrido entre episodios de PA.¹ La PAR se presenta en un 15-36 % de los niños con PA.² Actualmente, estudios genéticos y moleculares juegan un papel relevante en la búsqueda etiológica de las PAR. Conocer los métodos diagnósticos y los tratamientos son fundamentales para evitar el dolor recurrente y la insuficiencia pancreática irreversible.

OBJETIVO

Describir las características de la PAR en pediatría e identificar los factores de riesgo.

POBLACIÓN Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo de cohorte retrospectivo, de pacientes de 1-18 años de edad atendidos en el Servicio de Gastroenterología Pediátrica de nuestra institución, con diagnóstico de PA y PAR entre el 2016 y el 2023. Se recolectaron datos demográficos (sexo, edad), clínicos (peso, talla), etiológicos (litiásicas, idiopáticas, metabólicas, genéticas, autoinmune, tóxico-medicamentosas), requerimiento de hidratación parenteral (volumen mayor a 1500 ml/m²), datos bioquímicos (amilasemia mayor a 600 UI y recuento de glóbulos blancos superior a 15 000/mm³), imagenológicos, con ecografía patológica inicial (edema focal o difuso) y/o en la tomografía a las 72 horas del primer episodio de PA (agrandamiento pancreático focal o difuso, inflamación peripancreática y porcentaje de necrosis pancreática), grados de gravedad de PA (leve, moderada, grave¹) y el requerimiento de terapia intensiva pediátrica. El seguimiento de los pacientes desde el primer episodio de PA se realizó semanalmente durante 2 meses; posteriormente, quincenal durante 2 meses, mensual durante 3 meses y, luego, trimestral según clínica y laboratorios de control. Las variables se compararon entre PA y PAR, mediante la prueba exacta de Fisher se consideró estadísticamente significativo $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el *software* estadístico STATA 14.

El estudio fue aprobado por el Comité de

Ética en Investigación del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas (Código de registro 716) y desarrollado de acuerdo a lo establecido por la Declaración de Helsinki y la Resolución Ministerial 1480/11.

RESULTADOS

Se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de PA durante el período 2016-2023 (total 79). El 63,3 % ($n = 50$) fueron mujeres; el 9,4 % ($n = 6$) desarrollaron PAR ($p = 0,23$). La mediana de edad de PA fue de 13 años (RIC₂₅₋₇₅ 10-14).

Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 3,5 meses (mínimo 1 y máximo 12). El 15 % ($n = 12$) desarrolló PAR durante este período (2016-2023), con una mediana de edad de 11 años. El 67 % de las PAR (8/12) se presentó antes de los 6 meses del primer episodio de PA; la media de progresión fue 5,3 meses.

La mayoría de los pacientes tenían percentil de peso mayor a 90 y amilasemia mayor a 600 UI/ml; el recuento de glóbulos blancos menor a 15 000/mm³ fue el más frecuente en ambos grupos (*Tabla 1*).

En ambos grupos, la mayoría de los pacientes requirió hidratación parenteral mayor de 1500 ml/m². El ingreso a unidad de terapia intensiva fue necesario en trece pacientes con PA; de ellos, solo uno presentó PAR.

De los pacientes con un único episodio PA, dos tuvieron etiología tóxico-medicamentosa (1 por azatioprina y 1 por 6-mercaptopurina); ambos normalizaron la amilasa una vez suspendida.

En tres pacientes se constató PA al momento del debut de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes tipo 1). Los tres normalizaron amilasa al controlar la enfermedad de base.

Doce pacientes presentaron PAR; la etiología litiásica fue la más frecuente ($n = 6$). Un paciente presentó origen metabólico con hiperquilomicronemia familiar. Otro paciente presentó obstrucción no litiásica por gastroyeyuno anastomosis con doble exclusión pilórica. Solo en cuatro pacientes no se detectó la etiología, se realizó el estudio genético con panel de pancreatitis, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*, *serine protease inhibitor Kazal-type 1 (SPINK1)*, *protease serine 1 (PRSS1)* y *cationic trypsinogen by chymotrypsin C (CTRC)*. En dos pacientes se halló afectación

TABLA 1. Comparación entre pancreatitis aguda y pancreatitis aguda recurrente

Factores	PA (n = 67) (100 %)	PAR (n = 12) (100 %)	p
Edad mediana en años (rango)	13 (1 a 18)	11 (5 a 17)	
Sexo femenino	44 (65 %)	6 (50 %)	0,23
Ecografía (patológica)	25 (37 %)	10 (83 %)	0,02
TAC (necrosis)	8 (12 %)	1 (8 %)	0,58
UTIP	12 (18 %)	1 (8 %)	0,36
Peso (percentil >90)	30 (45 %)	11 (92 %)	0,002
Plan hidratación inicial >1500 ml/m ²	51 (76 %)	11 (92%)	0,21
Amilasa >600 U/l	39 (58 %)	10 (83 %)	0,08
Leucocitosis >15 000/mm ³	28 (42 %)	3 (25 %)	0,22

PA: pancreatitis aguda; PAR: pancreatitis aguda recurrente; TAC: tomografía axial computarizada; UTIP: unidad de terapia intensiva pediátrica.

del gen *CFTR*; en uno, *SPINK1*, y un paciente fue negativo, asumido como idiopático (Tabla 2).

La ecografía fue patológica en 35 de 79 pacientes con PA y en 10 de 36 con PAR. La tomografía de abdomen se realizó solo en 27 pacientes a las 72 horas del primer episodio de PA, para descartar compromiso pancreático grave (Tabla 3).

Ningún paciente con PAR presentó grados de gravedad moderada ni grave (Tabla 4).

No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto al sexo, gravedad inicial, hallazgos bioquímicos, necrosis pancreática en TAC e hidratación intravenosa inicial. Se encontró que la progresión de PA a PAR fue estadísticamente significativa en pacientes con percentil de peso >90 % ($p = 0,002$), en los que tenían ecografía con hallazgos patológicos en el primer episodio ($p = 0,02$) y en aquellos con etiología de causa genética ($p = 0,014$).

TABLA 2. Etiología

Etiología	PA (n = 67)	PAR (n = 12)
Litiásica	50 (74,6 %)	6 (50 %)
Genética	-----	3 (25 %)
Metabólica	2 (3 %)	1 (8,3 %)
Tóxico/medicamentosa	2 (3 %)	0 (0 %)
Idiopática	7 (10,4 %)	1 (8,3 %)
Autoinmune	3 (4,4 %)	0 (0 %)
Obstructiva no litiásica	3 (4,4 %)	1 (8,3 %)

PA: pancreatitis aguda; PAR: pancreatitis aguda recurrente.

TABLA 3. Resultados de tomografía de abdomen a las 72 horas

TAC 72 horas	PA (n = 21)	PAR (n = 6)
Normal	3	2
Agrandamiento pancreático focal o difuso	3	1
Inflamación peripancreática	6	2
Presencia de quiste	1	
Necrosis pancreática	8	1

TAC: tomografía axial computarizada; PA: pancreatitis aguda; PAR: pancreatitis aguda recurrente.

TABLA 4. Clasificación según gravedad

Clasificación	PA (n = 67)	PAR (n = 12)
Leve	56	12
Moderada	8	0
Grave	3	0

PA: pancreatitis aguda; PAR: pancreatitis aguda recurrente.

DISCUSIÓN

La PA en pediatría ha aumentado en los últimos años, con una incidencia reportada de 13/100 000 niños.² Al ser una enfermedad multifactorial, tiene varias presentaciones clínicas y diferentes desencadenantes para desarrollar una PAR. Cerca del 15 % al 36 % de las PA desarrollan una PAR.³ En nuestra población, predominó el sexo femenino (63 %) en el primer episodio de PA, a diferencia de lo descrito por Sweeny KF *et al.*²

La etiología de la PA varía según la edad. La enfermedad biliar, el traumatismo abdominal y la ingesta de medicamentos son las causas más frecuentes en adultos en Latinoamérica.⁴ En la población pediátrica, la mayor incidencia es la enfermedad biliar e idiopática,⁵ como sucede en nuestra casuística.

La media de progresión de PA a PAR fue 5,3 meses, diferente de lo que reportan otros estudios (3 meses).²

La mitad de nuestros pacientes con PAR tenían el antecedente de PA secundario a litiasis biliar, en los que se había diferido la cirugía más de 4 semanas. Esto último fue un factor predisponente del segundo episodio de PA, tal como han descrito Vázquez-Frias R *et al.*⁵ Esta observación motivó el cambio en el tiempo quirúrgico de la colecistectomía, que se realizó antes de la externación de los siguientes pacientes en su primer episodio de PA en nuestra institución.

Investigar la causa de la PAR permite prevenir la cronicidad y la insuficiencia pancreática, tal como han descrito Liu QY *et al.* en el informe del INSPPIRE. Las variantes genéticas patógenas (*PRSS1*), la mayor edad en el primer episodio de PA y la ausencia de factores de riesgo tóxicos/metabólicos se asociaron a una progresión más rápida a insuficiencia pancreática.⁶

En nuestro estudio, el índice de masa corporal en obesidad se identificó como un factor de riesgo de la forma recurrente, igual que describen Sweeny K.F *et al.*²

La pancreatitis autoinmune tiene una baja incidencia, de 0,71 a 0,82/100 000 niños;^{7,8} en

nuestra serie no encontramos ningún caso, aunque tres pacientes presentaron PA en el debut de enfermedades autoinmunes.

La literatura reporta que los factores de causa genética más frecuentes son el gen *PRSS1* que codifica para tripsina 1 y aumenta la conversión autocatalítica de tripsinógeno en tripsina activa, causando una activación prematura de tripsinógeno intrapancreático que altera el equilibrio de las proteasas y sus inhibidores. La mutación de otros genes presenta alteración en la función inhibitoria, los cuales son el *SPINK1*;5q32, *CFTR*;7q31.2 y *CTRC*;1p36.21.^{9,10}

Además, se describe que los pacientes con alteración en el *SPINK1* tienen mayor riesgo de desarrollar pancreatitis crónica.⁶

Dentro de las probables etiologías relacionadas con la PAR, deben investigarse trastornos del metabolismo de los lípidos como la hiperquilomicronemia familiar.⁶ En nuestra investigación, encontramos solo una paciente con este diagnóstico.

Según la clasificación de Atlanta, las pancreatitis pueden ser:

Leves: no presentan complicaciones locales o sistémicas, se resuelven en la primera semana.

Moderadas a graves: presencia de insuficiencia orgánica transitoria (menor a 48 horas), o complicaciones locales (coleciones líquidas o necrosis), o sistémicas (exacerbación de enfermedades previamente diagnosticadas).

Graves: presencia de insuficiencia orgánica única o múltiple que persiste más allá de las 48 horas.^{1,11}

En nuestra experiencia, la gravedad del primer episodio PA no influyó en la evolución de la PAR, y ninguno de nuestros pacientes desarrolló insuficiencia pancreática crónica.

Mirza N, y colaboradores¹² encontraron que las alteraciones ecográficas más comunes fueron páncreas agrandado y edematoso, y estaban presentes hasta en el 70 % de los pacientes con PA. En nuestra serie, el 41 % de los pacientes presentaron lesión focal o edema difuso en la ecografía, con una mayor incidencia

en PAR, siendo este hallazgo estadísticamente significativo.

CONCLUSIÓN

Si bien la PAR es infrecuente, su incidencia ha aumentado en los últimos años en la población pediátrica. La obesidad es uno de los principales factores de riesgo. Es necesario implementar el seguimiento de estos pacientes para facilitar el diagnóstico de otros factores que puedan estar implicados, como la litiasis y las alteraciones genéticas. Es importante establecer el tratamiento quirúrgico oportuno para evitar la progresión a la cronicidad y a la insuficiencia pancreática. ■

REFERENCIAS

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
2. Sweeny KF, Lin TK, Nathan JD, Denson LA, Husain AZ, Hornung L, et al. Rapid progression of acute pancreatitis to acute recurrent pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(1):104-9.
3. Mortarini MA, Hincapié Butto J, Basso S, Rocca A. Pancreatitis recurrente en pediatría: serie de casos. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(4):e322-5.
4. Guidi M, Curvale C, Pasqua A, Hwang HJ, Pires H, Basso S, et al. Actualización en el manejo inicial de la pancreatitis aguda. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2019;49(4):307-23.
5. Vázquez-Frias R, Rivera-Suazo Y, Aguayo-Elorriaga AK, Alfaro-Bolaños JE, Argüello-Arévalo GA, Cadena-León JF, et al. The Asociación Mexicana de Gastroenterología consensus on the diagnosis and treatment of acute pancreatitis in children and adolescents. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2023;88(3):267-81.
6. Liu QY, Abu-El-Hajja M, Husain SZ, Barth B, Bellin M, Fishman DS, et al. Risk Factors for Rapid Progression From Acute Recurrent to Chronic Pancreatitis in Children: Report From INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(2):206-11.
7. Mortarini A, Hincapié J, Rocca A. Pancreatitis autoinmune en pediatría. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(3):e229-33.
8. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, Wilschanski M, Shah U, Abu-El-Hajja M, et al. Autoimmune pancreatitis in children: characteristic features, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(10):1604-11.
9. Lucidi V, Alghisi F, Dall'Oglio L, D'Apice MR, Monti L, De Angelis P, et al. The etiology of acute recurrent pancreatitis in children: a challenge for pediatricians. *Pancreas*. 2011;40(4):517-21.
10. Rivera Rivera ED. Pancreatitis, genes y autotrasplante de islotes: actualizaciones y nuevos horizontes. *Rev Gastroenterol Perú*. 2017;37(2):156-61.
11. Ortiz Morales CM, Girela Baena EL, Olalla Muñoz JR, Parlorio de Andrés E, López Corbalán JA. Radiología de la pancreatitis aguda hoy: clasificación de Atlanta y papel actual de la imagen en su diagnóstico y tratamiento. *Radiología*. 2019;61(6):453-66.
12. Mirza N, Mehta S, Kumar K, Malhotra S, Sibal A. Clinical Profile of Acute Pancreatitis in Children and Adolescents from a Single Center in Northern India. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2023;28(1):35-40.

Recurrent acute pancreatitis in pediatrics: characteristics and risk factors

Jader M. Perdomo Muñoz¹ , Silvia Morise¹ , María B. Pallitto² , Oscar Patiño¹ , Gonzalo Ortiz¹ , Georgia Silvestri¹ , Gabriela Messere¹ , Román Bigliardi¹ 

ABSTRACT

Recurrent acute pancreatitis (RAP) affects 15-36% of children with acute pancreatitis (AP) and may progress to chronicity. To determine the etiology and evolution of RAP, a descriptive retrospective cohort study was conducted in patients aged 1-18 years. Twelve patients with RAP were included out of 79 with AP, and demographic, etiological, clinical, analytical, and imaging data were collected. The results showed that the median age was 11 years for RAP and 13 years for AP. There were no significant differences between sexes or initial severity. Significant associations were found in the weight percentile, ultrasound findings, and genetic studies. These factors may influence the progression of RAP. Biliary lithiasis was the most common etiology in both groups. The multidisciplinary approach allows for avoiding its progression to chronicity.

Keywords: pancreatitis; recurrence; pediatrics; lithiasis.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10437.eng>

To cite: Perdomo Muñoz JM, Morise S, Pallitto MB, Patiño O, Ortiz G, Silvestri G, et al. Recurrent acute pancreatitis in pediatrics: characteristics and risk factors. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(3):e202410437.

¹ Pediatric Gastroenterology Service, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina; ² Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Román Bigliardi: rnbigliardi@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-14-2024

Accepted: 11-15-2024



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

Recurrent acute pancreatitis (RAP) is defined according to INSPPIRE (International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure) as two or more episodes of acute pancreatitis (AP) with complete resolution of pain or complete normalization of pancreatic enzymes before the diagnosis of the next episode, regardless of the time between episodes of AP.¹ RAP occurs in 15-36% of children with AP.² Genetic and molecular studies are currently playing an essential role in RAP's etiological search. Knowledge of diagnostic methods and treatments is crucial to avoid recurrent pain and irreversible pancreatic insufficiency.

OBJECTIVE

To describe the characteristics of RAP in pediatrics and identify risk factors.

POPULATION AND METHOD

A descriptive retrospective cohort study was performed with patients aged 1-18 years who were seen in the Pediatric Gastroenterology Service of our institution and diagnosed with AP and RAP between 2016 and 2023. We collected demographic (sex, age), clinical (weight, height), etiological (lithiasis, idiopathic, metabolic, genetic, autoimmune, toxic-drug), parenteral hydration requirement (volume greater than 1500 ml/m²), biochemical data (amylasemia >600 IU and white blood cell count >15 000/mm³), imaging, with initial pathological ultrasound (focal or diffuse edema) and tomography 72 hours after the first episode of AP (focal or diffuse pancreatic enlargement, peripancreatic inflammation and percentage of pancreatic necrosis), degrees of AP's severity (mild, moderate, severe¹) and the requirement for pediatric intensive care. Patients were followed up from the first episode of AP weekly for 2 months, then biweekly for 2 months, monthly for 3 months, and then quarterly according to clinical and laboratory control. The variables were compared between AP and RAP; using Fisher's exact test, $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analysis was performed with STATA 14 statistical software.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas (Registration Code 716) and developed in accordance with the Helsinki Declaration and Ministerial Resolution 1480/11.

RESULTS

We selected all patients diagnosed with AP from 2016-2023 (79); 63.3% ($n = 50$) were female, and 9.4% ($n = 6$) developed RAP ($p = 0.23$). The median age of the AP group was 13 years (IQR 10-14).

The patients were followed for one year, with a median of 3.5 months (minimum 1 and maximum 12). Fifteen percent ($n = 12$) developed RAP during this period (2016-2023), with a median age of 11. Sixty-seven percent of RAPs (8/12) presented before 6 months after the first episode of AP; median progression was 5.3 months.

Most patients had a weight percentile >90 and amylasemia >600 IU/ml; white blood cell count <15 000/mm³ was the most frequent in both groups (Table 1).

In both groups, most patients required parenteral hydration greater than 1500 ml/m². Thirteen patients with AP required admission to the intensive care unit; of these, only one presented RAP.

Of the patients with a single AP episode, two had a toxic-drug etiology (1 due to azathioprine and 1 due to 6-mercaptopurine); both normalized amylase levels after the medication was discontinued.

In three patients, AP was found at the onset of autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, and type 1 diabetes)—all three normalized amylase levels when the underlying disease was controlled.

Twelve patients presented RAP; lithiasis was the most frequent etiology ($n = 6$). One patient presented metabolic origin with familial hyperchylomicronemia. Another patient presented non-lithiasis obstruction by gastrojejunal anastomosis with double pyloric exclusion. The etiology was not detected in only four patients; the genetic study was performed with a pancreatitis panel, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*), serine protease inhibitor Kazal-type 1 (*SPINK1*), protease serine 1 (*PRSS1*) and cationic trypsinogen by chymotrypsin C (*CTRC*).

In two patients was found a *CFTR* mutation, in one, *SPINK1* mutation, and one was negative and assumed to be idiopathic (Table 2). Ultrasonography was pathological in 35 of 79 patients with PA and 10 of 36 with RAP. Abdominal CT was performed only in 27 patients 72 hours after the first episode of PA to rule out severe pancreatic involvement (Table 3).

No patients with RAP had moderate or severe degrees (Table 4).

TABLE 1. Comparison between acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis

Factors	AP (n = 67) (100%)	RAP (n = 12) (100%)	p
Median age in years (range)	13 (1-18)	11 (5-17)	
Female sex	44 (65%)	6 (50%)	0.23
Ultrasound (pathologic)	25 (37%)	10 (83%)	0.02
CT (necrosis)	8 (12%)	1 (8%)	0.58
PICU	12 (18%)	1 (8%)	0.36
Weight (percentile >90)	30 (45%)	11 (92%)	0.002
Initial hydration plan >1500 ml/m ²	51 (76%)	11 (92%)	0.21
Amylase >600 IU	39 (58%)	10 (83%)	0.08
Leukocytosis >15 000/mm ³	28 (42%)	3 (25%)	0.22

AP, acute pancreatitis; RAP, recurrent acute pancreatitis; CT, computed axial tomography; PICU, pediatric intensive care unit.

There were no statistically significant differences concerning sex, initial severity, biochemical findings, pancreatic necrosis on CT, and initial intravenous hydration. Progression from AP to RAP was found to be statistically significant in patients with weight percentile >90% ($p = 0.002$), in those with ultrasound with pathological findings in the first episode ($p = 0.02$), and in those with an etiology of genetic cause ($p = 0.014$).

DISCUSSION

Pediatric AP has increased in recent years, with a reported incidence of 13/100 000 children.² As a multifactorial disease, it has several clinical presentations and different triggers for developing AP. About 15% to 36% of APs develop a RAP.³ In our population, the female sex predominated (63%) in the first episode of AP, in contrast to that described by Sweeny KF et al.²

TABLE 2. Etiology

Etiology	AP (n = 67)	RAP (n = 12)
Lithiasis	58 (74.6%)	6 (50%)
Genetics	-	3 (25%)
Metabolic	2 (3%)	1 (8.3%)
Toxic/medicinal	2 (3%)	0 (0%)
Idiopathic	7 (10.4%)	1 (8.3%)
Autoimmune	3 (4.4%)	0 (0%)
Obstructive, non-lithiasis	3 (4.4%)	1 (8.3%)

AP, acute pancreatitis; RAP, recurrent acute pancreatitis.

TABLE 3. Abdominal CT scan results at 72 hours

CT 72 h	AP (n = 21)	RAP (n = 6)
Normal	3	2
Focal or diffuse pancreatic enlargement	3	1
Peripancreatic inflammation	6	2
Presence of a cyst	1	-
Pancreatic necrosis	8	1

CT, computed axial tomography; AP, acute pancreatitis; RAP, recurrent acute pancreatitis.

TABLE 4. Classification by severity

Classification	AP (n = 67)	RAP (n = 12)
Mild	56	12
Moderate	8	0
Severe	3	0

AP, acute pancreatitis; RAP, recurrent acute pancreatitis.

The etiology of AP varies according to age. Biliary disease, abdominal trauma, and drug intake are the most frequent causes in adults in Latin America.⁴ In the pediatric population, the highest incidence is biliary and idiopathic disease,⁵ as in our case reports.

The mean progression from AP to RAP was 5.3 months, which is different from that reported by other studies (3 months).²

Half of our patients with RAP had a history of AP secondary to biliary lithiasis, in whom surgery had been deferred for more than four weeks. The latter was a predisposing factor for the second episode of AP, as described by Vázquez-Frias R et al.⁵ This observation motivated the change in the surgical timing of cholecystectomy, which was performed before discharge of the following patients in their first episode of AP at our institution.

Investigating the cause of RAP prevents chronicity and pancreatic insufficiency, as Liu QY et al. described in the INSPPIRE report. Pathogenic genetic variants (*PRSS1*), older age at first episode of AP, and absence of toxic/metabolic risk factors were associated with faster progression to pancreatic insufficiency.⁶

In our study, body mass index in obesity was identified as a risk factor for recurrent form, as described by Sweeny K.F et al.²

Autoimmune pancreatitis has a low incidence of 0.71 to 0.82/100 000 children.^{7,8}

We did not find any cases in our series, although three patients presented AP at the onset of autoimmune diseases.

The literature reports that the most frequent genetic cause factors are the *PRSS1* gene that encodes for trypsin 1 and increases the autocatalytic conversion of trypsinogen into active trypsin, causing a premature activation of intrapancreatic trypsinogen that alters the balance of proteases and their inhibitors. Mutation of other genes presents alteration in inhibitory function, which are *SPINK1*;5q32, *CFTR*;7q31.2 and *CTRC*;1p36.21.^{9,10}

In addition, it is described that patients with

alteration in *SPINK1* are at increased risk of developing chronic pancreatitis.⁶

Lipid metabolism disorders, such as familial hyperchylomicronemia, should be investigated as probable etiologies related to RAP.⁶ In our investigation, we found only one patient with this diagnosis.

According to the Atlanta classification, pancreatitis can be:

- Mild: No local or regional systemic complications; resolve in the first week.
- Moderate to severe: Presence of transient organ failure (less than 48 hours), local complications (liquid collections or necrosis), or systemic (exacerbation of previously diagnosed diseases).
- Severe: Presence of single or multiple organ failure persisting more than 48 hours.^{1,11}

In our experience, the severity of the first AP episode did not influence the evolution of RAP, and none of our patients developed chronic pancreatic insufficiency.

Mirza et al.¹² found that the most common ultrasound alterations were enlarged and edematous pancreas, which were present in up to 70% of patients with AP. In our series, 41% of the patients presented focal lesions or diffuse edema on ultrasound, with a higher incidence of RAP. This finding was statistically significant.

CONCLUSION

Although RAP is uncommon, its incidence has recently increased in the pediatric population. Obesity is one of the main risk factors. Implementing follow-ups with these patients is necessary to facilitate the diagnosis of other factors that may be involved, such as lithiasis and genetic alterations. It is essential to establish timely surgical treatment to avoid progression to chronicity and pancreatic insufficiency.

REFERENCES

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.

2. Sweeny KF, Lin TK, Nathan JD, Denson LA, Husain AZ, Hornung L, et al. Rapid progression of acute pancreatitis to acute recurrent pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(1):104-9.
3. Mortarini MA, Hincapie Butto J, Basso S, Rocca A. Pancreatitis recurrente en pediatría: serie de casos. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(4):e322-5.
4. Guidi M, Curvale C, Pasqua A, Hwang HJ, Pires H, Basso S, et al. Actualización en el manejo inicial de la pancreatitis aguda. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2019;49(4):307-23.
5. Vázquez-Frias R, Rivera-Suazo Y, Aguayo-Elorriaga AK, Alfaro-Bolaños JE, Argüello-Arévalo GA, Cadena-León JF, et al. The Asociación Mexicana de Gastroenterología consensus on the diagnosis and treatment of acute pancreatitis in children and adolescents. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2023;88(3):267-81.
6. Liu QY, Abu-El-Hajja M, Husain SZ, Barth B, Bellin M, Fishman DS, et al. Risk Factors for Rapid Progression From Acute Recurrent to Chronic Pancreatitis in Children: Report From INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(2):206-11.
7. Mortarini A, Hincapie J, Rocca A. Pancreatitis autoinmune en pediatría. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(3):e229-33.
8. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, Wilschanski M, Shah U, Abu-El-Hajja M, et al. Autoimmune pancreatitis in children: characteristic features, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(10):1604-11.
9. Lucidi V, Alghisi F, Dall'Oglio L, D'Apice MR, Monti L, De Angelis P, et al. The etiology of acute recurrent pancreatitis in children: a challenge for pediatricians. *Pancreas.* 2011;40(4):517-21.
10. Rivera Rivera ED. Pancreatitis, genes y autotrasplante de islotes: actualizaciones y nuevos horizontes. *Rev Gastroenterol Perú.* 2017;37(2):156-61.
11. Ortiz Morales CM, Girela Baena EL, Olalla Muñoz JR, Parlorio de Andrés E, López Corbalán JA. Radiología de la pancreatitis aguda hoy: clasificación de Atlanta y papel actual de la imagen en su diagnóstico y tratamiento. *Radiología.* 2019;61(6):453-66.
12. Mirza N, Mehta S, Kumar K, Malhotra S, Sibal A. Clinical Profile of Acute Pancreatitis in Children and Adolescents from a Single Center in Northern India. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2023;28(1):35-40.

Colestasis genéticas: clasificación según el defecto celular

Fernando Álvarez¹ , Mirta Ciocca² 

RESUMEN

Los avances en biología molecular alcanzados durante los últimos años nos han permitido conocer los genes que intervienen en la secreción biliar y las mutaciones capaces de generar un cuadro de colestasis. Los mecanismos involucrados en la formación de la bilis y su circulación han sido precisados. De acuerdo a la biología de la secreción biliar, clasificamos las causas genéticas de colestasis en 1) anomalías del transporte en las membranas canalicular o basolateral, 2) alteraciones del tránsito de vesículas intracelulares, 3) aumento de la permeabilidad paracelular, 4) mutaciones en los receptores nucleares, 5) colangiopatías, 6) enfermedades hepatocelulares, por perturbación de la función de orgánulos intracelulares o errores del metabolismo.

Esta clasificación fisiopatológica de las colestasis crónicas de la infancia facilitará la orientación diagnóstica de los pediatras y la derivación especializada oportuna, ya que los pacientes deben recibir tempranamente un tratamiento adecuado a las complicaciones de la colestasis.

Palabras clave: colestasis; genética; bilis; pruebas genéticas; terapéutica.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10380>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10380.eng>

Cómo citar: Álvarez F, Ciocca M. Colestasis genéticas: clasificación según el defecto celular. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(3):e202410380.

¹ Departamento de Pediatría, CHU Sainte-Justine, Universidad de Montreal, Canadá; ² Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Fernando Álvarez: fernando.alvarez@umontreal.ca

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 20-3-2024

Aceptado: 28-5-2024



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 progreso de la biología molecular permitió el descubrimiento de genes que intervienen en la secreción biliar y de las mutaciones en estos genes que ocasionan un cuadro de colestasis. Los avances en biología celular nos brindan la posibilidad de explicar los mecanismos por los cuales las proteínas codificadas por esos genes pueden modificar o alterar la secreción de bilis hacia el polo apical —o sea, el canalículo biliar de los hepatocitos— o perturbar su tránsito hacia el intestino por los conductos biliares.

Los antecedentes personales y familiares de los pacientes con colestasis, como así también el examen físico, los exámenes de laboratorio y en algunos casos los estudios radiológicos, orientan hacia la búsqueda de un diagnóstico que explique el cuadro clínico. El diagnóstico preciso se obtendrá con los estudios genéticos, aunque por el momento estos son económicamente onerosos y no accesibles universalmente. Además, en algunos casos no son concluyentes. Los tratamientos para facilitar la secreción biliar o proteger a las células hepáticas de la retención de sales biliares, que son altamente detergentes, existen desde hace algunos años. La malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles consecutiva a la disminución de sales biliares en la luz del intestino impone modificaciones dietéticas que deben instituirse rápidamente. En muy pocos casos, como por ejemplo, en los errores heredados del metabolismo de los ácidos biliares, una terapia específica con la administración de ácidos biliares está disponible.

En algunos casos de colestasis hereditarias, estas pueden ser transitorias y sin progresión hacia la destrucción del parénquima hepático; se denominan “colestasis recurrente benigna”.^{1,2} En general, estos casos están provocados por mutaciones leves o heterocigotos, con conservación de la función parcial de la proteína mutada, codificada por genes conocidos por ser responsables de colestasis progresiva en los casos de mutaciones graves en los dos alelos (enfermedades autosómicas recesivas).

FISIOPATOLOGÍA

La disminución del flujo biliar es una anomalía frecuente en pacientes pediátricos; las causas de esta patología son frecuentemente de origen genético. La secreción biliar comienza en el hepatocito; los componentes de la bilis son producidos o importados por estas células y transportados hacia el canalículo biliar. Algunos

de estos componentes, tales como los ácidos biliares, la bilirrubina y el colesterol, recirculan a partir del intestino y son captados por los hepatocitos y nuevamente secretados en la bilis.³

Los hepatocitos están relacionados por las uniones intercelulares, entre las cuales, las uniones cerradas (“*tight junctions*” o “*zonula occludens*”) son responsables de la división de la membrana plasmática de estas células en dos dominios con funciones diferentes: 1) el polo apical o canalículo biliar, y 2) el polo basolateral, en contacto con la sangre circulante por los sinusoides hepáticos. Cada uno de estos dominios celulares contiene proteínas y conforman transportadores y receptores con diferentes funciones. Mutaciones en los genes que codifican estas proteínas modifican la constitución de la bilis y, como consecuencia, producen una colestasis por retención de productos tóxicos para los hepatocitos o por ausencia de productos esenciales para la formación de una bilis normal.

Las proteínas fabricadas en el retículo endoplásmico son procesadas y transportadas por vesículas especializadas hacia su destino final, sea el polo apical o el basolateral. Estas vesículas circulan utilizando el citoesqueleto como vía y unidas a él por un complejo de proteínas. Mutaciones de los genes que codifican estas proteínas modifican la circulación de vesículas disminuyendo el número de transportadores en la membrana plasmática y, en consecuencia, alterando la secreción biliar.

Alteraciones en la transcripción del ADN, y su consecuencia en la generación del ARNm, se traducen en ausencia o disminución de una proteína. La transcripción de genes está influenciada por diferentes receptores nucleares. Mutaciones en los genes que codifican algunos de los receptores nucleares generan una disminución de estos y, en consecuencia, la falla en la transcripción de genes que codifican proteínas comprometidas en la secreción biliar.

La alteración funcional de los hepatocitos, debida a la acumulación de productos tóxicos en algunas enfermedades metabólicas, o una deficiencia en la producción de energía necesaria en la mayoría de los procesos metabólicos pueden indirectamente afectar la secreción biliar. Los errores en el metabolismo de los ácidos biliares modifican la formación de bilis, disminuyendo la cantidad disponible de un componente esencial, que son las sales biliares, y acumulando en la célula productos tóxicos como

son los intermediarios del metabolismo de los ácidos biliares.

La bilis circula de los canalículos biliares hacia los conductos interlobulares. Estos y los conductos de mayor dimensión son tapizados por células epiteliales, denominadas colangiocitos. Las alteraciones en el desarrollo embriológico de los conductos biliares, en la función de los colangiocitos o la destrucción de estos por un aumento relativo de la concentración de sales biliares en la bilis producen una retención biliar y los consecuentes síntomas y signos de colestasis.

PATOLOGÍAS RESPONSABLES DE COLESTASIS

De acuerdo con la biología de la secreción biliar, podemos clasificar las causas de colestasis, en aquellas que se producen por

1. Anomalías del transporte en las membranas canalicular o basolateral.
2. Alteraciones del tránsito de vesículas intracelulares.
3. Aumento de la permeabilidad paracelular.
4. Mutaciones en los receptores nucleares.
5. Colangiopatías.
6. Enfermedades hepatocelulares, por perturbación de la función de orgánulos intracelulares o errores del metabolismo.

Las enfermedades que corresponden a cada una de estas anomalías son descritas en la *Tabla 1, Figura 1*.

Clínicamente podemos distinguir las enfermedades en la cuales la colestasis es la única o la predominante manifestación de la enfermedad y aquellas en las que la colestasis es parte de un síndrome más complejo.

Según los exámenes de laboratorio, podemos considerar las colestasis con gamma-glutamyltransferasa (GGT) sérica normal y aquellas en las cuales la GGT se encuentra aumentada.

Teniendo en cuenta la función hepática en la presentación de la enfermedad, esta puede ser normal o insuficiente, según la etiología considerada.

DISCUSIÓN

Analizadas individualmente, la incidencia de cada una de estas enfermedades es relativamente rara. Sin embargo, considerando el conjunto de causas genéticas de colestasis, estas representan más de un tercio de las etiologías durante los primeros tres meses de vida. Aunque

el desarrollo de técnicas de biología molecular ha permitido precisar la causa en la mayoría de los casos, aún quedan pacientes sin diagnóstico definitivo.

Las técnicas destinadas al diagnóstico genómico han avanzado rápidamente durante las últimas dos décadas, lo que resultó en una más amplia disponibilidad y menor costo. El campo del diagnóstico molecular fue revolucionado con el descubrimiento de secuenciadores de alto rendimiento o de nueva generación (*next-generation sequencing*: NGS), que permiten el análisis simultáneo de múltiples genes. Estas técnicas pueden aplicarse a genes específicos asociados con una presentación clínica particular (panel de genes dirigidos), realizar las secuenciaciones completas del exoma (*whole-exome sequencing*: WES) o del genoma (*whole-genome sequencing*: WGS). De acuerdo a la presentación clínica del paciente, es aconsejable comenzar la evaluación genética con un panel de genes dirigido y posteriormente ampliarlo a las otras dos técnicas, si el diagnóstico no es concluyente.

La mayor accesibilidad de estas técnicas ha permitido la identificación de nuevas variantes genéticas asociadas con el cuadro de colestasis neonatal, durante la última década (*Tabla 1*).

En un estudio multicéntrico, realizado por investigadores que desarrollaron uno de los primeros paneles de detección de mutaciones en genes relacionados con colestasis, se informaron los resultados sobre 66 genes en 2433 pacientes, en los cuales no se había identificado una etiología. La lista de genes examinados en la búsqueda de mutaciones comprendía a los responsables de la formación y metabolismo de los ácidos biliares, los que producen enfermedades peroxisomales o mitocondriales, los responsables de colangiopatías, los que modifican la permeabilidad paracelular, o alteran el transporte de vesículas o moléculas hacia la bilis, y aquellos que regulan la transcripción de genes involucrados en la secreción biliar. Un aspecto muy importante de este estudio es que nos muestra la frecuencia de patologías hereditarias responsables de colestasis. El síndrome de Alagille, consecuencia de mutaciones en los genes *JAG1/NOTCH2*, es la enfermedad más frecuente, seguido por el déficit de *CFTR*, la deficiencia en alfa-1-antitripsina y las mutaciones del gen *ABCB11* que codifican para el transportador de ácidos biliares en la membrana del canalículo biliar. Mutaciones del gen de la

TABLA 1. Variantes genéticas asociadas con colestasis en la infancia

a) Anomalías en el transporte de componentes de la bilis en los polos apical y basolateral				
Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Canalículo	<i>ATP8B1</i>	FIC1	Translocasa de amino-fosfolípidos.	Colestasis neonatal. Diarrea.
	<i>ABCB11</i>	BSEP	Transporte de sales biliares.	Colestasis neonatal.
	<i>ABCB4</i>	MDR3	Transporte de fosfolípidos.	Colestasis neonatal.
	<i>ABCC2</i>	MRP2	Transporte de Bi-glucuronato de bilirrubina.	Aumento Bi directa en suero. Síndrome de Dubin-Johnson.
Basolateral	<i>SLC10A1</i>	NTCP	Importación de ácidos biliares.	Colestasis.
	<i>SLC01B1</i>	OATP1B1 y 1B3	Importación de Bi-glucuronato de bilirrubina.	Aumento de Bi directa en suero. Síndrome de Rotor.
	<i>SLC51A-SLC51B</i>	OSTa-OSTb	Soluciones orgánicas.	Colestasis. Diarrea.
<i>Bi: bilirrubina.</i>				
b) Anomalías del tránsito intracelular de vesículas				
Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Vesículas	<i>VIPAS39</i>	SPE39	Polaridad celular.	Artrogriposis, disfunción renal, colestasis
	<i>VPS33B</i>	VPS33B	Reciclaje de vesículas.	
	<i>VIPAR</i>	VIPAR		
	<i>VPS50</i>	Subunidad del complejo EARP/GARP11		
	<i>MYO5B</i>	Miosina Vb	Polaridad celular.	Colestasis,
	<i>UNC45A</i>	Unc45A asociada a miosina	Reciclaje de vesículas. Complejo proteico con miosina.	diarrea congénita. Colestasis, diarrea, fragilidad ósea, sordera.
c) Aumento de la permeabilidad paracelular				
Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Uniones cerradas	<i>CLDN1</i>	Claudina-1	Complejo proteico de uniones cerradas.	Colangitis esclerosante neonatal.
	<i>TJP2</i>	Proteína 2 de las uniones cerradas	Complejo proteico de uniones cerradas.	Colestasis neonatal.
	<i>USP53</i>	Ubiquitina específica 53	Interactúa con TJP2.	Colestasis neonatal.
	<i>LSR</i>	Receptor de lipoproteínas estimulado por lipólisis	Formación de uniones cerradas.	Colestasis neonatal.
	<i>PLEC</i>	Plectina	Asociación microtúbulos-microfilamentos y filamentos intermediarios con uniones cerradas.	Colestasis neonatal.
d) Defecto en la producción de receptores nucleares				
Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Núcleo	<i>NR1H4</i>	Receptor-X-farsenoide	Receptor nuclear de ácidos biliares. Aumenta la expresión de BSEP.	Colestasis neonatal.
e) Colangiopatías con pobreza de conductos biliares				
Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Asociada a microtúbulos	<i>KIF12*</i>	Miembro 12 de la familia de quinesinas	Desarrollo de conductos biliares.	Colestasis.
Núcleo	<i>HNF1B*</i>	HNF1 "homeobox B"	Desarrollo del nefrón.	Pobreza de conductos biliares. Colestasis. Pobreza de conductos biliares. Quistes renales.
Membrana plasmática	<i>ABCC12</i>	ATP-"binding cassette" subfamilia C, miembro 12	Transporte molecular.	Colestasis. Pobreza de conductos biliares.
Membrana plasmática	<i>JAG1-NOTCH2</i>	Jagged 1 y su Receptor-Notch 2	Desarrollo vascular.	Síndrome de Alagille. Pobreza de conductos biliares.

*Asociadas con microtúbulos y función ciliar.

f) Colangiopatías secundarias a anomalías ciliares

Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Citosol-tubulina	<i>DCDC2</i>	Dominio Z de doble-cortina	Aumenta polimerización de microtúbulos.	Colestasis.
Centrosomas	<i>ZFYVE19</i>	"Zinc finger" FYVE-19	Afecta función ciliar.	Colangitis esclerosante neonatal.
Cilias-centrosomas	<i>INVS</i>	Inversina	Desarrollo tubular (renal).	Colestasis neonatal.
	<i>NEK8</i>	NIMA cinasa-8		Colestasis. Nefronoptosis.
	<i>NPHP9</i>	Nefrocistina		
Citosol	<i>CC2D2A</i>	"Coled-coil" C2 dominio 2A	Alteración de formación de cilias.	Colestasis.
Cuerpo basal de cilias	<i>MKS1</i> <i>TMEM216</i>	MKS complejo Proteína transmembrana 216	Alteración de formación de cilias.	Colestasis.
Núcleo	<i>HNF1</i>	HNF1 "homeobox B"	Desarrollo del nefrón.	Colestasis. Pobreza de conductos biliares.
Membrana plasmática	<i>PKD1L1</i>	Policistina 1	Función ciliar.	Formación de quistes.

g) Transporte en los colangiocitos

Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Membrana plasmática	<i>CFTR</i>	Canal de cloro	Excreción de cloro.	Fibrosis quística.

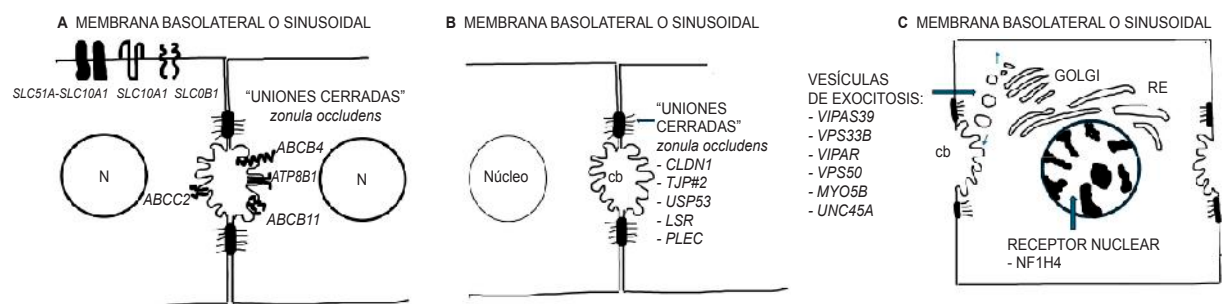
h) Perturbación de la función hepatocelular

Localización	Gen	Proteína	Función	Síntomas y signos
Reticulo-endoplásmico	<i>SERPINA1</i>	Alfa-1-antitripsina	Anti-elastasa.	Colestasis.
Citosol	<i>GALT</i>	Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa	Metabolismo de la galactosa.	Colestasis. Insuficiencia hepática.
Mitocondria	<i>CYP27A1</i>	27-Hidroxilasa	Metabolismo de los ácidos biliares.	Colestasis.
Peroxisomas	<i>EHHADH</i>	Enoil-Co A hidratasa, 3-hidroaxil CoA deshidrogenasa	Oxidación en peroxisomas.	Colestasis. Enfermedad de peroxisomas.

i) Errores del metabolismo de los ácidos biliares (las enzimas más frecuentemente implicadas)

Localización	Gen	Proteínas	Función	Síntomas y signos
Reticulo-endoplásmico	<i>HSD3B7</i>	3B-Hidroxi-C27-esteroide oxido-reductasa	Metabolismo de ácidos biliares.	Colestasis.
Citosol	<i>AKR1D1</i>	4-3 Oxoesteroide 5B reductasa	Metabolismo de ácidos biliares.	Colestasis.
	<i>BAAT</i>	Amidación aminoácidos N-acetiltransferasa	Amidación de ácidos biliares.	Colestasis.

FIGURA 1. Diferentes mecanismos de excreción biliar que son modificados por mutaciones en genes particulares que producen colestasis crónicas en la infancia



A. Transportadores en las membranas del canalículo biliar y sinusoidal afectados en las colestasis crónicas. B. Genes mutados que facilitan el aumento de la permeabilidad paracelular. C. Mutaciones en genes que perturban el tránsito de vesículas a partir del aparato de Golgi hacia las membranas celulares.

N: núcleo; RE: retículo endoplásmico; cb: canalículos biliares.

polimerasa del ADN (*POLG*) mitocondrial es la patología de los orgánulos celulares más frecuente. De los ADN analizados, 265 (12 %) mostraron mutaciones que permitieron confirmar un diagnóstico de enfermedad heredada.⁴

Establecer una clasificación de las causas de colestasis hereditarias según el mecanismo o la estructura celular o tisular afectadas por la mutación genética permite imaginar y diseñar diferentes estrategias terapéuticas.^{5,6} La reproducción de las mutaciones en modelos de cultivos celulares o en animales de laboratorio facilita el ensayo de diferentes moléculas y, en algunos casos, la implementación de terapia génica.^{7,8}

En todos los casos, la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de una enfermedad permite una mejor interpretación de los síntomas y signos, además de la elección y seguimiento del tratamiento. Una fuerte orientación diagnóstica es posible en el momento de la evaluación clínica y del laboratorio inicial, limitando el uso excesivo de recursos.

En conclusión, proponemos una clasificación fisiopatológica de las colestasis crónicas de la infancia para facilitar la orientación diagnóstica de los pediatras y la derivación oportuna al especialista. No hay dudas de que el conocimiento del genotipo del paciente nos permitirá establecer un pronóstico y evaluar la necesidad y el momento de un trasplante hepático.⁹ ■

REFERENCIAS

1. Kornitzer GA, Alvarez F. Case Report: A Novel Single Variant TJP2 Mutation in a Case of Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis. *JPGN Rep.* 2021;2(3):e087.
2. Beauséjour Y, Alvarez F, Beaulieu M, Bilodeau M. Description of two new ABCB11 mutations responsible for type 2 benign recurrent intrahepatic cholestasis in a French-Canadian family. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(6):311-4.
3. Esteller A. Physiology of bile secretion. *World J Gastroenterol.* 2008;14(37):5641-9.
4. Karpen SJ, Kamath B, Alexander JJ, Ichetovkin I, Rosenthal P, Sokol RJ, et al. Use of a Comprehensive 66-Gene Cholestasis Sequencing Panel in 2171 Cholestatic Infants, Children, and Young Adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(5):654-60.
5. Jeyaraj R, Maher ER, Kelly D. Paediatric research sets new standards for therapy in paediatric and adult cholestasis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2024;8(1):75-84.
6. Gonzales E, Gardin A, Almes M, Darmellah-Remil A, Seguin H, Mussini H, et al. Outcomes of 38 patients with PFIC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy. *JHEP Rep.* 2023;5(10):100844.
7. Weber ND, Odriozola L, Ros-Gañán I, García-Porrero G, Salas D, Argemi J, et al. Rescue of infant progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 mice by repeated dosing of AAV gene therapy. *JHEP Rep.* 2023;5(5):100713.
8. Wei G, Cao J, Huang P, An P, Badlani D, Vaid KA, et al. Synthetic human ABCB4 mRNA therapy rescues severe liver disease phenotype in a BALB/c.Abc4^{-/-} mouse model of PFIC3. *J Hepatol.* 2021;74(6):1416-28.
9. van Wessel DB, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol.* 2020;73(1):84-93.

Genetic cholestasis: classification according to the cellular defect

Fernando Álvarez¹ , Mirta Ciocca² 

ABSTRACT

Advances in molecular biology achieved during the last years have allowed us to know the genes involved in biliary secretion and the mutations capable of generating cholestasis. The mechanisms involved in forming bile and its circulation have been clarified. According to the biology of biliary secretion, we classify the genetic causes of cholestasis as follows: 1) transport abnormalities in canalicular or basolateral membranes, 2) alterations in intracellular vesicle transit, 3) increased paracellular permeability, 4) mutations in nuclear receptors, 5) cholangiopathies, and 6) hepatocellular diseases, due to disturbance of the function of intracellular organelles or errors of metabolism.

This physiopathological classification of chronic cholestasis in childhood will facilitate pediatricians' diagnostic guidance and timely specialized referrals, as patients should receive early and appropriate treatment for its complications.

Keywords: *cholestasis; genetics; bile; genetic testing; therapeutics.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10380.eng>

To cite: Álvarez F, Ciocca M. Genetic cholestasis: classification according to the cellular defect. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410380.

¹ Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Universidad de Montreal, Canadá; ² Hepatology & Liver Transplantation Pediatrics, Hospital Alemán, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Fernando Álvarez: fernando.alvarez@umontreal.ca

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-20-2024

Accepted: 5-28-2024



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

Progress in molecular biology has led to the discovery of genes involved in biliary secretion and the mutations in these genes that cause cholestasis. Advances in cell biology offer the possibility of explaining the mechanisms by which the proteins encoded by these genes can modify or alter the secretion of bile towards the apical pole—that is, the biliary canaliculus of the hepatocytes—or disturb its transit towards the intestine through the biliary ducts.

The personal and family history of patients with cholestasis, physical examination, laboratory tests, and, in some cases, radiological studies, guide the search for a diagnosis that explains the clinical presentation. The accurate diagnosis will be obtained through genetic studies, although, for the moment, these are economically onerous and not universally accessible. Moreover, in some cases, they are not conclusive. Treatments to facilitate biliary secretion or protect liver cells from retaining highly detergent bile salts have been available for years. Malabsorption of fats and fat-soluble vitamins due to the decrease of bile salts in the lumen of the intestine imposes dietary modifications that must be promptly instituted. In very few cases, as in inherited errors of bile acid metabolism, a specific therapy with the administration of bile acids is available.

In some cases of hereditary cholestasis, these may be transient and without progression to hepatic parenchymal destruction; they are called “benign recurrent cholestasis”.^{1,2}

In general, these cases are caused by mild or heterozygous mutations, with preservation of partial function of the mutated protein, encoded by genes known to be responsible for progressive cholestasis in cases of severe mutations in the two alleles (autosomal recessive diseases).

PHYSIOPATHOLOGY

Decreased bile flow is a frequent anomaly in pediatric patients; the causes of this pathology are frequently of genetic origin. Biliary secretion begins in the hepatocyte; bile components are produced or imported by these cells and transported into the biliary canaliculus. Some of these components, such as bile acids, bilirubin, and cholesterol, recirculate from the intestine, are taken up by hepatocytes, and again secreted into the bile.³

Hepatocytes are related by intercellular junctions, among which tight junctions (*zonula occludens*) are responsible for the division of

the plasma membrane of these cells into two domains with different functions: 1) the apical pole or biliary canaliculus, and 2) the basolateral pole, in contact with the circulating blood through the hepatic sinusoids. These cellular domains contain proteins and conform transporters and receptors with different functions. Mutations in the genes encoding these proteins modify the constitution of the bile and, consequently, produce cholestasis due to the retention of products toxic to the hepatocytes or due to the absence of products essential for the formation of normal bile.

Proteins manufactured in the endoplasmic reticulum are processed and transported by specialized vesicles to their destination, either the apical or basolateral pole. These vesicles circulate using the cytoskeleton as a pathway and are bound to it by a protein complex. Mutations of the genes encoding these proteins modify the circulation of vesicles, decreasing the number of transporters in the plasma membrane and, consequently, altering biliary secretion.

Alterations in DNA transcription and their consequence in the generation of mRNA result in the absence or decrease of a protein. Different nuclear receptors influence gene transcription. Mutations in the genes encoding some of the nuclear receptors generate a reduction of these receptors and, consequently, the failure in the transcription of genes encoding proteins involved in biliary secretion.

The functional alteration of hepatocytes due to the accumulation of toxic products in some metabolic diseases or a deficiency in the production of energy necessary in most metabolic processes can indirectly affect biliary secretion. Errors in the metabolism of bile acids modify bile formation, decreasing the available amount of an essential component, bile salts, and accumulating toxic products in the cell, which are the intermediates of bile acid metabolism.

Bile circulates from the bile canaliculi to the interlobular ducts. These and the larger ducts are lined by epithelial cells called cholangiocytes. Alterations in the embryological development of the bile ducts, in the function of the cholangiocytes, or the destruction of these by a relative increase in the concentration of bile salts in the bile produce bile retention and the consequent symptoms and signs of cholestasis.

PATHOLOGIES ACCOUNTABLE FOR CHOLESTASIS

According to the biology of biliary secretion,

we can classify the causes of cholestasis as those that are produced by:

1. Transport abnormalities in the canalicular or basolateral membranes.
2. Alterations of intracellular vesicle transit.
3. Increased paracellular permeability.
4. Mutations in nuclear receptors.
5. Cholangiopathies.
6. Hepatocellular diseases due to disturbance in the function of intracellular organelles or metabolic errors.

The diseases corresponding to each of these anomalies are described in *Table 1* and *Figure 1*.

Clinically, we can distinguish diseases in which cholestasis is the only or predominant manifestation from those in which cholestasis is part of a more complex syndrome.

According to laboratory tests, we can consider cholestasis with normal serum gamma-glutamyltransferase (GGT) and those in which GGT is increased.

Depending on the etiology, the liver function can be normal or insufficient at disease presentation.

DISCUSSION

The incidence of each of these diseases is relatively rare when analyzed individually. However, considering the genetic causes of cholestasis, they represent more than one-third of the etiologies during the first three months of life. Although the development of molecular biology techniques has made it possible to specify the cause in most cases, there are still patients without a definitive diagnosis.

Techniques for genomic diagnostics have advanced rapidly over the last two decades, resulting in broader availability and lower cost. The field of molecular diagnostics was revolutionized with the discovery of next-generation sequencing (NGS), which allows the simultaneous analysis of multiple genes. These techniques can be applied to specific genes associated with a particular clinical presentation (targeted gene panel), whole exome sequencing (WES), or whole genome sequencing (WGS). According to the patient's clinical presentation, it is advisable to start the genetic evaluation with a targeted gene panel and later extend it to the other two techniques if the diagnosis is inconclusive.

The greater accessibility of these techniques has allowed the identification of new genetic

variants associated with neonatal cholestasis during the last decade (*Table 1*).

In a multicenter study conducted by researchers who developed one of the first panels to detect gene mutations related to cholestasis, results were reported on 66 genes in 2,433 patients without etiology. The list of genes examined in the search for mutations included those responsible for the formation and metabolism of bile acids, those responsible for peroxisomal or mitochondrial diseases, those accountable for cholangiopathies, those that modify paracellular permeability, or alter the transport of vesicles or molecules into the bile, and those that regulate the transcription of genes involved in biliary secretion. An essential aspect of this study is showing us the frequency of hereditary pathologies responsible for cholestasis. Alagille syndrome, a consequence of mutations in the *JAG1/NOTCH2* genes, is the most frequent disease, followed by *CFTR* deficiency, alpha-1-antitrypsin deficiency, and mutations in the *ABCB11* gene coding for the bile acid transporter in the membrane of the biliary canaliculus. Mitochondrial DNA polymerase gene (*POLG*) mutations are the most frequent cellular organelle pathology. Of the DNA analyzed, 265 (12%) showed mutations that allowed a diagnosis of inherited disease to be confirmed.⁴

Establishing a classification of the causes of hereditary cholestasis according to the mechanism or cellular or tissue structure affected by the genetic mutation makes it possible to imagine and design different therapeutic strategies.^{5,6} The reproduction of mutations in cell culture models or laboratory animals facilitates the testing of different molecules and, in some cases, the implementation of gene therapy.^{7,8}

Understanding the pathophysiological mechanisms of a disease allows a better interpretation of symptoms and signs, as well as the choice and follow-up of treatment. Strong diagnostic guidance is possible during the initial clinical and laboratory evaluation, limiting the excessive use of resources.

In conclusion, we propose a pathophysiologic classification of childhood chronic cholestasis to facilitate pediatricians' diagnostic orientation and timely referral to the specialist. There is no doubt that knowledge of the patient's genotype will allow us to establish a prognosis and to assess the need for and timing of liver transplantation.⁹ ■

TABLE 1. Genetic variants associated with cholestasis in childhood

a) Abnormalities in the transport of bile components in the apical and basolateral poles				
Location	Gene	Protein	Function	Symptoms and signs
Canaliculus	ATP8B1	FIC1	Translocase of amino phospholipids	Neonatal cholestasis Diarrhea
	ABCB11	BSEP	Transport of bile salts	Neonatal cholestasis
	ABCB4	MDR3	Transport of phospholipids	Neonatal cholestasis
	ABCC2	MRP2	Transport of bilirubin bi-glucuronate	Increased serum direct bilirubin Dubin-Johnson syndrome
Basolateral	SLC10A1	NTCP	Import of bile acids	Cholestasis
	SLC01B1	OATP1B1 y 1B3	Import of bilirubin bi-glucuronate	Increased serum direct bilirubin Rotor syndrome
	SLC51A-SLC51B	OSTa-OSTb	Organic solutions	Cholestasis Diarrhea
b) Abnormalities of the intracellular transit of vesicles				
Location	Gen	Protein	Function	Symptoms and signs
Vesicles	VIPAS39	SPE39	Cell polarity	Arthrogryposis, renal dysfunction, cholestasis
	VPS33B	VPS33B	Vesicle recycling	
	VIPAR	VIPAR		
	VPS50	Subunit of the complex EARP/GARP11		Cholestasis, congenital diarrhea Cholestasis, congenital diarrhea, bone fragility, deafness
	MYO5B	Myosin Vb	Cell polarity Vesicle recycling	
	UNC45A	Unc45A associated to myosin	Protein complex with myosin	
c) Increased paracellular permeability				
Location	Gen	Protein	Function	Symptoms and signs
Tight junctions	CLDN1	Claudin-1	Tight junction protein complex	Neonatal sclerosing cholangitis
	TJP2	Protein 2 of tight junctions	Tight junction protein complex	Neonatal cholestasis
	USP53	Specific ubiquitin 53	Interacts with TJP2	Neonatal cholestasis
	LSR	Lipoprotein receptor stimulated by lipolysis	Tight junction formation	Neonatal cholestasis
	PLEC	Plectin	Microtubules, microfilaments and intermediary filaments association with tight junctions	Neonatal cholestasis
d) Defects in the production of nuclear receptors				
Location	Gen	Protein	Function	Symptoms and signs
Core	NR1H4	Farsenoid X receptor	Nuclear bile acid receptor Increases BSPE expression	Neonatal cholestasis
e) Cholangiopathies with bile duct paucity				
Location	Gen	Protein	Function	Symptoms and signs
Associated with microtubules	KIF12*	Member 12 of the kinesin's family	Development of bile ducts	Cholestasis Bile duct paucity
Core	HNF1B*	HNF1 “homebox B”	Nephron development	Cholestasis. Bile duct paucity Renal cysts
Plasma membrane	ABCC12	ATP - “binding cassette”, subfamily C, member 12	Molecular transport	Cholestasis Bile duct paucity
Plasma membrane	JAG1-NOTCH2	Jagged 1 and its Notch2 receptor	Vascular development	Alagille syndrome Bile duct paucity

*Associated with microtubules and ciliary function.

f) Cholangiopathies secondary to ciliary anomalies

Location	Gen	Protein	Function	Symptoms and signs
Cytosol-tubulin	<i>DCDC2</i>	Double-tethered curtain Z domain	Increases microtubule polymerization	Cholestasis Neonatal sclerosing cholangitis
Centrosomes	<i>ZFYVE19</i>	"Zinc fineger" FYVE19	Affects ciliary function	Neonatal cholestasis
Cilia-centrosomes	<i>INVS</i>	Inversina	Tubular (renal) development	Cholestasis
	<i>NEK8</i>	NIMA related kinase 8		Nephronophthisis
	<i>NPHP9</i>	Nephrocystin		
Cytosol	<i>CC2D2A</i>	"Coled-coil" C2, A2 domain	Alteration of cilia formation	Cholestasis
Basal body of cilia	<i>MKS1</i>	MKS complex	Alteration of cilia formation	Cholestasis
	<i>TMEM216</i>	Transmembrane protein 216		
Core	<i>HNF1</i>	HNF1 »homeobox B«	Nephron development	Cholestasis. Bile duct paucity
Plasma membrane	<i>PKD1L1</i>	Polycystin 1	Ciliary function	Cyst formation

g) Transport in cholangiocytes

Location	Gen	Protein	Function	Symptoms and signs
Plasma membrane	<i>CFTR</i>	Chlorine channel	Chlorine excretion	Cystic fibrosis

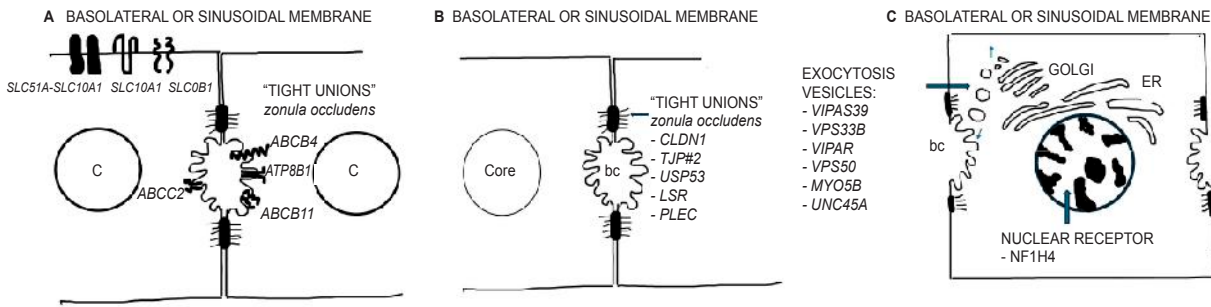
h) Disturbance of the hepatocellular function

Location	Gen	Protein	Function	Symptoms and signs
Endoplasmic reticulum	<i>SERPINA</i>	Alpha-1-antitrypsin	Anti elastase	Cholestasis
Cytosol	<i>GALT</i>	Galactose-1-phosphate uridyltransferase	Galactose metabolism Liver failure	Cholestasis
Mitochondria	<i>CYP27A1</i>	27-hydroxylase	Bile acid metabolism	Cholestasis
Peroxisomes	<i>EHHADH</i>	Enoyl-CoA hydratase 3-hydroaxyl CoA dehydrogenase	Oxidation in peroxisomes	Cholestasis Peroxisome disease

i) Errors of bile acid metabolism (enzymes most frequently involved)

Location	Gen	Protein	Function	Symptoms and signs
Endoplasmic reticulum	<i>HSD3B7</i>	3B-hydroxy-C27-steroid oxidoreductase	Bile acid metabolism	Cholestasis
Cytosol	<i>AKR1D1</i>	4-3-oxoesteroid-5B reductase	Bile acid metabolism	Cholestasis
	<i>BAAT</i>	Amidation of amino acids N-acetyltransferase	Bile acid amidation	Cholestasis

FIGURE 1. Different mechanisms of biliary excretion are modified by mutations in particular genes that produce chronic cholestasis in childhood



A. Transporters in biliary canaliculus and sinusoidal membranes affected in chronic cholestasis. B. Mutated genes that facilitate increased paracellular permeability. C. Mutations in genes that disrupt vesicle transit from the Golgi apparatus to cell membranes. ER: endoplasmic reticulum; C: core; bc: bile canaliculi.

REFERENCES

1. Kornitzer GA, Alvarez F. Case Report: A Novel Single Variant TJP2 Mutation in a Case of Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis. *JPGN Rep.* 2021;2(3):e087.
2. Beauséjour Y, Alvarez F, Beaulieu M, Bilodeau M. Description of two new ABCB11 mutations responsible for type 2 benign recurrent intrahepatic cholestasis in a French-Canadian family. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(6):311-4.
3. Esteller A. Physiology of bile secretion. *World J Gastroenterol.* 2008;14(37):5641-9.
4. Karpen SJ, Kamath B, Alexander JJ, Ichetovkin I, Rosenthal P, Sokol RJ, et al. Use of a Comprehensive 66-Gene Cholestasis Sequencing Panel in 2171 Cholestatic Infants, Children, and Young Adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(5):654-60.
5. Jeyaraj R, Maher ER, Kelly D. Paediatric research sets new standards for therapy in paediatric and adult cholestasis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2024;8(1):75-84.
6. Gonzales E, Gardin A, Almes M, Darmellah-Remil A, Seguin H, Mussini H, et al. Outcomes of 38 patients with PFIC3: Impact of genotype and of response to ursodeoxycholic acid therapy. *JHEP Rep.* 2023;5(10):100844.
7. Weber ND, Odriozola L, Ros-Gañán I, García-Porrero G, Salas D, Argemi J, et al. Rescue of infant progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 mice by repeated dosing of AAV gene therapy. *JHEP Rep.* 2023;5(5):100713.
8. Wei G, Cao J, Huang P, An P, Badlani D, Vaid KA, et al. Synthetic human ABCB4 mRNA therapy rescues severe liver disease phenotype in a BALB/c.Abc4^{-/-} mouse model of PFIC3. *J Hepatol.* 2021;74(6):1416-28.
9. van Wessel DB, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Sokal E, Grammatikopoulos T, et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol.* 2020;73(1):84-93.



Disquecia o constipación funcional, un desafío frecuente en la consulta pediátrica

Fernando Burgos¹ , Lucio González² , Karina Leta³ , María del Carmen Toca⁴ 

RESUMEN

La disquecia y la constipación del lactante son trastornos digestivos funcionales que tienen en común la dificultad defecatoria y se diferencian fundamentalmente en la edad de presentación y en la consistencia de las deposiciones. Ambos trastornos generan preocupación en los padres y frecuentes consultas al sistema de salud.

La disquecia es un trastorno digestivo funcional autolimitado producto de una incoordinación en el mecanismo de evacuación. En cambio, la constipación funcional se vincula fundamentalmente con la conducta retentiva relacionada al dolor y temor para evacuar, y en ocasiones requiere intervención nutricional y/o farmacológica. Estudios que observaron la historia natural de niños con disquecia muestran que no hay relación causal entre disquecia y constipación funcional, por lo que deberían ser consideradas dos entidades diferentes. Ambos requieren, para su mejor manejo, incluir en la consulta médica la contención familiar a través de mensajes educativos, claros y tranquilizadores.

Palabras clave: tracto gastrointestinal; estreñimiento; diagnóstico diferencial; terapéutica; lactante.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10476>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10476.eng>

Cómo citar: Burgos F, González L, Leta K, Toca MC. Disquecia o constipación funcional, un desafío frecuente en la consulta pediátrica. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410476.

¹ Departamento Materno infantil, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina; ² Departamento de Docencia e Investigación, Hospital del Niño de San Justo, Argentina; ³ Sector de Gastroenterología Infantil, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ⁴ Consultorios Médicos Pediátricos, Ramos Mejía, Argentina.

Correspondencia para María del Carmen Toca: mtoca@intramed.net

Financiamiento y conflicto de intereses: Nutricia-Bagó facilitó el sitio virtual para la realización de reuniones y realizó, a pedido de los autores, las tablas y figuras que forman parte del manuscrito. El manuscrito fue escrito con la colaboración de todos los autores, sin tener Nutricia-Bagó control editorial alguno con respecto al resultado final. Ninguno de los autores mantiene relación comercial con Nutricia-Bagó. Los autores declaran que su única relación con Nutricia-Bagó fue haber participado de conferencias en simposios organizados por la empresa, de la misma forma que lo han hecho para otras empresas.

Recibido: 20-6-2024

Aceptado: 27-12-2024



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 patrón defecatorio normal varía especialmente en los primeros meses de vida. Con la edad, disminuye la frecuencia y aumenta la consistencia de las deposiciones, en camino hacia la maduración intestinal, con aumento de la capacidad del intestino de retención del agua.¹ En esta variación, la alimentación del lactante juega un rol importante. La leche humana por su acción sobre las hormonas intestinales como la motilina, reguladora de la motilidad y tránsito intestinal, así como también por el efecto osmótico en el colon de los oligosacáridos que contiene, y como favorecedora de una microbiota intestinal saludable, genera deposiciones más blandas y frecuentes en los primeros meses de la vida.¹

Después de los 6 meses de edad, el comienzo de la alimentación complementaria marca otro cambio importante, con aumento de la consistencia y disminución en la frecuencia de las deposiciones.²

La disquecia del lactante es un trastorno funcional digestivo, en lactantes sanos, que se manifiesta en menores de 9 meses en forma de episodios de gran esfuerzo y llanto que duran unos 10-20 minutos y cesan con el paso de las heces que suelen ser líquidas o blandas. En 2017 los expertos determinaron estos criterios clínicos (Roma IV) en los que se añade que, a pesar del esfuerzo, puede existir el fracaso en la defecación.³

La constipación funcional se define a menudo como el resultado de intentos repetitivos de retención voluntaria de heces por parte del niño, que trata de evitar una sensación displacentera de defecación generalmente por miedo asociado a una evacuación dolorosa.²

La prevalencia de disquecia publicada es muy variable, de acuerdo a los métodos de estudio utilizados. Estudios basados en encuestas de padres muestran resultados más elevados que los de diagnósticos según estrictos criterios clínicos pediátricos (Criterios Roma III-IV). Pero, además, hay gran variación entre diferentes regiones geográficas, estilos de vida, alimentación y características socioambientales; los valores varían en Europa entre el 0,9 % y el 5,6 %, en EE. UU., el 2,4 %;⁵ en Asia, el 11,6 %;⁶ en Latinoamérica, el 12 %.⁷ El estudio prospectivo de Kramer y colaboradores 2015, en el cual se analizan las prevalencias según la edad de consulta, muestra el 21,2 %, el 7,4 % y el 6,6 % a los 1, 3 y 9 meses de edad, respectivamente.⁸

La prevalencia de constipación funcional en

lactantes descripta a nivel mundial es del 3 %;⁹ en EE. UU., del 12,1 %;¹⁰ y en Latinoamérica, del 9,2 %.⁷

Gastroenterólogos pediatras realizaron una revisión de la literatura de los últimos 10 años sobre fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de disquecia y constipación funcional en el lactante menor de 1 año. Se realizó una búsqueda de estudios publicados e indexados en PubMed. Fueron seleccionados los que cada uno consideró de relevancia incluir en este manuscrito. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda bibliográfica fueron las siguientes: *constipation functional, dyschezia, infants, prevalence, risk factors, Rome criteria, awareness, diagnosis, treatment*.

El objetivo de esta revisión es presentar los avances en el conocimiento fisiopatológico, los últimos criterios diagnósticos y recomendaciones de manejo en la práctica del pediatra, así como brindar estrategias con el fin de evitar estudios y medicaciones innecesarias, bajo la visión de estos nuevos conocimientos.

FISIOPATOLOGÍA

Para poder comprender la fisiopatología de este trastorno gastrointestinal funcional (TGIF) del lactante, resulta importante recordar algunos aspectos:

- El patrón defecatorio en los lactantes es variable según edad y tipo de alimentación. La media de deposiciones es de 4-6 por día, llegando a 10-12 en los niños alimentados a pecho materno y, en general, menos frecuencia en aquellos alimentados con fórmulas.⁸ La interacción adecuada de estos mecanismos da como resultado una evacuación normal (*Figura 1*).
- El colon presenta contracciones lentas que pueden ser anteropulsivas o retropulsivas, que se encargan del movimiento y propulsión del bolo fecal, y contracciones de masa que son más potentes, facilitan el transporte oro-anal y se producen como respuesta cólica a la alimentación.¹¹

Por otra parte, la participación del complejo esfinteriano juega un rol fundamental:

- El esfínter anal interno (EI) actúa como reflejo innato, involuntario, es un músculo liso, inervado por el sistema nervioso autónomo, en tanto que el esfínter anal externo (EE) actúa como reflejo aprendido, voluntario, es de músculo estriado, inervado por el nervio pudendo.¹¹

En la disquecia infantil, uno de los principales diagnósticos diferenciales de la constipación funcional, se produce una falla de coordinación entre el aumento de la presión abdominal y el descenso del piso pelviano, y la relajación del esfínter externo y del músculo puborrectal.^{3,12}

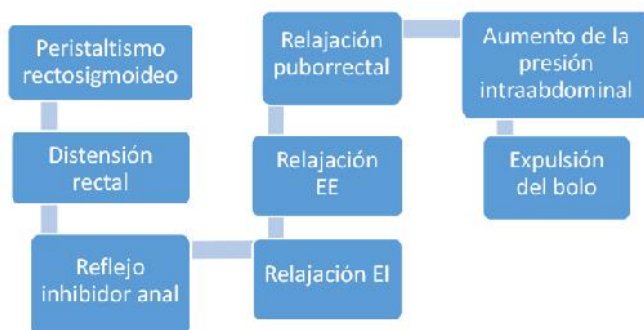
En la constipación funcional, como mencionamos anteriormente, la fisiopatología es multifactorial y desconocida en su totalidad,¹³ aunque el factor predominante resulta ser la conducta retentiva relacionada con experiencias dolorosas, cambios de alimentación, control de esfínteres y ciertos factores emocionales y conductuales (*Figura 2*). Se produce entonces una serie de sucesos que concluyen en la sintomatología propia de este TGIF.²

Como en todo TGIF, la anamnesis completa es una de las herramientas más significativas para el diagnóstico correcto;¹⁴ la edad de presentación y

la consistencia de la materia fecal son los criterios clínicos diferenciales más importantes.

Resulta fundamental reconceptualizar a los TGIF dentro de los trastornos del eje intestino cerebro (TECI) en los que se reconoce la participación de la microbiota, el sistema inmune y el sistema neuroentérico, como parte de la etiopatogenia. El aumento de la permeabilidad hacia los antígenos en las disbiosis, la liberación de citocinas, serotonina, dopamina y ácido gamma aminobutírico, y su relación con el procesamiento e integración sensorial deben ser considerados en los TGIF/TECI.¹² En un estudio multicéntrico, Kadim y colaboradores¹⁵ concluyen que existen tres factores con significativa influencia en la aparición de los síntomas propios de la disquecia: ser hijo único, el tipo de alimentación y aspectos socioemocionales (*Tabla 1*).

FIGURA 1. Mecanismo normal de defecación



EE: esfínter externo; EI: esfínter interno.

FIGURA 2. Fisiopatología de la constipación funcional

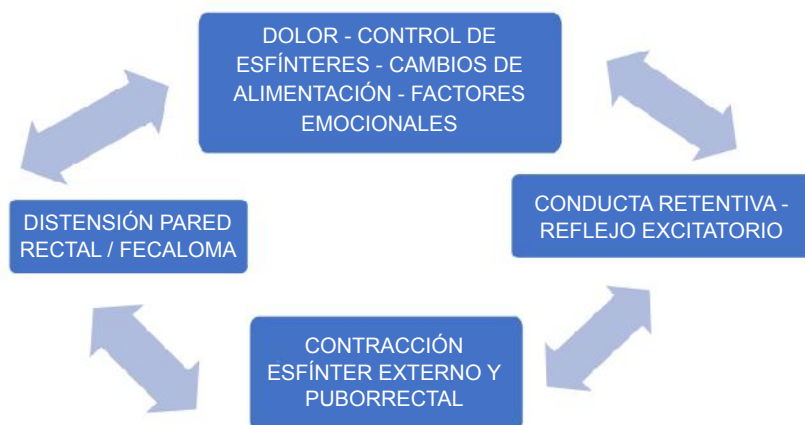


TABLA 1. Factores de riesgo para presentar disquecia

Factor	Mecanismo involucrado. Mayor riesgo
Ser hijo único	Aumento de atención de los padres hacia los síntomas del lactante ¹⁰
Alimentación	Alimentación con fórmula Inmadurez del tubo digestivo Alteración de microbiota y colonización intestinal Alimentación complementaria ¹¹
Trastornos socioemocionales	Malestar, dificultad en el aprendizaje de la defecación y trastornos del desarrollo y de rutinas diarias ¹² Deterioro del vínculo con los padres y cuidadores Alteración de la seguridad y habilidades de autocontrol

Modificado de: Kadim M, Merendar Putri U, Gunardi H, Wulandari HF, Wahidiyat PA, Pardede SO, et al. Prevalence, Risk Factors, and Pediatrician Awareness of Infant Dyschezia in Indonesia. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2023;26(2):116-26.

IMPLICANCIAS CLÍNICAS

Bajo esta nueva visión bio-sico-social, los TGIF representan una fuente de preocupación para los padres y cuidadores de los niños afectados. Resulta angustiante para ellos no poder interpretar adecuadamente las molestias o el dolor padecido, sobre todo en los lactantes. Que los padres puedan utilizar la consulta médica para canalizar estas preocupaciones dependerá de los hábitos de crianza, de la percepción que ellos tengan de los síntomas que presentan sus hijos y de las experiencias previas que hayan tenido. Durante la consulta entonces, el médico debe tener en cuenta que estos

factores parentales son tan importantes como la sintomatología del niño. Especialmente, porque el diagnóstico de un trastorno funcional digestivo se basa principalmente en informes de los padres e interpretaciones de los síntomas de sus hijos. Esto hace que el proceso de diagnóstico sea desafiante y subraya la importancia de criterios estrictos de reconocimiento y diferenciación (*Tabla 2*).

Dentro de la sintomatología que caracterizan estos TGIF, hay dos factores preponderantes que diferencian el cuadro de disquecia de la constipación funcional: la edad de presentación y la consistencia de las deposiciones.¹⁶

TABLA 2. Cuadro clínico diferencial entre constipación funcional y disquecia. Signos de alarma para sospechar causas orgánicas

Constipación funcional (0 a 48 meses)	Disquecia (0 a 9 meses)	Causas orgánicas Signos de alarma
Incontinencia fecal Masa fecal en recto	Esfuerzo y llanto que son síntomas característicos del bebé	Distensión y dolor abdominal Vómitos Masa fecal palpable en abdomen Ampolla rectal vacía
Hábito retentivo Dolor al evacuar Temor al evacuar	Esfuerzo con evacuación fallida de las heces	Retraso en la eliminación de meconio Comienzo precoz en el primer mes de vida Malformaciones anales/lumbosacras Patología vesical
Dolor durante la defecación. Dolor abdominal asociado Peso y talla normales	Dolor antes, durante y después de la defecación Peso y talla normales	Dolor abdominal asociado a distensión abdominal constante Falla del crecimiento Retraso madurativo Signos de hipotiroidismo
Presencia de gran cantidad de materia fecal de consistencia aumentada en recto Deposiciones de gran volumen y consistencia	Cantidad normal de deposiciones de consistencia blanda en recto Deposiciones blandas, volumen normal	Deposiciones con sangre Deposiciones con moco y sangre Deposiciones explosivas luego del retardo evacuatorio

La disquecia suele presentarse en forma prevalente durante los primeros 9 meses de vida, con mayor frecuencia los 3 primeros meses, mientras que la constipación es de presentación más tardía, excede este período y puede prolongarse mucho más allá de la lactancia, incluida la primera y segunda infancia.^{2,3}

Con respecto al tipo y consistencia de las deposiciones, el lactante con disquecia elimina materia fecal de consistencia blanda, mientras que en forma opuesta los afectados por constipación expulsan materia fecal voluminosa y de consistencia aumentada. Debe tenerse presente siempre esta diferenciación como estrategia de aproximación diagnóstica en la adecuada anamnesis^{2,3} (*Figura 3*).

Paradójicamente, la dificultad defecatoria resulta ser el evento más fácil de percibir por la dupla parental/médico consultado y el más difícil de explicar. En la constipación funcional, la experiencia dolorosa (proctalgia) para expulsar materia fecal dura y voluminosa genera un hábito retentivo, muchas veces acompañado de dolor abdominal, que culmina en un círculo vicioso predecible e interpretable. A su vez, en la disquecia, el lactante manifiesta su malestar y esfuerzo con llanto y/o grito, acompañado de coloración rubicunda o en ocasiones morada del rostro, durante el acto defecatorio con o sin fracaso de este. Estos síntomas impactan con frustración y angustia en el vínculo familiar, tornando el diagnóstico en un verdadero desafío.^{2,3}

No parece haber una relación causal entre disquecia y constipación funcional; se subraya la idea de que deben considerarse entidades diferentes.

TRATAMIENTO

Como se expresó anteriormente, la disquecia y la constipación funcional, ambos trastornos funcionales relacionados a la defecación, son dos entidades distintas, con diagnóstico y tratamiento diferentes. Si bien la literatura sobre lactantes con disquecia es limitada, se sabe que es una condición benigna y suele resolverse espontáneamente después de pocas semanas.^{8,9}

El manejo del cuadro de disquecia y de constipación funcional, como en todo TGIF, se basa en la contención del núcleo familiar, y en el tratamiento médico, en lo posible, sin intervención farmacológica.¹⁷ Para ello debemos incluir en la consulta mensajes educativos, de manejo nutricional y clínico⁸ (*Figura 4*).

Educación

El tratamiento efectivo se basa en asegurar una terapia de alianza con los padres.¹⁸ Se debe proveer la información sobre patrones normales de defecación en lactantes,¹⁵ focalizada en tranquilizarlos frente al retardo de la evacuación, explicando que la disquecia se trata solo de una incoordinación en la defecación.

Siguiendo la base fisiopatológica del origen del cuadro de disquecia, los padres aceptan con agrado la explicación de que esta es una etapa del desarrollo del niño, en la cual el lactante debe aprender a relajar el piso pélvico, como parte de un proceso madurativo, y del aprendizaje del defecar. Reforzar el concepto de condición benigna, transitoria, que tiene como resultado final una evacuación blanda.¹⁹

Manejo nutricional

En el estudio realizado por Kramer y colaboradores,⁸ los resultados sugieren que el tipo de alimentación en la disquecia y en la constipación funcional juega un rol importante.

Es fundamental reforzar la importancia de la lactancia materna, ya que la leche materna (LM) nos asegura la disminución de consistencia de heces, por su acción sobre la respuesta de hormonas intestinales relacionadas a la motilidad (motilina), sobre la madurez gastrointestinal y sobre la microbiota intestinal (MI) a través de su acción pre- y probiótica. Estudios clínicos demuestran que la constipación en los lactantes amamantados es menor al 1 %.¹⁷ Beneficio incomparable, en lactantes en los que una materia fecal blanda facilitará la evolución. En caso de no recibir LM, verificar la forma de preparación de la fórmula y, por lo dicho anteriormente, considerar el uso de fórmulas con prebióticos y/o sinbióticos. No está indicado el uso de jugos que contienen sorbitol (ciruela, pera o manzana). Si el lactante ya comenzó alimentación complementaria, se recomienda una dieta saludable, siempre verificar que la cantidad de fibra en la dieta sea la adecuada, no es necesario aumentar su volumen ni el aporte de líquidos o controlar el volumen de los lácteos.

En cambio, en niños con constipación funcional, las recomendaciones difieren. Por lo ya expuesto, se recomienda aumentar la ingesta de la leche humana para asegurar deposiciones más blandas. En niños alimentados con fórmula, se debe controlar su preparación, su dilución, y son de elección las que contienen prebióticos y sinbióticos.

FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico en el retardo evacuatorio

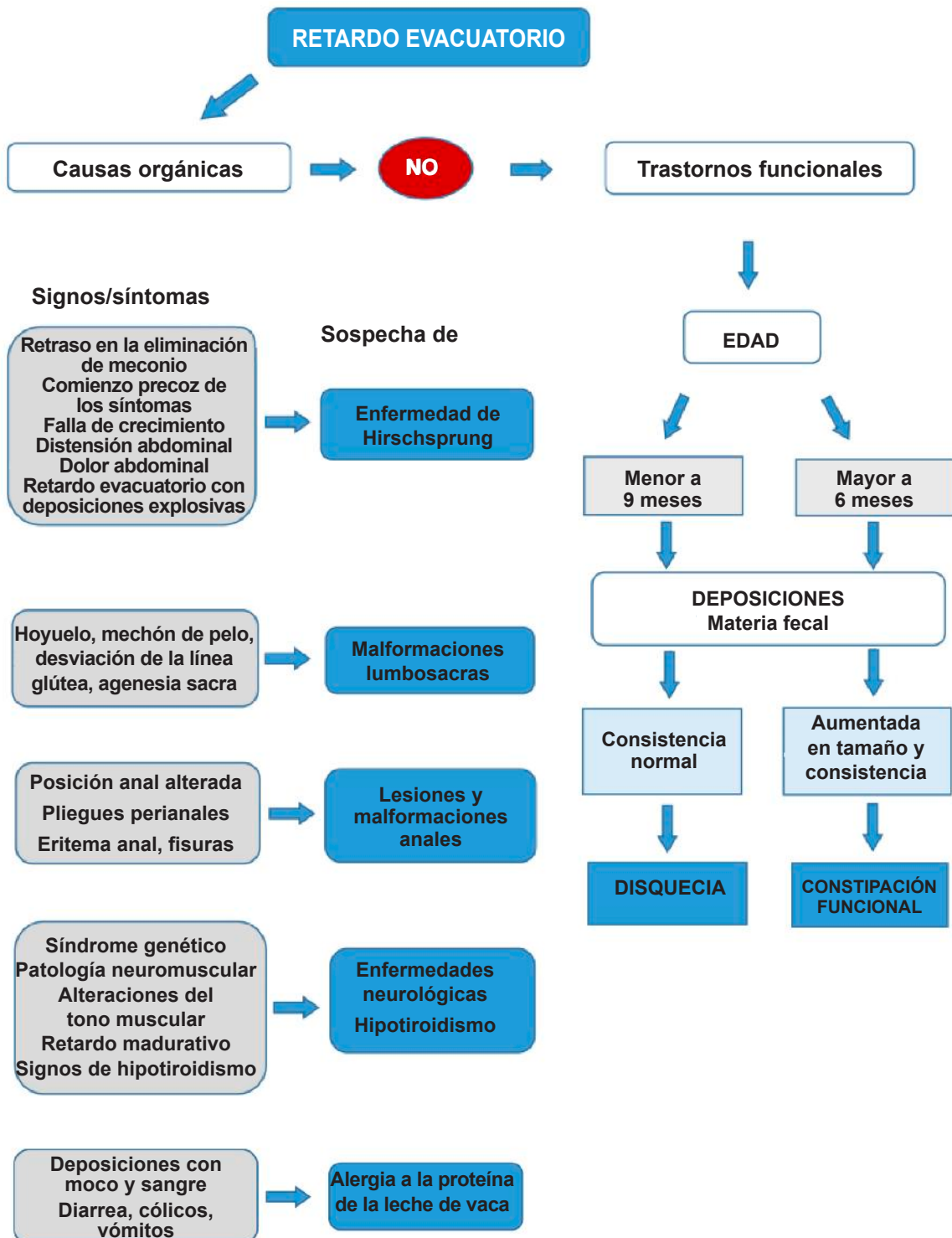
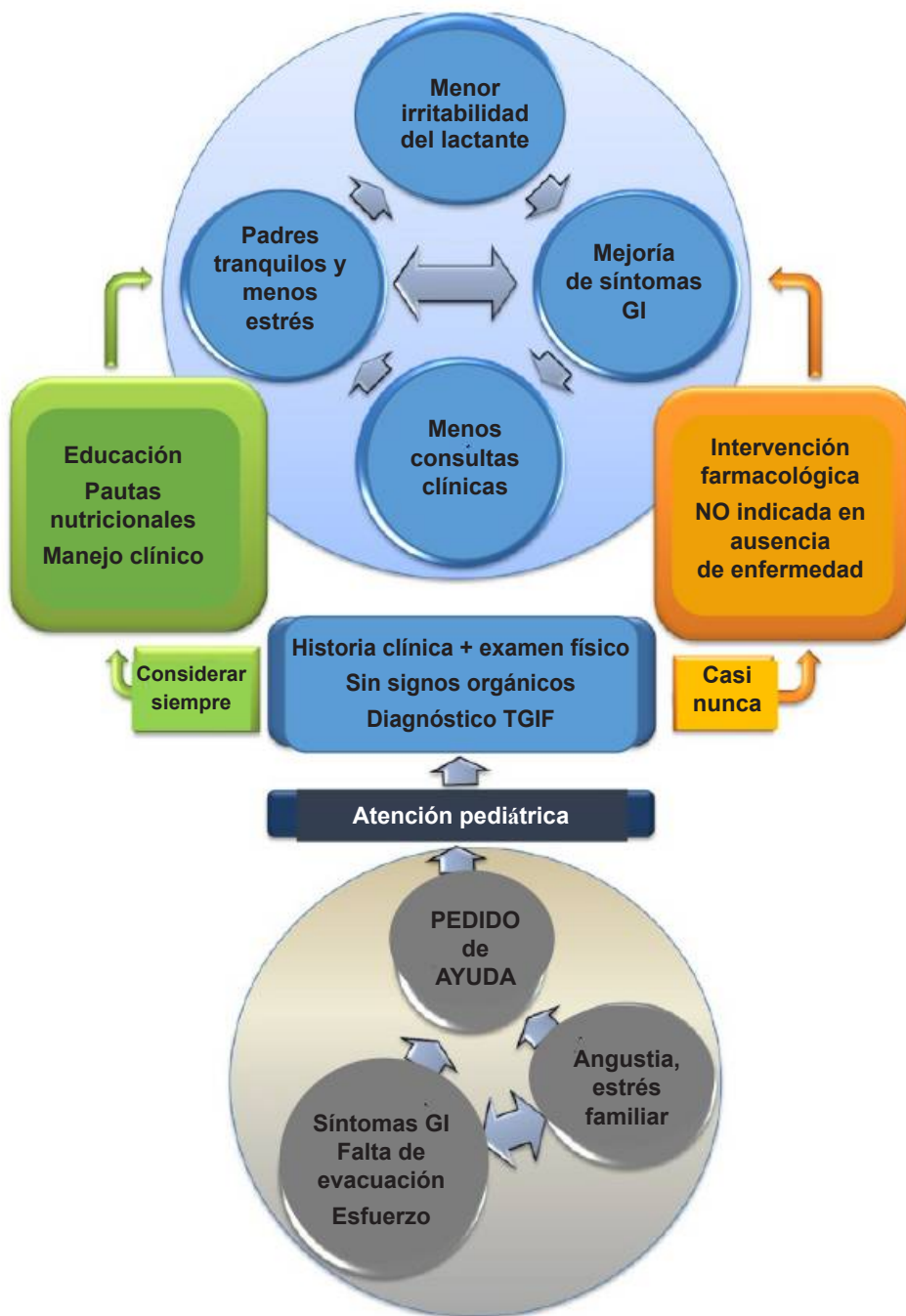


FIGURA 4. Importancia del manejo clínico de disquecia



TGIF: trastorno gastrointestinal funcional; GI: gastrointestinales.
Modificado de Salvatore S et al. 2018.

Otro componente funcional que debemos tener en cuenta en la fórmula es la fracción lipídica, ya que el contenido de ácido palmítico en posición beta en la molécula del triglicérido reduce la acumulación de jabones de calcio en el intestino.²⁰ Se sabe que la presencia de estos

jabones determina el aumento de consistencia de la materia fecal. En niños mayores de 6 meses evaluar la incorporación de algún tipo de módulo de fibras. Se recomienda, además, incorporar fibra en la dieta con frutas y verduras.^{11,12,17,21-23}

Manejo clínico

Se indica a los padres que no realicen estimulación rectal, ya que produce experiencias sensoriales artificiales que podrían ser nocivas y condicionar al niño en respuesta a la estimulación para defecar.^{8,12,18} Tampoco estaría recomendado el uso de sondas o supositorios para entrenar a los bebés a que evacuen en respuesta a estímulos externos, en lugar de aprender la forma apropiada en respuesta a señales internas.¹⁶

Manejo farmacológico

En la disquecia no está indicado el uso de supositorios, laxantes, ni otras medicaciones.^{3,8,12}

El tratamiento en la constipación funcional requiere, además de cambios dietéticos y de hábitos, la intervención farmacológica con laxantes, cuyo objetivo es disminuir la consistencia de la materia fecal y facilitar la expulsión fecal.² En el tratamiento farmacológico, el polietilenglicol es el laxante de primera elección, tanto para desimpactar como para el mantenimiento. Si no se encuentra disponible o es mal tolerado, se recomienda lactulosa. Ambos son de acción osmótica.² La dosis recomendada de polietilenglicol es de 1-1,5 g/kg/día para la desimpactación y 0,2-0,8 g/kg/día² para el mantenimiento. Para la lactulosa, la dosis es 1 a 2 g/kg/día en una o dos dosis.²

DISQUECIA NO ES CONSTIPACIÓN

La evolución clínica de los lactantes con disquecia fue estudiada en forma prospectiva en Holanda por Kramer y colaboradores,⁸ quienes siguieron a 1292 lactantes para investigar prevalencia al mes, a los 3 meses y a los 9 meses, la historia natural de disquecia, y su relación con la constipación funcional futura.

Siguiendo los criterios de Roma III, se observó disquecia en 223 (17,3 %), 84 (6,5 %) y 74 (5,7 %) lactantes al mes, a los 3 meses y a los 9 meses respectivamente. Los niños que presentaron síntomas al mes ya no los presentaban a los 3 meses. En cuanto a constipación funcional, no estuvo presente al mes ni a los 3 meses, mientras que a los 9 meses se presentó en 10 niños (0,8 %). Solo 3 niños de 61 con disquecia en seguimiento presentaron posteriormente constipación funcional.

La conclusión fue que la disquecia no tiene valor predictivo para el desarrollo posterior de constipación funcional.⁸ Estudios previos también refuerzan estos hallazgos.²⁴

CONCLUSIONES

La disquecia del lactante, según los criterios de Roma IV, es un trastorno funcional digestivo que se manifiesta en menores de 9 meses, sanos, en forma de episodios de gran esfuerzo y llanto que duran entre 10-20 minutos. Ceden con el paso de las heces líquidas o blandas. Se presenta con mayor frecuencia los 3 primeros meses de vida.

Se diferencia de la constipación funcional por la edad de presentación y por la consistencia de las deposiciones. La constipación funcional se presenta desde los 6 meses de edad y se caracteriza por deposiciones aumentadas de tamaño y consistencia, que generan dolor al defecar, con la consecuente conducta retentiva. No hay relación causal entre la disquecia y la constipación funcional.

En la disquecia, la terapia recomendada se basa en la contención familiar, con información clara y tranquilizadora, reforzando siempre la lactancia materna, y en aquellos lactantes alimentados con fórmulas, priorizar aquellas con bióticos.

La constipación funcional requiere de consejos dietéticos (lactancia materna o fórmulas con bióticos, con ácido palmítico en posición beta, aumento de fibra en dieta o evaluar uso de módulo de fibra en fórmula), cambios de hábitos y del uso de laxantes para facilitar la evacuación. ■

REFERENCIAS

1. Weaver LT, Ewing G, Taylor LC. The bowel habit of milk-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7(4):568-71.
2. Grupo de Trabajo de Constipación del Comité Nacional de Gastroenterología Pediátrica. Estreñimiento funcional en pediatría, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(1):S39-47.
3. Zeevenhooven J, Koppen I, Benninga M. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017;20(1):1-13.
4. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, Çokura F, et al. Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(5):531-7. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):516.
5. Rouster AS, Karpinski AC, Silver D, Monagas J, Hyman PE. Functional gastrointestinal disorders dominate pediatric gastroenterology outpatient practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(6):847-51.
6. van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, Rouster A, Palsson OS, Kim SM, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr.* 2015;166(3):684-9.
7. Velasco Benitez C, Saps M, Chanís R, Játiva E, Mejía M, Moreno J, et al. Desordenes gastrointestinales funcionales en lactantes y preescolares de latinoamérica. Grupo de

- trabajo de Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2018;48(1):56-64.
8. Kramer E, Hertog-Kuijl J, van den Broek L, van Leengoed E, Bulk AMW, Kneepkens CMF, et al. Defecation patterns in infants: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):533-6.
9. Tabbers M, DiLorenzo C, Berger M, Faure C, Langendam M, Nurko S, et al. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations. From ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):258-74.
10. Robin S, Keller C, Zwiener R, Hyman P, Nurko S, Saps M, et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria. *J Pediatr*. 2018;195:134-9.
11. Bautista Casanovas A, Espin Jaime B. Introducción. En: Espin Jaime B (coord). *Guía de Estreñimiento en el Niño*. Madrid: Argón; 2015:1-5.
12. Benninga M, Nurko S, Faure C, Hyman P, St James Roberts I, Schechter NL. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443-55.e2.
13. Koppen I, Lammers LA, Benninga MA, Tabbers MM. Management of Functional Constipation in Children: Therapy in Practice. *Paediatr Drugs*. 2015;17(5):349-60.
14. Chogle A, Velasco-Benitez C, Chanis R, Mejia M, Saps M. Multicountry cross-sectional study found that functional gastrointestinal disorders such as colic and functional dyschezia were common in South American infants. *Acta Paediatr*. 2018;107(4):708-13.
15. Kadim M, Merendar Putri U, Gunardi H, Wulandari HF, Wahidiyat PA, Pardede SO, et al. Prevalence, Risk Factors, and Pediatrician Awareness of Infant Dyschezia in Indonesia. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2023;26(2):116-26.
16. Hyman PE, Cocjin J, Oller M. Infant Dyschezia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(4):438-9.
17. Salvatore S, Abkari A, Cai W, Catto-Smith A, Cruchet S, Gottrand F, et al. Review shows that parental reassurance and nutritional advice help to optimise the management of functional gastrointestinal disorders in infants. *Acta Paediatr*. 2018;107(9):1512-20.
18. Hyman P, Milla P, Benninga M, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiau J. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1519-26.
19. Toca M, Balbarrey S, Bastianelli C, Guzmán L, Leta K. Trastornos funcionales gastrointestinales. Cómo tratar sin medicar. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(5):346-53.
20. Litmanovitz I, Bar-Yoseph F, Lifshitz Y, Davidson K, Eliakim A, Regev RH, et al. Reduced crying in term infants fed high beta-palmitate formula: a double-blind randomized clinical trial. *BMC Pediatrics*. 2014;14:152.
21. Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional gastrointestinal disorders in infancy: impact on the health of the infant and family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(3):207-16.
22. Weber TK, Toporovski MS, Tahan S, Neufeld CB, de Morais MB. Dietary fiber mixture in pediatric patients with controlled chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(3):297-302.
23. Tabbers MM, Benninga MA. Constipation in children: fibre and probiotics. *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:0303.
24. Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2005;146(3):359-63.

Dyschezia or functional constipation: a frequent challenge in pediatric practice

Fernando Burgos¹ , Lucio González² , Karina Leta³ , María del Carmen Toca⁴ 

ABSTRACT

Dyschezia and constipation in infants are functional digestive disorders that have defecatory difficulty in common and differ fundamentally in the age of presentation and the consistency of the stool. Both disorders generate concern in parents and frequent consultations with the health system.

Dyschezia is a self-limited functional digestive disorder resulting from incoordination in the evacuation mechanism. On the other hand, functional constipation is fundamentally linked to retentive behavior related to pain and fear of evacuation and sometimes requires nutritional and/or pharmacological intervention. Studies that observed the natural history of children with dyschezia showed that there is no causal relationship between dyschezia and functional constipation, so they should be considered two different entities. Both require, for their better management, family support through educational, clear, and reassuring messages to be included in the medical consultation.

Keywords: *gastrointestinal tract; constipation; differential diagnosis; therapeutics; infant.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10476.eng>

To cite: Burgos F, González L, Leta K, Toca MC. Dyschezia or functional constipation: a frequent challenge in pediatric practice. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410476.

¹ Maternal and Child Department, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina; ² Teaching and Research Department, Hospital del Niño de San Justo, Argentina; ³ Children's Gastroenterology Department, Hospital de Clínicas José de San Martín, City of Buenos Aires, Argentina; ⁴ Consultorios Médicos Pediátricos, Ramos Mejía, Argentina.

Correspondence to María del Carmen Toca: mtoca@intramed.net

Funding and conflict of interest: Nutricia-Bagó provided the virtual site for the meetings and, at the author's request, the tables and figures that are part of the manuscript. The manuscript was written with the collaboration of all the authors, and Nutricia-Bagó has no editorial control over the final result. None of the authors has any commercial relationship with Nutricia-Bagó. The authors declare that their only relationship with Nutricia-Bagó was to participate in conferences and symposiums organized by the company, as they have done for other companies.

Received: 6-20-2024

Accepted: 12-27-2024



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 normal defecation pattern changes, especially in the first months of life. With age, the frequency decreases, and the consistency of stools increases on the way to intestinal maturation, increasing the intestine's capacity for water retention.¹

In this variation, infant feeding plays an important role. Human milk acts on intestinal hormones such as motilin, which regulates intestinal motility and transit; its oligosaccharides (which promote a healthy intestinal microbiota) have an osmotic effect on the colon, and generates softer and more frequent stools in the first months of life.¹

The beginning of complementary feeding after 6 months of age marks another significant change, with increased consistency and decreased stool frequency.²

Infant dyschezia is a functional digestive disorder in healthy infants that manifests in children under 9 months of age in episodes of severe straining and crying that last about 10-20 minutes and cease with the passage of stools that are usually liquid or soft. In 2017, experts determined these clinical criteria (Rome IV) and added that, despite the effort, there may be a failure to defecate.³

Functional constipation is often defined as the result of repetitive attempts of voluntary stool retention by the child, who tries to avoid a discomforting sensation of defecation, usually due to fear associated with painful evacuation.²

The published prevalence of dyschezia is very variable, according to the study methods used. Studies based on parent surveys show higher results than diagnoses according to strict pediatric clinical criteria (Rome Criteria III-IV). However, there is also significant variation between different geographical regions, lifestyles, diets, and socio-environmental characteristics; values vary in Europe between 0.9% and 5.6%;⁴ in the USA, 2.4%;⁵ in Asia, 11.6%;⁶ and in Latin America, 12%.⁷ The prospective study by Kramer et al. 2015, in which prevalences are analyzed according to the age of consultation, shows 21.2%, 7.4%, and 6.6% at 1, 3, and 9 months, respectively.⁸

The global prevalence of functional constipation in infants is 3%,⁹ 12.1% in the USA,¹⁰ and 9.2% in Latin America.⁷

Pediatric gastroenterologists reviewed the literature of the last 10 years on pathophysiology, diagnosis, and treatment of dyschezia and

functional constipation in infants under 1 year of age. A search for published and indexed studies in PubMed was performed. In this manuscript, we included those that were considered relevant. The keywords used for the literature search were the following: functional constipation, dyschezia, infants, prevalence, risk factors, Rome criteria, awareness, diagnosis, and treatment.

This review aims to present the advances in pathophysiological knowledge, the latest diagnostic criteria, and management recommendations in the pediatrician's practice, as well as to provide strategies to avoid unnecessary studies and medications under the vision of this new knowledge.

PHYSIOPATHOLOGY

To understand the pathophysiology of this functional gastrointestinal disorder (FGID) in infants, it is essential to remember some aspects:

- The defecatory pattern in infants is variable according to age and type of feeding. The average number of bowel movements is 4-6 per day, reaching 10-12 in breastfed infants and, generally, less frequently in formula-fed infants.⁸ The proper interaction of these mechanisms results in normal evacuation (*Figure 1*).
- The colon presents slow contractions that can be anteropulsive or retropulsive, which are responsible for the movement and propulsion of the fecal bolus, and mass contractions that are more powerful, facilitate oro-anal transport and are produced as a colicky response to feeding.¹¹

On the other hand, the participation of the sphincter complex plays a fundamental role:

- The internal anal sphincter (IAS) acts as an innate, involuntary, smooth muscle reflex innervated by the autonomic nervous system. In contrast, the external anal sphincter (EAS) acts as a learned, voluntary, striated muscle reflex innervated by the pudendal nerve.¹¹

In infantile dyschezia, one of the primary differential diagnoses of functional constipation, there is a failure of coordination between the increase in abdominal pressure, the descent of the pelvic floor, and the relaxation of the external sphincter and puborectalis muscle.^{3,12}

As mentioned, functional constipation's pathophysiology is multifactorial and unknown.¹³ However, the predominant factor is retentive behavior related to painful experiences, feeding changes, sphincter control, and certain emotional

and behavioral factors (*Figure 2*). A series of events then occur that lead to the symptomatology of this FGID.²

As in all FGIDs, complete anamnesis is one of the most significant tools for the correct diagnosis;¹⁴ the age of presentation and the consistency of the stool are the most critical differential clinical criteria.

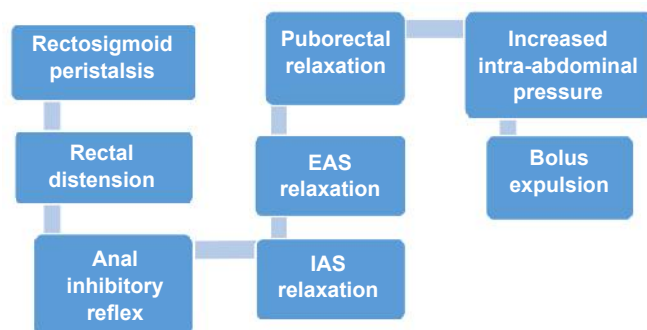
It is essential to reconceptualize FGIDs within the disorders of the gut-brain axis (GBA) in which the participation of the microbiota, the immune system, and the neuroenteric system is recognized as part of etiopathogenesis. The increased permeability to antigens in dysbiosis, cytokines, serotonin, dopamine, and gamma-aminobutyric acid release, and their relationship with sensory processing and integration, should be considered in FGIDs/GBAs.¹² In a multicenter study, Kadim et al.¹⁵ conclude that three factors

significantly influence the appearance of symptoms characteristic of dyschezia: being an only child, the type of feeding, and socioemotional aspects (*Table 1*).

CLINICAL IMPLICATIONS

Under this new bio-psycho-social vision, FGIDs represent a source of concern for parents and caregivers of affected children. It is distressing for them not to be able to adequately interpret the discomfort or pain experienced, especially in infants. Whether parents can use medical consultation to channel these concerns depends on their parenting habits, perception of their child's symptoms, and previous experiences. During the consultation, the physician should remember that these parental factors are as important as the child's symptomatology, primarily because the diagnosis of a functional digestive

FIGURE 1. Normal defecation mechanism



EAS: external anal sphincter; IAS: internal anal sphincter.

FIGURE 2. Pathophysiology of functional constipation

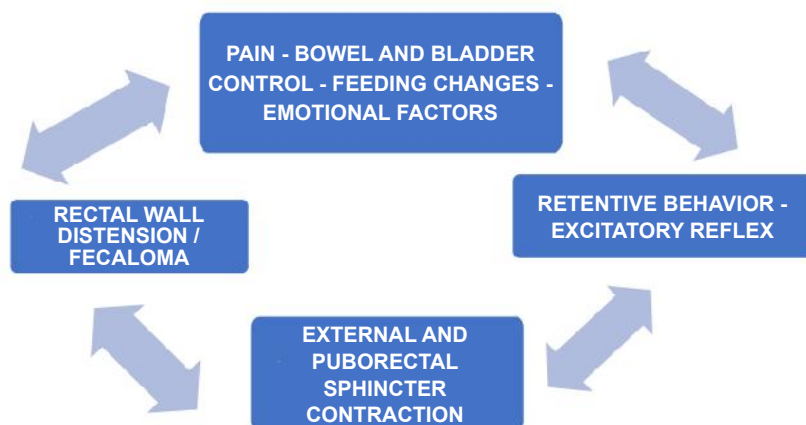


TABLE 1. Risk factors for dyschezia

Factor	Mechanism involved. Increased risk
Being an only child	Increased parental attention to the infant's symptoms ¹⁰
Feeding	Formula feeding Immaturity of the digestive tract Alteration of microbiota and intestinal colonization Complementary feeding ¹¹
Social-emotional disorders	Discomfort, difficulty in learning to defecate and developmental disorders, and daily routines ¹² Deterioration of the bond with parents and caregivers Impairment of safety and self-control skills

Modified from: Kadim M, et al.¹⁵

disorder is mainly based on parental reports and interpretations of the child's symptoms. This makes the diagnostic process challenging and underlines the importance of strict criteria for recognition and differentiation (*Table 2*).

Within the symptomatology that characterizes these FGIDs, two predominant factors differentiate the picture of dyschezia from functional constipation: the presentation age and the stool's consistency.¹⁶

Dyschezia is usually prevalent during the first 9 months of life, most frequently during the first three months, while constipation is of later presentation, exceeds this period, and may

extend well beyond infancy, including early and middle childhood.^{2,3}

Regarding the type and consistency of the stool, the infant with dyschezia passes stool of soft consistency, while those affected by constipation expel voluminous stool of increased consistency. This differentiation should always be considered a diagnostic approach strategy in the appropriate anamnesis^{2,3} (*Figure 3*).

Paradoxically, the defecatory difficulty is the most effortless event to perceive by the parental/doctor consulted and the most difficult to explain. In functional constipation, the painful experience (proctalgia) of expelling hard and

TABLE 2. Differential clinical picture between functional constipation and dyschezia. Warning signs to suspect organic causes

Functional constipation (0 to 48 months)	Dyschezia (0 to 9 months)	Organic causes Warning signs
Fecal incontinence Fecal mass in rectum	Straining and crying are characteristic symptoms of the baby.	Bloating and abdominal pain Vomiting Palpable fecal mass in the abdomen Empty rectal ampulla
Retentive habit Pain when evacuating Fear of evacuation	Straining with failed evacuation of stools	Delayed meconium clearance
Pain during defecation Associated abdominal pain Normal weight and stature	Pain before, during, and after defecation Normal weight and stature	Early onset in the first month of life Anal/lumbosacral malformations Bladder pathology
Presence of large amounts of fecal material of increased consistency in the rectum Stools of large volume and consistency	Usual amount of soft stool in the rectum Soft stools, normal volume	Abdominal pain associated with constant bloating abdominal Failure to thrive Maturational delay Signs of hypothyroidism
		Bloody stools Mucus and bloody stools Explosive stools after voiding delay

bulky fecal matter generates a retentive habit, often accompanied by abdominal pain, which culminates in a predictable and interpretable vicious circle. In turn, in dyschezia, the infant manifests its discomfort and effort with crying and/or screaming, accompanied by blushing or sometimes purple coloration of the face, during the defecatory act with or without failure. These symptoms have a frustrating and distressing impact on the family bond, making diagnosis a real challenge.^{2,3}

There is no causal relationship between dyschezia and functional constipation; the idea that they should be considered different entities is emphasized.

TREATMENT

As previously stated, dyschezia and functional constipation, both functional disorders related to defecation, are two distinct entities with different diagnoses and treatments. Although the literature on infants with dyschezia is limited, it is known to be a benign condition and usually resolves spontaneously after a few weeks.^{8,9}

As in all FGIDs, the management of dyschezia and functional constipation is based on containing the family nucleus and on medical treatment, as far as possible, without pharmacological intervention.¹⁷ To this end, we must include educational, nutritional, and clinical management messages in the consultation⁸ (*Figure 4*).

Education

Effective treatment is based on ensuring alliance therapy with the parents.¹⁸ Information about normal defecation patterns in infants should be provided,¹⁵ focusing on reassuring them about the delay in evacuation and explaining that dyschezia is only an incoordination in defecation.

Following the pathophysiological basis of the origin of the dyschezia condition, parents welcome the explanation that this is a stage of child development in which the infant must learn to relax the pelvic floor as part of a maturational process and of learning to defecate. Reinforce the concept of a benign, transitory condition that ultimately results in a soft bowel movement.¹⁹

Nutritional management

The results of the study conducted by Kramer et al.⁸ suggest that the type of feeding plays a vital role in dyschezia and functional constipation.

It is essential to reinforce the importance of breastfeeding since breast milk (BM) ensures a

decrease in stool consistency due to its action on the response of intestinal hormones related to motility (motilin), gastrointestinal maturity, and the intestinal microbiota (IM) through its pre- and probiotic action. Clinical studies show that constipation in breastfed infants is less than 1%.¹⁷ This is an incomparable benefit in infants in whom a soft stool will facilitate evolution. If the infant does not receive BM, verify the form of formula preparation and, as mentioned above, consider using formulas with prebiotics and/or synbiotics. The use of juices containing sorbitol (plum, pear, or apple) is not indicated. If the infant has already started complementary feeding, a healthy diet is recommended; always verify that the amount of fiber in the diet is adequate; it is unnecessary to increase its volume or fluid intake or control the volume of dairy products.

On the other hand, the recommendations differ in children with functional constipation. For the reasons above, it is recommended to increase human milk intake to ensure softer stools. Formula-fed infants should be controlled in preparation and dilution, and those containing prebiotics and synbiotics are of choice.

Another functional component that must be considered in the formula is the lipid fraction since the beta position of palmitic acid content in the triglyceride molecule reduces the accumulation of calcium soaps in the intestine.²⁰ It is known that the presence of these soaps determines the increased consistency of the stool. Incorporating some fiber modules should be evaluated in children older than 6 months. Incorporating fiber with fruits and vegetables.^{11,12,17,21-23}

Clinical management

Parents are instructed not to perform rectal stimulation, as it produces artificial sensory experiences that could be harmful and condition the child in response to stimulation to defecate.^{8,12,18} Nor would it be recommended to use probes or suppositories to train infants to evacuate in response to external stimuli rather than learning the appropriate response to internal signals.¹⁶

Pharmacological management

The use of suppositories, laxatives, or other medications is not indicated in dyschezia.^{3,8,12}

Treatment of functional constipation requires, in addition to dietary and habit changes, pharmacological intervention with laxatives, which aim to decrease stool consistency and

FIGURE 3. Diagnostic algorithm in evacuatory delay

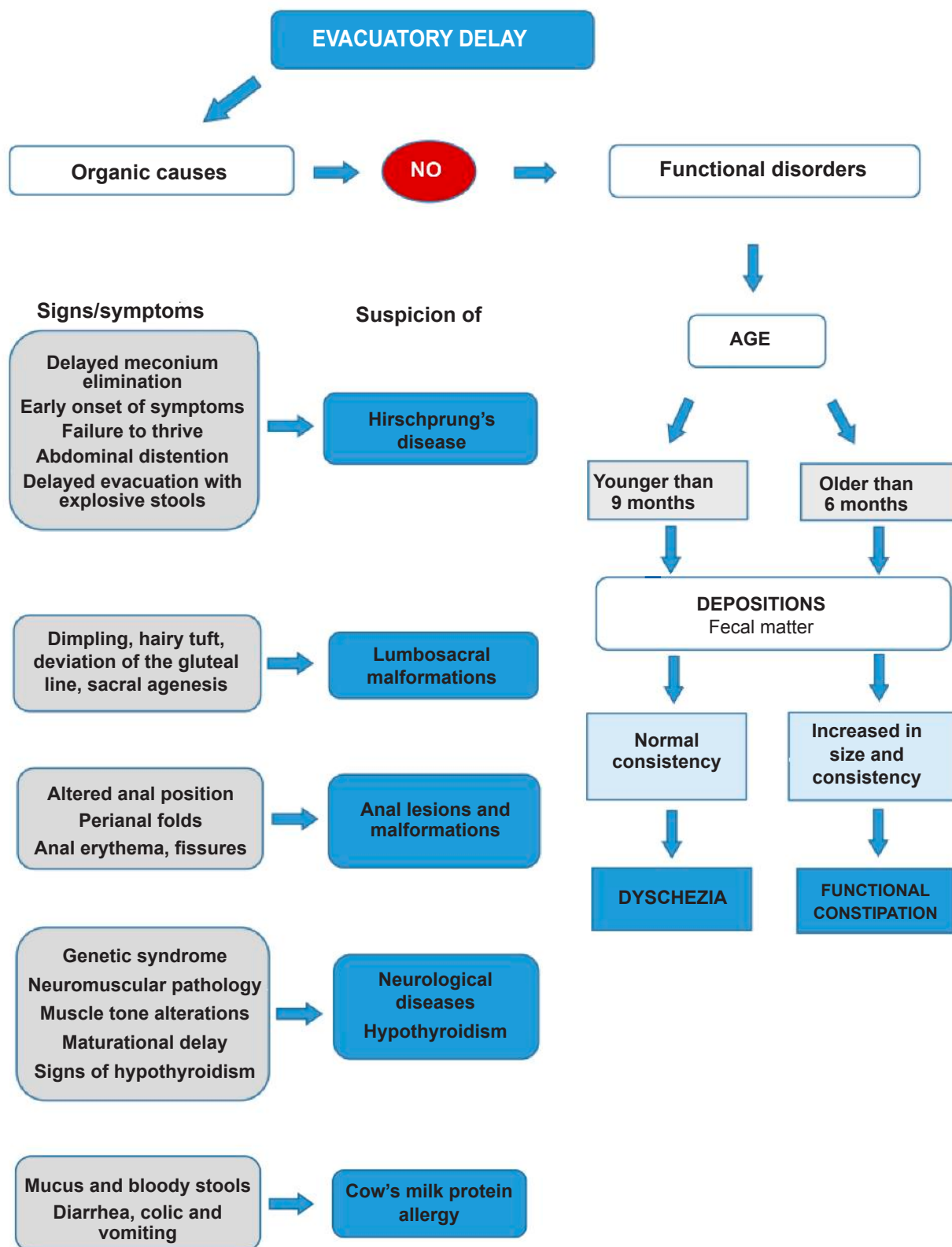
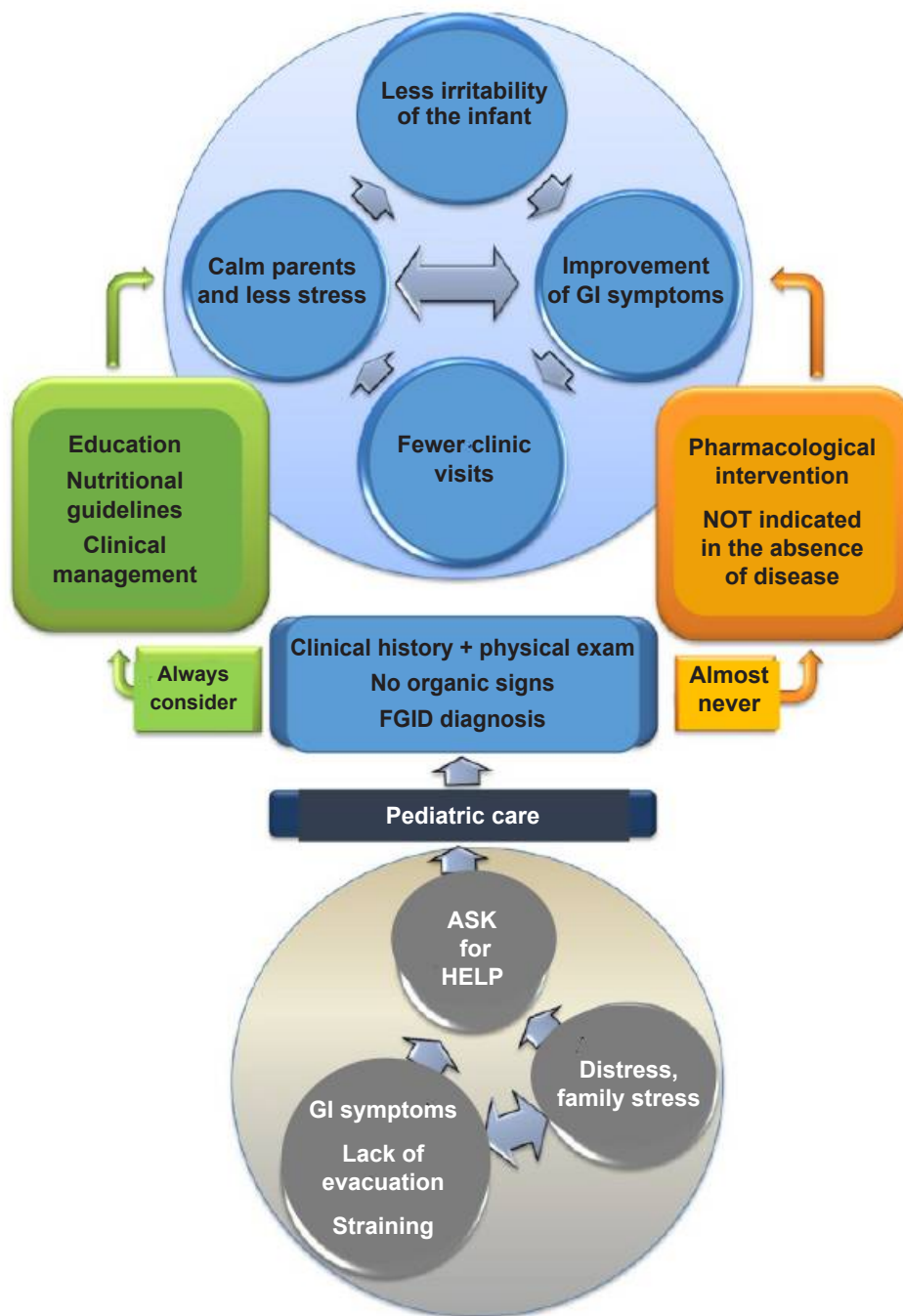


FIGURE 4. Importance of the clinical management of dyschezia

FGID: functional gastrointestinal disorder; GI: gastrointestinal.
Modified from Salvatore et al.¹⁷

facilitate fecal expulsion.² In pharmacological treatment, polyethylene glycol is the first laxative choice for disimpaction and maintenance. If not available or poorly tolerated, lactulose is recommended. Both are osmotic in action.² The recommended dose of polyethylene glycol is 1-1.5

g/kg/day for disimpaction and 0.2-0.8 g/kg/day² for maintenance. For lactulose, the dosage is 1 to 2 g/kg/day in one or two doses.²

DYSCHEZIA IS NOT CONSTIPATION

Kramer and colleagues prospectively studied

the clinical course of infants with dyschezia in the Netherlands.⁸ They followed 1,292 infants to investigate prevalence at 1 month, 3 months, and 9 months, the natural history of dyschezia, and its relationship to future functional constipation.

Following the Rome III criteria, dyschezia was observed in 223 (17.3%), 84 (6.5%), and 74 (5.7%) infants at 1 month, 3 months, and 9 months, respectively. Infants who presented symptoms at 1 month had no more symptoms at 3 months. Functional constipation was not present at 1 or 3 months; at 9 months, it was present in 10 children (0.8%). Only three children out of 61 with dyschezia in follow-up presented later functional constipation.

The conclusion was that dyschezia has no predictive value for the subsequent development of functional constipation.⁸ Previous studies also reinforce these findings.²⁴

CONCLUSIONS

According to the Rome IV criteria, infant dyschezia is a functional digestive disorder that manifests in healthy infants under 9 months of age as episodes of severe straining and crying lasting 10-20 minutes. These episodes subside with the passage of liquid or soft stools. They occur most frequently in the first three months of life.

It is differentiated from functional constipation by the age of presentation and by the consistency of the stool. Functional constipation presents at 6 months of age and is characterized by increased stool size and consistency, generating pain during defecation and, consequently, retentive behavior. There is no causal relationship between dyschezia and functional constipation.

In dyschezia, the recommended therapy is based on family containment, with clear and reassuring information, consistently reinforcing breastfeeding, and in those infants fed with formulas, prioritizing those with biotics.

Functional constipation requires dietary advice (breastfeeding or formulas with biotics, palmitic acid in the beta position, increased dietary fiber, or evaluation of the use of a fiber module in the formula), changes in habits, and laxatives to facilitate evacuation. ■

REFERENCES

- Weaver LT, Ewing G, Taylor LC. The bowel habit of milkfed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7(4):568-71.
- Grupo de Trabajo de Constipación del Comité Nacional de Gastroenterología Pediátrica. Estreñimiento funcional en pediatría, diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(1):S39-47.
- Zeevenhooven J, Koppen I, Benninga M. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017;20(1):1-13.
- Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, Çokura F, et al. Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(5):531-7. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):516.
- Rouster AS, Karpinski AC, Silver D, Monagas J, Hyman PE. Functional gastrointestinal disorders dominate pediatric gastroenterology outpatient practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(6):847-51.
- van Tilburg MA, Hyman PE, Walker L, Rouster A, Palsson OS, Kim SM, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *J Pediatr.* 2015;166(3):684-9.
- Velasco Benitez C, Saps M, Chanis R, Játiva E, Mejía M, Moreno J, et al. Desórdenes gastrointestinales funcionales en lactantes y preescolares latinoamericanos. Grupo de trabajo de Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2018;48(1):56-64.
- Kramer E, Hertog-Kuijl J, van den Broek L, van Leengoed E, Bulk AMW, Kneepkens CMF, et al. Defecation patterns in infants: a prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2015;100(6):533-6.
- Tabbers M, DiLorenzo C, Berger M, Faure C, Langendam M, Nurko S, et al. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations. From ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(2):258-74.
- Robin S, Keller C, Zwiener R, Hyman P, Nurko S, Saps M, et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria. *J Pediatr.* 2018;195:134-9.
- Bautista Casanovas A, Espin Jaime B. Introducción. In: Espin Jaime B (coord). *Guía de Estreñimiento en el Niño.* Madrid: Argón; 2015:1-5.
- Benninga M, Nurko S, Faure C, Hyman P, St James Roberts I, Schechter NL. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1443-55.e2.
- Koppen I, Lammers LA, Benninga MA, Tabbers MM. Management of Functional Constipation in Children: Therapy in Practice. *Paediatr Drugs.* 2015;17(5):349-60.
- Chogle A, Velasco-Benitez C, Chanis R, Mejía M, Saps M. Multicountry cross-sectional study found that functional gastrointestinal disorders such as colic and functional dyschezia were common in South American infants. *Acta Paediatr.* 2018;107(4):708-13.
- Kadim M, Merendar Putri U, Gunardi H, Wulandari HF, Wahidiat PA, Pardede SO, et al. Prevalence, Risk Factors, and Pediatrician Awareness of Infant Dyschezia in Indonesia. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2023;26(2):116-26.
- Hyman PE, Cocjin J, Oller M. Infant Dyschezia. *Clin Pediatr (Phila).* 2009;48(4):438-9.
- Salvatore S, Abkari A, Cai W, Catto-Smith A, Cruchet S, Gottrand F, et al. Review shows that parental reassurance and nutritional advice help to optimise the management of functional gastrointestinal disorders in infants. *Acta Paediatr.* 2018;107(9):1512-20.
- Hyman P, Milla P, Benninga M, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiau J. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1519-26.

-
19. Toca M, Balbarrey S, Bastianelli C, Guzmán L, Leta K. Trastornos funcionales gastrointestinales. Cómo tratar sin medicar. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(5):346-53.
 20. Litmanovitz I, Bar-Yoseph F, Lifshitz Y, Davidson K, Eliakim A, Regev RH, et al. Reduced crying in term infants fed high beta-palmitate formula: a double-blind randomized clinical trial. *BMC Pediatrics.* 2014;14:152.
 21. Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional gastrointestinal disorders in infancy: impact on the health of the infant and family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(3):207-16.
 22. Weber TK, Toporovski MS, Tahan S, Neufeld CB, de Moraes MB. Dietary fiber mixture in pediatric patients with controlled chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(3):297-302.
 23. Tabbers MM, Benninga MA. Constipation in children: fibre and probiotics. *BMJ Clin Evid.* 2015;2015:0303.
 24. Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr.* 2005;146(3):359-63.



Infección vertical por parvovirus humano B19. A propósito de un caso de hidropesía fetal

Gabriel A. Boggio¹ , Laura Moreno¹ , Néstor Di Cuatro², María B. Colazo Salbetti³ ,
Mauro Pedranti³, Alicia González⁴ , Claudia Grandon⁴, Carlos Resino⁴, María P. Adamo³

RESUMEN

La hidropesía fetal no inmune representa un desafío diagnóstico en embarazadas de alto riesgo. La infección vertical por parvovirus humano B19 (B19V) es una causa posible. Las guías nacionales proponen pesquisas serológicas maternas (IgG/IgM) que pueden ser insuficientes en algunas situaciones. Se reporta un caso de infección vertical por B19V con dificultades en el diagnóstico prenatal.

Recién nacido prematuro, peso adecuado (2950 g). Hijo de madre de 30 años, con anemia e hidropesía fetal (semana 17). Se descartaron causas cardíacas, cromosómicas, isoimmunización-Rh e infecciosas habituales (TORCH). Serología materna para B19V mostró IgG+ e IgM- desestimando el diagnóstico. El neonato presentó distensión abdominal (ascitis), anemia e ictericia. Resultados posnatales confirmaron diagnóstico con ADN+ para B19V. Alta a los 17 días con buena evolución. El protocolo de pesquisa de B19V en infección vertical requiere ser revisado incorporando precozmente estudios moleculares (PCR) desde etapas tempranas de la gestación, y así optimizar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con esta infección congénita.

Palabras clave: hidropesía fetal; parvovirus b19 humano; técnicas de laboratorio clínico; informes de casos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10420>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10420.eng>

Cómo citar: Boggio GA, Moreno L, Di Cuatro N, Colazo Salbetti MB, Pedranti M, González A, et al. Infección vertical por parvovirus humano B19. A propósito de un caso de hidropesía fetal. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410420.

¹ Cátedra de Pediatría, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina; ² Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina; ³ Instituto de Virología Dr. J. M. Vanella, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina; ⁴ Servicio de Neonatología, Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Correspondencia para Gabriel A. Boggio: gboggio@unc.edu.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 30-4-2024

Aceptado: 19-8-2024



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 hidropesía fetal se caracteriza por la acumulación anormal de líquidos en los tejidos blandos y en más de dos de las cavidades serosas del feto.^{1,2} Representa un verdadero desafío clínico y diagnóstico para el equipo de salud. Se ha clasificado en hidropesía inmune, debido a incompatibilidad inmunológica de la sangre materno-fetal, y no inmune. Entre las causas no inmunológicas, se cuentan cardiopatías congénitas fetales (23 %), cromosomopatías (16 %), anomalías de tórax (13 %), síndromes con malformaciones múltiples (11 %), transfusión feto-fetal (6 %) y un grupo en los que no se arriba a diagnóstico, que constituyen las llamadas idiopáticas (22 %).^{3,4} El parvovirus humano B19 (B19V) transmitido durante el embarazo está incluido en esta última categoría.⁵⁻⁷

Los anticuerpos son el sello distintivo de la respuesta inmune adaptativa al virus y un parámetro clave de diagnóstico.⁸ En individuos sin infección previa, los anticuerpos específicos de B19V se producen poco después de la infección; la IgM puede detectarse 2 semanas luego de la exposición/contagio y la IgG, en un plazo mayor.⁹

Existen numerosos reportes de fetos sintomáticos con infección vertical por B19V, sin embargo, hay escasa evidencia que caracterice a los recién nacidos afectados de la infección parvoviral. Conocer las características clínicas y evolución de recién nacidos con infección aguda por B19V puede aportar datos para aumentar el índice de sospecha, ofrecer contexto clínico en relación con otras infecciones congénitas del grupo TORCH, y contribuir a un mejor manejo

terapéutico del recién nacido. El objetivo de este trabajo es reportar un caso de un recién nacido con infección vertical por B19V con antecedente de hidropesía fetal y dificultades en la interpretación del diagnóstico prenatal.

CASO CLÍNICO

Recién nacido pretérmino (RNPT) de 36 semanas de gestación (SG), con peso adecuado para la edad (2950 g), hijo de madre de 30 años, sin comorbilidades previas; 3 gestas, 1 para. Embarazo controlado, en el que a las 17 SG se detectó higroma fetal, se realizó amniocentesis para cariotipo que resultó normal. La gestante presentó anemia desde el primer trimestre del embarazo y edemas en miembros inferiores; no registró fiebre, exantemas, artralgias, alteraciones metabólicas (diabetes), ni hipertensión.

En el segundo trimestre (22 SG) se identificaron los primeros signos ecográficos de ascitis fetal (*Figura 1*) y polihidramnios. La pesquisa del grupo TORCH (incluida HIV y sífilis) fue negativa; el estudio para B19V en semana 26 resultó IgG positiva, con IgM negativa, y se desestimó erróneamente el diagnóstico de infección aguda parvoviral.

Grupo y factor materno: 0 Rh negativo; prueba de Coombs directa negativa (anti-IgG C3d) con anticuerpos irregulares negativos. Se colocó inmunoglobulina anti-D Rhesus en la semana 28. Se hizo diagnóstico de hidropesía fetal no inmune.

El seguimiento ecográfico del examen morfológico y biometría fetal se resumen en la *Tabla 1*.

FIGURA 1. Antecedentes perinatales



A: Fenotipo del recién nacido a los 16 días de vida, se observa abdomen globuloso debido a ascitis.

B: Radiopacidad marcada en abdomen debido a ascitis.

C: Ecografía morfológica fetal de 22 semanas, se observa ascitis significativa.

Debido a colestasis biliar materna, nació a las 36 semanas. RNPT, que al examen físico presentó abdomen globuloso, hepatomegalia con buena adaptación cardiorrespiratoria (*Figura 1*). Grupo y factor sanguíneo del neonato: O Rh positivo; prueba de Coombs negativa.

Las pesquisas habituales para infecciones TORCH del recién nacido fueron negativas; el estudio de B19V resultó PCR positiva (con IgM negativa), confirmando diagnóstico de infección vertical. En la madre, resultaron ambas pruebas negativas. La *Figura 2* muestra la cinética de la infección en este caso, asumida a partir de los datos clínicos y laboratoriales.

Permaneció internado durante 17 días, sin requerimiento de oxígeno suplementario, con nutrición parenteral. No presentó miocarditis ni hepatitis/colestasis.

Los parámetros sanguíneos del RN se resumen en la *Figura 3*. Puede observarse la evolución de valores de hemoglobina, hematocrito, bilirrubina y enzimas hepáticas durante la internación. El RN cursó con hiperbilirrubinemia con un pico máximo al 4.^{to} día de vida y posterior disminución (con luminoterapia + fenobarbital). Los niveles de hemoglobina y hematocrito descendieron hasta los 17 días de vida (hematocrito 29 % y hemoglobina 9 g/dl). Enzimas hepáticas y función renal permanecieron en valores normales.

El perfil de coagulograma estuvo alterado, con tiempo de protrombina mínimo del 20 % y tiempo de tromboplastina parcial máximo de 46 segundos, no requirió tratamiento. No presentó trombocitopenias (recuento de plaquetas durante la internación: 194 000-369 000/ μ l de sangre). Tampoco hipoalbuminemia (3,1-3,5 g/dl).

La evaluación prealta (a los 17 días de vida) del fondo de ojo y ecografía cerebral fueron normales. La ecografía abdominal informó ausencia de líquido libre en la cavidad abdominal. Biopsia de placenta: placa amniocorial con edema, áreas hialinas y extravasación eritrocitaria.

DISCUSIÓN

Se reporta un caso de un recién nacido con antecedente de hidropesía fetal no inmune asociado a infección vertical por B19V. Las pruebas de laboratorio confirmatorias del diagnóstico se concretaron en el período posnatal. Si bien fue estudiado oportunamente para pesquisar el virus, la serología como único procedimiento laboratorial arrojó, en este caso,

un resultado falso negativo (no se investigó ADN viral por PCR).

Existen protocolos eficaces para un manejo adecuado de las infecciones intrauterinas. Algunos autores afirman que resulta contradictorio que no se incluya B19V en el cribado prenatal universal.^{8,10,11} Por lo general, solo la detección de anticuerpos en sangre materna se recomienda como investigación de primer nivel, pero en aquellas pacientes sintomáticas o con evidencias ecográficas de afectación fetal será necesario incluir una detección molecular del virus en la madre (PCR), como en muestras fetales, para acceder a un diagnóstico definitivo y guiar el manejo clínico.^{8,12} En este caso, consideramos que en la intervención de amniocentesis debería haberse realizado la detección de ADN viral, además del estudio serológico para B19V. Gallinella y col. en 2018, concluyen que, en el cribado o diagnóstico prenatal, confiar únicamente en el estado inmunológico materno conducirá a una subestimación de las infecciones activas en la madre y riesgo potencial para el feto.⁸

Nuestro caso presentó buena evolución al alta neonatal manifestando al nacer solo colección de líquido en abdomen (ascitis) y síntomas leves que resolvieron antes del mes de vida. Si bien se han descrito complicaciones en el neurodesarrollo en pacientes que recibieron transfusión intrauterina, Lassen J y col, en una cohorte de 113 228 niños, demostraron que la infección vertical por B19V durante el embarazo no se asoció a mayor morbilidad o mortalidad a largo plazo (infancia y niñez).¹³ La historia clínica materna es fundamental para el tratamiento intrauterino del feto, ya que puede dar una orientación al diagnóstico. En nuestro caso, el diagnóstico de isoimmunización materno-fetal a Rh fue descartado debido a los resultados de los estudios maternos previos al parto y la evolución benigna del cuadro neonatal sin tratamiento para esa condición.

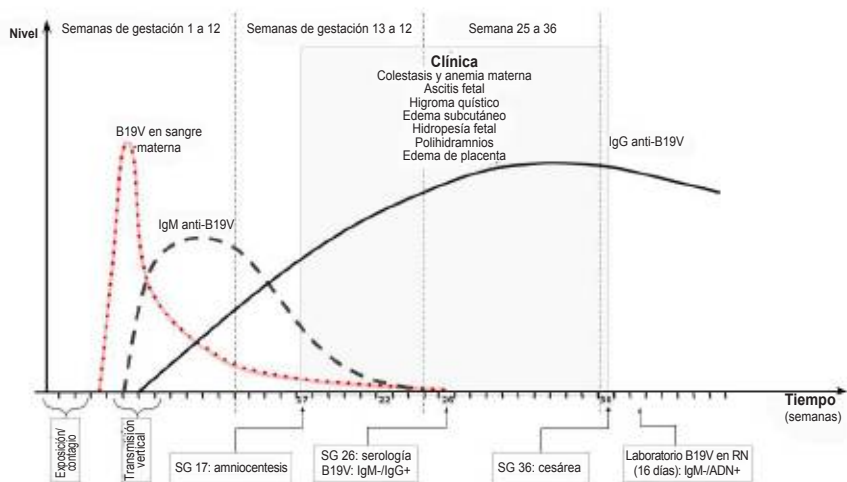
En cuanto a la presencia de anemia fetal, consideramos que el seguimiento ecográfico fue adecuado desde la semana 22, manteniendo mediciones en rango de normalidad en el pico de velocidad sistólica de la arteria cerebral media (ACM-VPS) entre 0,99 y 1,25 MoM. Delle Chiaie y col. encontraron que valores entre 1,29 y 1,5 MoM se correlacionan con anemia leve; y valores iguales o mayores a 1,5 MoM con anemia fetal moderada y/o grave.¹⁴ Podríamos deducir que la anemia fetal pudo anteceder a estos controles dado que, como mencionamos

TABLA 1. Principales hallazgos ecográficos durante la gestación

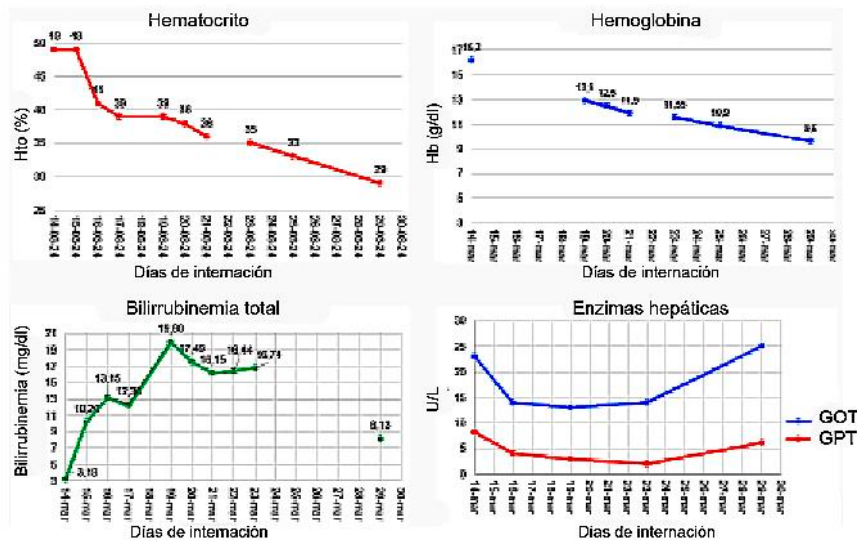
EG estimada por US	Examen morfológico fetal	Biometría fetal
17 semanas	Región occipital y cervical posterior, colección líquida con septo interno que mide 29 × 38 × 10 mm.	
22 semanas	Persiste higroma quístico en cuello asociado a ascitis fetal. Pliegue nuchal de 12 mm.	
27 semanas + 3 días	Pliegue nuchal aumentado y ascitis a nivel de abdomen fetal. Hidropesía fetal. PFE 1122 (P97). BVM 77 mm.	
29 semanas + 1 día	Pliegue nuchal aumentado + ascitis fetal + polihidramnios. Hidropesía fetal. PFE 1416 (P97). BVM 89 mm.	Art. umbilical IP: 0,92 (P21). Art. cerebral media IP: 1,56 (P9) PVS: 1,01 MoM. IP medio arterias uterinas: 0,87 (P56)
30 semanas	Pliegue nuchal aumentado + ascitis + polihidramnios leve: hidropesía fetal. PFE: 1553 (P97) BVM: 82 mm.	Art. umbilical IP: 0,91 (P24). Art. cerebral media IP: 2,13 (P58) PVS: 1,13 MoM. IP medio arterias uterinas: 1 (P81)
31 semanas + 5 días	Pliegue nuchal aumentado + ascitis + polihidramnios leve: hidropesía fetal. PFE 1908 (P97). BVM 89 mm.	Art. umbilical IP: 0,94 (P35). Art. cerebral media IP: 2,08 (P52) PVS: 1,06 MoM. IP medio arterias uterinas: 0,89 (P74)
33 semanas + 6 días	Pliegue nuchal aumentado + ascitis fetal significativa. Hígado 77 × 57 × 70 mm. PFE 2336 (P95) BVM: 93 mm.	Art. umbilical IP: 0,73 (P18). Art. cerebral media IP: 2,1 (P60) PVS: 0,99 MoM. IP medio arterias uterinas: 1,375 (P >99)
34 semanas + 1 día	Se observa edema subcutáneo a nivel del cráneo fetal y ascitis significativa. PFE: 2830 (P95). BVM: 56 mm.	Art. umbilical IP: 0,76 (P25). Art. cerebral media IP: 1,9 (P49) PVS: 1,13 MoM. IP medio arterias uterinas: 0,895 (P86)
36 semanas + 1 día	Hidropesía fetal (edema subcutáneo + ascitis). PFE: 3062 (P94). BVM: 54 mm.	Art. umbilical IP: 0,71 (P28). Art. cerebral media IP: 1,41 (P8) PVS: 1,25 MoM. IP medio arterias uterinas: 0,97 (P >95)

US: ultrasonido. BVM: bolsillo vertical máximo de líquido amniótico. PFE: peso fetal estimado. ACM-PVS: pico de velocidad sistólica de la arteria cerebral media.

FIGURA 2. Cinética de la infección materna y anticuerpos específicos. Se hipotetiza que el contagio se produjo en el primer trimestre de gestación



SG: semanas de gestación, B19V: parvovirus humano B19, RN: recién nacido.

FIGURA 3. Evolución de parámetros bioquímicos a lo largo de la internación en la unidad de terapia intensiva neonatal

- Prevalencia de anticuerpos antirrubéola y antiparvovirus B19 en embarazadas de la ciudad de Córdoba y en mujeres en edad fértil de la ciudad de Villa Mercedes, San Luis. *Rev Argent Microbiol.* 2007;39(1):47-50.
8. Gallinella G. The clinical use of parvovirus B19 assays: recent advances. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(9):821-32.
 9. Manaresi E, Gallinella G, Gentilomi G, Venturoli S, Zuffi E, Bonvicini F, et al. Humoral immune response to parvovirus B19 and serological diagnosis of B19 infection. *Clin Lab.* 2002;48(3-4):201-5.
 10. Poliquin V, Yudin MH, Murphy KE, Okun N. Antepartum Screening for Maternal Infection and Immune Status: Is it Time to Broaden Our Routine? *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(12):1118-21.
 11. Crane J, Mundle W, Boucoiran I, Maternal Fetal Medicine Committee. Parvovirus B19 Infection in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(12):1107-16.
 12. Bonvicini F, Manaresi E, Gallinella G, Gentilomi G, Musiani M, Zerbini M. Diagnosis of fetal parvovirus B19 infection: value of virological assays in fetal specimens. *BJOG.* 2009;116(6):813-7.
 13. Lassen J, Bager P, Wohlfahrt J, Böttiger B, Melbye M. Parvovirus B19 infection in pregnancy and subsequent morbidity and mortality in offspring. *Int J Epidemiol.* 2013;42(4):1070-6.
 14. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(3):232-6.
 15. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive Diagnosis by Doppler Ultrasonography of Fetal Anemia Due to Maternal Red-Cell Alloimmunization. *N Engl J Med.* 2000;342(1):9-14.



Human parvovirus B19 vertical infection and hydrops fetalis. A case report

Gabriel A. Boggio¹ , Laura Moreno¹ , Néstor Di Cuatro², María B. Colazo Salbetti³ , Mauro Pedranti³, Alicia González⁴ , Claudia Grandon⁴, Carlos Resino⁴, María P. Adamo³

ABSTRACT

Non-immune hydrops fetalis represents a diagnostic challenge in high-risk pregnant women. Vertical infection with human parvovirus B19 (B19V) is a possible cause. National guidelines propose maternal serologic screening (IgG/IgM), which may be insufficient in some situations. We report a case of vertical B19V infection with difficulties in prenatal diagnosis.

Preterm newborn, normal weight (2950 g), born to a 30-year-old mother with anemia and hydrops fetalis (week 17). Cardiac, chromosomal, isoimmunization-Rh, and usual infectious causes (TORCH) were ruled out. Maternal serology for B19V showed IgG+ and IgM-, and the diagnosis was dismissed. The newborn presented abdominal distension (ascites), anemia, and jaundice. Postnatal results confirmed the diagnosis with DNA+ for B19V. Discharge at 17 days with good evolution. The protocol for B19V screening in vertical infection needs to be revised by incorporating early molecular studies (PCR) from the early stages of gestation to optimize the diagnosis and treatment of patients with this congenital infection.

Keywords: *hydrops fetalis; human parvovirus B19; clinical laboratory techniques; case reports.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10420.eng>

To cite: Boggio GA, Moreno L, Di Cuatro N, Colazo Salbetti MB, Pedranti M, González A, et al. Human parvovirus B19 vertical infection and hydrops fetalis. A case report. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410420.

¹ Chair of Pediatrics, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina; ² Obstetrics Service, Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina; ³ Instituto de Virología Dr. J. M. Vanella, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina; ⁴ Neonatology Service, Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Correspondence to Gabriel A. Boggio: gboggio@unc.edu.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 4-30-2024

Accepted: 8-19-2024



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

Hydrops fetalis is characterized by abnormal fluid accumulation in the soft tissues and more than two of the serous cavities of the fetus.^{1,2} It represents a clinical and diagnostic challenge for the healthcare team. It has been classified into immune hydrops due to immunological incompatibility of maternal-fetal blood and non-immune hydrops. Non-immunologic causes include fetal congenital heart disease (23%), chromosomopathies (16%), thoracic anomalies (13%), multiple malformation syndromes (11%), feto-fetal transfusion (6%) and a group in which no diagnosis is reached, the so-called idiopathic (22%).^{3,4} Human parvovirus B19 (B19V) transmitted during pregnancy is included in the latter category.⁵⁻⁷

Antibodies are the hallmark of the adaptive immune response to the virus and a critical diagnostic parameter.⁸ In previously uninfected individuals, B19V-specific antibodies are produced soon after infection; IgM can be detected two weeks after exposure/contagion, and IgG within a more extended period.⁹

Numerous reports of symptomatic fetuses with vertical B19V infection exist; however, there is little evidence to characterize newborns with parvoviral infection. Knowing the clinical characteristics and evolution of newborns with acute B19V infection can provide data to increase the index of suspicion, provide clinical context about other TORCH congenital infections, and contribute to better newborn management and treatment. This paper aims to report a case of a newborn with vertical B19V infection with a

history of hydrops fetalis and difficulties in the interpretation of prenatal diagnosis.

CLINICAL CASE

Preterm newborn (PTNB) of 36 gestational weeks (GW), normal weight (2950 g), born to a mother of 30 years old, no previous comorbidities; 3 gestations, 1 para. Controlled pregnancy, in which fetal hygroma was detected at 17 GW, and amniocentesis was performed for karyotype, which was normal. The pregnant woman presented anemia since the first trimester of pregnancy and edema in the lower limbs; she did not have fever, rash, arthralgias, metabolic disorders (diabetes), or hypertension.

In the second trimester (22 GW), the first ultrasound signs of fetal ascites (*Figure 1*) and polyhydramnios were identified. The TORCH screening (including HIV and syphilis) was negative; the B19V test at 26 weeks was IgG positive, with negative IgM, and the diagnosis of acute parvoviral infection was erroneously dismissed.

Maternal group and factor: 0 Rh negative; negative direct Coombs test (anti-IgG C3d) with negative irregular antibodies. Anti-D Rhesus immunoglobulin was placed at 28 weeks. Diagnosis of non-immune hydrops fetalis was made.

The ultrasound follow-up of the morphological examination and fetal biometry are summarized in *Table 1*.

Due to maternal biliary cholestasis, he was born at 36 weeks. PTNB, who, on physical examination, presented a globular abdomen

FIGURE 1. Perinatal history



A: Phenotype of the newborn at 16 days of life, globular abdomen due to ascites.

B: Marked radiopacity in the abdomen due to ascites.

C: Fetal morphologic ultrasound at 22 weeks; significant ascites is observed.

and hepatomegaly with good cardiorespiratory adaptation (*Figure 1*). Neonatal blood group and blood factor: 0 Rh positive; Coombs test negative.

The usual tests for TORCH infection of the newborn were negative; the B19V study was PCR positive (with negative IgM), confirming the diagnosis of vertical infection. In the mother, both tests were negative. *Figure 2* shows the infection kinetics in this case, assumed from clinical and laboratory data.

He remained hospitalized for 17 days without requiring supplemental oxygen, with parenteral nutrition. He did not present myocarditis, hepatitis, or cholestasis.

Figure 3 summarizes the NB's blood parameters. The evolution of hemoglobin, hematocrit, bilirubin, and liver enzyme values can be observed during hospitalization. The NB presented with hyperbilirubinemia with a maximum peak on the fourth day of life and subsequent decrease (with phototherapy + phenobarbital). Hemoglobin and hematocrit levels decreased until 17 days of life (hematocrit 29% and hemoglobin 9 g/dL). Liver enzymes and renal function remained normal.

The coagulogram profile was altered, with a minimum prothrombin time of 20% and a maximum partial thromboplastin time of 46 seconds; he did not require treatment. He did not present thrombocytopenia (platelet count during hospitalization: 194 000-369 000/ μ L of blood) or hypoalbuminemia (3.1-3.5 g/dL).

The fundus and cerebral ultrasound pre-discharge evaluation (at 17 days of life) were normal. Abdominal ultrasound reported no free fluid in the abdominal cavity. Placental biopsy showed an amniochorial plaque with edema, hyaline areas, and erythrocyte extravasation.

DISCUSSION

We report a case of a newborn with a history of non-immune hydrops fetalis associated with vertical B19V infection. Laboratory tests confirming the diagnosis were performed in the postnatal period. Although he was studied promptly to detect the virus, serology, as the only laboratory procedure, yielded a false-negative result in this case (no DNA was investigated by PCR).

Effective protocols exist for the appropriate management of intrauterine infections. Some authors state that it is contradictory that B19V is not included in universal prenatal screening.^{8,10,11} In general, only the detection of antibodies

in maternal blood is recommended as a first-level investigation. However, in symptomatic patients or those with ultrasound evidence of fetal involvement, it will be necessary to include molecular detection of the virus in the mother (PCR), as in fetal samples, to access a definitive diagnosis and guide clinical management.^{8,12} In this case, the amniocentesis procedure should have included the detection of viral DNA in addition to the serological study for B19V. In 2018, Gallinella et al. concluded that, in prenatal screening or diagnosis, relying solely on maternal immune status will lead to an underestimation of active infections in the mother and potential risk to the fetus.⁸

Our case presented good evolution at neonatal discharge, manifesting only fluid collection in the abdomen (ascites) at birth and mild symptoms that resolved before one month of life. Although neurodevelopmental complications have been described in patients who received an intrauterine transfusion, Lassen J et al., in a cohort of 113 228 children, showed that vertical B19V infection during pregnancy was not associated with increased morbidity or mortality in the long term (infancy and childhood).¹³ Maternal clinical history is essential for treating B19V intrauterine of the fetus since it can give an orientation to the diagnosis. In our case, the diagnosis of maternal-fetal Rh isoimmunization was ruled out due to the results of the maternal studies before delivery and the benign evolution of the neonatal picture without treatment for this condition.

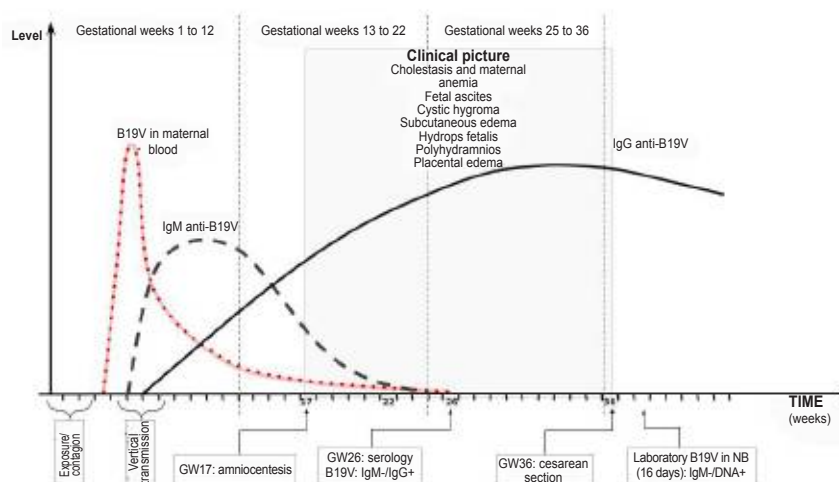
Regarding fetal anemia, we consider the ultrasound follow-up adequate from week 22, maintaining measurements in the normal range of the peak systolic velocity of the middle cerebral artery (PSV-MCA) between 0.99 and 1.25 multiple of the median (MoM). Delle Chiaie et al. found that values between 1.29 and 1.5 MoM correlated with mild anemia and values equal to or greater than 1.5 MoM with moderate and/or severe fetal anemia.¹⁴ We could deduce that fetal anemia may have preceded these controls given that, as we mentioned above, fetal anemia may have been present at the time of these controls.

Previously, our patient was studied only by laboratory interpretation of serology (without studying viral DNA). Mari et al. performed a multicenter study to evaluate the feasibility of PSV-MCA as the sole diagnostic method for fetal anemia in the context of initiating intrauterine transfusion therapy. They identified the optimal cut-off for PSV-MCA to identify moderate anemia

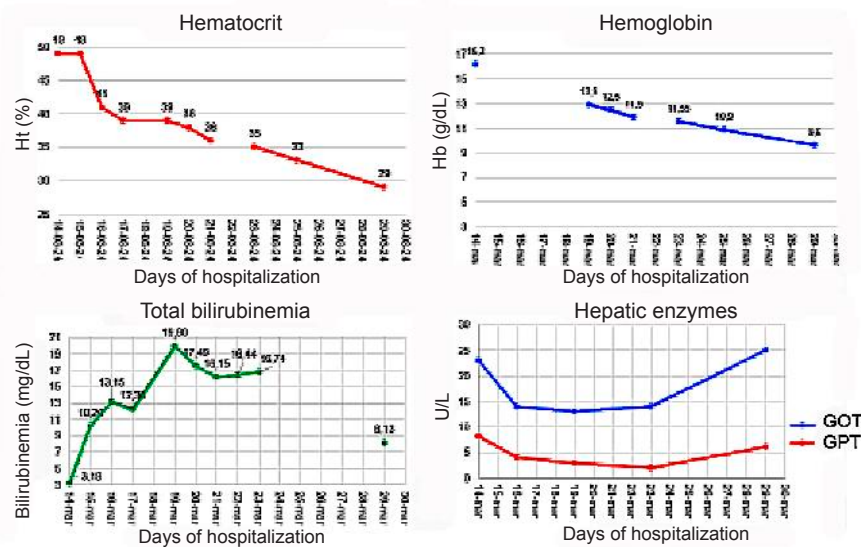
TABLE 1. Main ultrasound findings during gestation

GA estimated by US	Fetal morphological examination	Fetal biometry
17 weeks	The occipital and posterior cervical region, collection liquid with internal septum measuring 29 x 38 x 10 mm	
22 weeks	Persists cystic hygroma in the neck associated with fetal ascites. A nuchal fold of 12 mm.	
27 weeks + 1 day	Enlarged nuchal fold and ascites at the level of the fetal abdomen. <i>Hydrops fetalis</i> .	
29 weeks + 1 day	Increased nuchal fold + fetal ascites + polyhydramnios <i>Hydrops fetalis</i> . EFW 1416 (P97). MVP 89 mm.	Umbilical art. PI: 0.92 (P21). Middle cerebral art. PI: 1.56 (P9) PVS: 1.01 MoM. Uterine art. mean PI: 0.87 (P56).
30 weeks	30 weeks Increased nuchal fold + ascites + mild polyhydramnios. <i>Hydrops fetalis</i> . EFW: 1553 (P97). MVP: 82 mm.	Umbilical artery PI: 0.91 (P24). Middle cerebral art. PI: 2.13 (P58) PVS: 1.13 MoM. Uterine art. mean PI: 1 (P81).
31 weeks + 5 days	Enlarged nuchal fold + ascites + mild polyhydramnios. <i>Hydrops fetalis</i> . EFW 1908 (P97). MVP 89 mm.	Umbilical art. PI: 0.94 (P35). Middle cerebral art. mean PI: 2.08 (P52) PVS: 1.06 MoM. Mean PI uterine arteries: 0.89 (P74).
33 weeks + 6 days	Increased nuchal fold + significant fetal ascites. Liver 77 × 57 × 70 mm. EFW 2336 (P95). MVP: 93 mm.	Umbilical art. PI: 0.73 (P18). Middle cerebral art. mean PI: 2.1 (P60) PVS: 0.99 MoM. Mean PI uterine arteries: 1.375 (P >99).
34 weeks + 1 day	Subcutaneous edema at the level of the fetal skull and significant ascites. EFW: 2830 (P95). MVP: 56 mm.	Umbilical artery PI: 0.76 (P25). Middle cerebral art. mean PI: 1.9 (P49) PVS: 1,13 MoM. Mean PI uterine arteries: 0,895 (P86).
36 weeks + 1 day	<i>Hydrops fetalis</i> (subcutaneous edema + ascites). EFW: 3062 (P94). MVP: 54 mm.	Umbilical art. PI: 0.71 (P28). Middle cerebral art. mean PI: 1.41 (P8) PVS: 1.25 MoM. Mean PI uterine arteries: 0,97 (P>95).

EFW: estimated fetal weight, MoM: multiple of the median, MVP: maximum vertical pocket of amniotic fluid, PI: pulsatility index, PSV-MCA: middle cerebral artery peak systolic velocity, US: ultrasound.

FIGURE 2. Kinetics of maternal infection and specific antibodies. It is hypothesized that infection occurred in the first trimester of gestation

B19V: human parvovirus B19; GS: gestational weeks; NB: newborn.

FIGURE 3. Evolution of biochemical parameters during hospitalization in the neonatal intensive care unit

GOT: glutamic-oxaloacetic transaminase, GPT: glutamic-pyruvic transaminase.

as 1.50 MoM and severe anemia as 1.55 MoM, with a sensitivity of 100%, 12%, and 15%, respectively, of false positives.¹⁵ Our patient did not meet the criteria for intrauterine transfusion for PSV-MCA. However, with the history of hydrops fetalis and placental edema, we could suggest the presence of a “maternal mirror syndrome” that evolved mildly in both mother and fetus, where the measurement of PSV-MCA could be helpful to assess the need for intrauterine transfusion and strict monitoring of intrauterine resolution of hydrops (Livingston JC, 2007).

We report the case of a newborn with vertical B19V infection associated with non-immune hydrops fetalis. The newborn, a preterm infant, presented with abdominal distension (ascites), jaundice, and progressive anemia during the first 17 days of life, with good evolution at discharge. She required parenteral nutritional support and treatment for hyperbilirubinemia. The protocol for B19V screening in vertical infection needs to be revised.

Early incorporation of molecular studies (PCR) from the early stages of gestation optimizes the diagnosis and treatment of these patients. ■

Acknowledgment

To Dr. Jesica Aguilera, Obstetrics Service, Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología.

REFERENCES

- Rehan VK, Phibbs RH. Delivery room management. In: MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MMK, eds. *Avery's Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:662-98.
- Blanchette V, Dror Y, Chan A. Hematology. In: MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MMK, eds. *Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005:1169-234.
- Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Warsof SL. Antenatal classification of hydrops fetalis. *Obstet Gynecol*. 1992;79(2):256-9.
- Carlton DP, McGillivray BC, Schreiber MD. Nonimmune hydrops fetalis: a multidisciplinary approach. *Clin Perinatol*. 1989;16(4):839-51.
- Morey-Olivé M, Marín Córdoba C, Camba Longueira F, Rodó Rodríguez C, Arévalo Martínez S, Maíz N, et al. Neonatos con diagnóstico prenatal de hidrops fetal: experiencia durante 10 años en un centro de tercer nivel. *An Pediatr*. 2024;100(2):115-22.
- Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res*. 2017;109(5):311-23.
- Pedranti MS, Adamo MP, Macedo R, Zapata MT. Prevalencia de anticuerpos anti-rubéola y antiparvovirus B19 en embarazadas de la ciudad de Córdoba y en mujeres en edad fértil de la ciudad de Villa Mercedes, San Luis. *Rev Argent Microbiol*. 2007;39(1):47-50.
- Gallinella G. The clinical use of parvovirus B19 assays: recent advances. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18(9):821-32.
- Manaresi E, Gallinella G, Gentilomi G, Venturoli S, Zuffi E, Bonvicini F, et al. Humoral immune response to parvovirus B19 and serological diagnosis of B19 infection. *Clin Lab*. 2002;48(3-4):201-5.
- Poliquin V, Yudin MH, Murphy KE, Okun N. Antepartum

- Screening for Maternal Infection and Immune Status: Is it Time to Broaden Our Routine? *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(12):1118-21.
11. Crane J, Mundle W, Boucoiran I, Maternal Fetal Medicine Committee. Parvovirus B19 Infection in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(12):1107-16.
 12. Bonvicini F, Manaresi E, Gallinella G, Gentilomi G, Musiani M, Zerbini M. Diagnosis of fetal parvovirus B19 infection: value of virological assays in fetal specimens. *BJOG.* 2009;116(6):813-7.
 13. Lassen J, Bager P, Wohlfahrt J, Böttiger B, Melbye M. Parvovirus B19 infection in pregnancy and subsequent morbidity and mortality in offspring. *Int J Epidemiol.* 2013;42(4):1070-6.
 14. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(3):232-6.
 15. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive Diagnosis by Doppler Ultrasonography of Fetal Anemia Due to Maternal Red-Cell Alloimmunization. *N Engl J Med.* 2000;342(1):9-14.



Tromboembolismo pulmonar masivo en adolescente con infección por SARS-CoV-2

Verónica Chauriye Kuncar¹ , Cecilia Castillo Acevedo¹, Carlos Acuña Aguirre¹, Piaignacia Díaz Espejo¹

RESUMEN

La incidencia de eventos tromboembólicos es baja en pediatría; es importante la alta sospecha y algoritmos claros de manejo.

Presentamos una paciente de 12 años, con 2 semanas de disnea, ortopnea y edema de tobillos. Exámenes evidenciaron acidosis metabólica, hiperlactatemia, dímero D elevado y PCR SARS-CoV-2 positiva. Ecocardiograma con disfunción grave de ventrículo derecho e hipertensión pulmonar suprasistémica. Angio-TAC de tórax mostró extenso tromboembolismo pulmonar bilateral. Se inició terapia anticoagulante. Evolucionó con inestabilidad hemodinámica. Inició adrenalina, norepinefrina, milrinona y óxido nítrico. Primeras 24 horas de extrema gravedad. Se decidió realización de trombólisis sistémica con alteplasa, y evolucionó con progresión a la mejoría.

Los pilares de terapia en tromboembolismo pulmonar (TEP) masivo son la estabilización cardiorrespiratoria y la anticoagulación. En casos seleccionados como de alto riesgo, se utiliza terapia fibrinolítica. En esta paciente, se realizó terapia de perfusión sistémica con alteplasa, sin complicaciones de importancia en el procedimiento.

Palabras clave: SARS-CoV-2; embolia pulmonar; terapia trombolítica; insuficiencia multiorgánica.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10474>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10474.eng>

Cómo citar: Chauriye Kuncar V, Castillo Acevedo C, Acuña Aguirre C, Díaz Espejo P. Tromboembolismo pulmonar masivo en adolescente con infección por SARS-CoV-2. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202410474.

¹ Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile.

Correspondencia para Verónica Chauriye Kuncar: vero.chauriye@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 21-6-2024

Aceptado: 22-8-2024



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 enfermedad por coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) en pediatría puede presentar complicaciones cardiovasculares, como lesión miocárdica, arritmias y tromboembolismo venoso.

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es infradiagnosticado en pediatría, con alta morbilidad y mortalidad, por lo que requiere alto índice de sospecha.¹ Se estima una prevalencia en aumento, de 8,6 a 57 por 100 000 hospitalizados,¹ principalmente por aumento de pacientes con patologías graves y factores de riesgo, como la presencia de acceso vascular central, obesidad o el uso de suplementos hormonales.²

En la fisiopatología del TEP, juega un rol fundamental la triada de Virchow: lesión endotelial, estasis circulatoria e hipercoagulabilidad.² En SARS-CoV-2, se ha descrito un estado de hipercoagulabilidad. Reportes de casos en la ola delta de SARS-CoV-2 informan hasta un 1,7 % de incidencia de TEP en pacientes pediátricos.³

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 12 años, sin antecedentes mórbidos ni uso de fármacos, eutrófica (peso 54 kilos, talla 168 centímetros, índice de masa corporal 19,1 kg/m²), con cuadro de 2 semanas de decaimiento, disnea, ortopnea, tos seca y edema de tobillos. En servicio de urgencia, decaída, taquicárdica, con disnea de mínimos esfuerzos. Al examen físico, presentó llenado capilar lento, disminución de murmullo pulmonar basal izquierdo y hepatomegalia.

Exámenes evidenciaron acidosis metabólica, hiperlactatemia, leucocitosis, dímero D (DD) elevado y PCR SARS-CoV-2 positiva. Radiografía

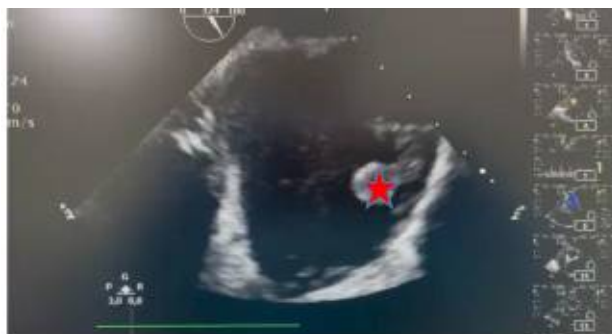
de tórax con derrame pleural bilateral y cardiomegalia. Ecografía abdominal con ascitis, hepatomegalia y derrame pericárdico.

Ingresó a cuidados intensivos (día 1), con los diagnósticos de neumonía viral sobreinfectada, insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar. Se brindó apoyo con ventilación no invasiva, furosemida y ceftriaxona, logrando estabilización inicial. El electrocardiograma mostró alteración de la repolarización inespecífica y bloqueo de rama derecha. Ecocardiograma transtorácico (*Figura 1*) resultó altamente sugerente de tromboembolismo pulmonar con disfunción grave de ventrículo derecho, dilatación de cavidades derechas, hipertensión pulmonar suprasistémica y dilatación de ramas pulmonares. Ecografía de extremidades inferiores sin trombosis venosa profunda. La angiografía por tomografía computada (angio-TAC) de tórax (*Figura 2*) mostró extenso tromboembolismo pulmonar bilateral, sobrecarga derecha, hipertensión pulmonar, trombo en pared de aurícula e infarto pulmonar basal derecho. Se inició terapia anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Al día 2 de hospitalización, se realizó ecocardiograma transesofágico bajo sedación, que confirmó los hallazgos. La paciente evolucionó con inestabilidad hemodinámica grave, *shock* cardiogénico y arritmias ventriculares. Fue conectada a ventilación mecánica, inició apoyo vasoactivo con adrenalina y norepinefrina en dosis altas, milrinona (0,75 ug/kg/min) y óxido nítrico 20 partes por millón (ppm). Evolucionó con extrema gravedad, con falla orgánica múltiple. Péptido natriurético cerebral (ProBNP) elevado.

Se decidió realización de trombólisis sistémica

FIGURA 1. Ecocardiograma transesofágico



Se evidencia gran dilatación auricular derecha, con trombo intracavitario (asterisco).

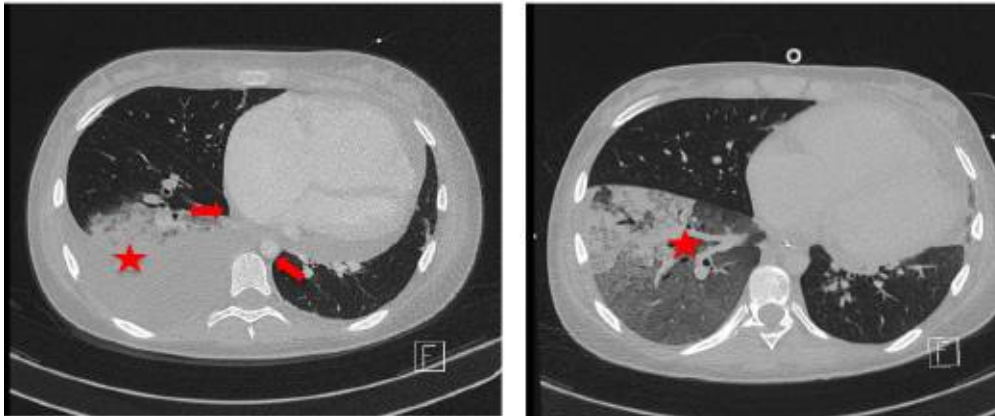
FIGURA 2. Evolución angiografía por tomografía computada de tórax

Imagen izquierda muestra extenso tromboembolismo bilateral de rama interlobar derecha, ramas segmentarias y subsegmentarias bilaterales (flechas) junto con derrame pleural derecho y área de infarto pulmonar (asterisco). Imagen derecha, evolución posterior a fibrinolisis, muestra zona de transformación hemorrágica (asterisco), sin imágenes sugerentes de trombos en ramas segmentarias ni subsegmentarias.

(día 6) con alteplasa 100 mg en 6 horas de infusión (0,25 mg/kg/h), junto con heparina en infusión continua (10 UI/kg/h). Se le realizó un control seriado con exámenes (hemograma, pruebas de coagulación, fibrinógeno, DD). DD posterior al procedimiento hasta 99 800 ng/mL, sugerente de trombólisis efectiva (*Tabla 1*). Presentó sangrado en sitios de inserción de accesos vasculares, sin otros efectos adversos. Al día 8 de hospitalización, se realizó un ecocardiograma, que evidenció una disfunción grave de cavidades derechas, hipertensión pulmonar, sin trombosis. Angio-TAC de control con disminución significativa de trombos visibles en ramas pulmonares, con hemorragia alveolar en la base derecha.

Inició sildenafil el día 8, con aumento de

dosis progresivas hasta 4,5 mg/kg/día. Se logró suspender los vasoactivos el día 10; el óxido nítrico, el día 14; la ventilación mecánica, el día 16, y la milrinona el día 25 de hospitalización. Inició carvedilol.

Evolucionó con progresión a la mejoría, anticoagulación con HBPM en rango terapéutico, miopatía del paciente crítico en resolución y paresia lingual izquierda parcial en rehabilitación, sin otro déficit neurológico. Se logró suspender oxigenoterapia y fue trasladada a sala básica al mes de su ingreso. El ecocardiograma de control (*Tabla 1*) al día 28 mostró dilatación de cavidades derechas moderada, con leve mejoría de función sistodiastólica de ventrículo derecho, sin disfunción de cavidades izquierdas ni imágenes de trombos. Recibió el alta el día 42

TABLA 1. Evolución de exámenes relevantes según días de hospitalización

Examen (valores de referencia)	Días de hospitalización					
	Día 1	Día 2	Día 6 (trombólisis)	Día 9	Día 28	Día 41 (previo al alta)
Troponina (hasta 0,04 ng/mL)	0,770	0,260	0,130	0,045		
DD (hasta 500 ng/mL)	18 730	16 800	99 800	3270		
ProBNP (hasta 112 pg/nL)		14 367	11 088	8949		
FE (entre 50-70 %)	72	39	40	39	55	58
FAC (sobre 30 %)	12	14	19	17		
TAPSE (>16 mm)	10	10	10	10	28	33
PA (< 0,5 puntaje Z)	+ 2,8				+ 2,74	+ 0,5

DD: dímero D, FE: fracción eyección, FAC: fracción acortamiento, TAPSE: tricuspíd annular plane systolic excursion, PA: diámetro arteria pulmonar.

y mantuvo controles ambulatorios con evolución satisfactoria.

DISCUSIÓN

Se presenta un caso de tromboembolismo pulmonar masivo de alto riesgo (*shock* cardiogénico, trombo intracavitario, hipertensión pulmonar suprasistémica, elevación de troponinas y proBNP), en contexto de infección por SARS-CoV-2, en paciente pediátrico, que recibió terapia satisfactoria con trombólisis sistémica.

La incidencia de eventos tromboembólicos es baja en pediatría;⁴ es importante para el diagnóstico oportuno la alta sospecha, junto con algoritmos claros de manejo y uso de pruebas auxiliares. La presentación en pediatría es principalmente con sintomatología inespecífica, como disnea, precordalgia; es inhabitual (el 15 % de los casos) la presentación como *shock* cardiogénico,¹ como en nuestra paciente. Se describe hasta un 9 % de mortalidad en población general,⁴ pero en casos de TEP de alto riesgo podría llegar hasta un 31,8 %, incluso un 64 % en caso de paro cardiorrespiratorio.⁵

Los pilares de terapia en TEP son la estabilización cardiorrespiratoria y la anticoagulación, con el objetivo de prevenir la propagación del trombo, recurrencia y embolización.⁴ En casos seleccionados como de alto riesgo (TEP masivo), se utiliza terapia fibrinolítica, evaluando riesgos versus beneficios. La terapia de reperfusión ha ido en aumento estos últimos años, pero aún no hay guías con recomendaciones fuertes ni estudios de alta calidad metodológica que orienten a pautas de administración en pediatría, siendo extrapolado principalmente de adultos.

La terapia de reperfusión se clasifica en trombólisis sistémica, trombólisis dirigida con catéter y trombectomía quirúrgica,⁵ sin estudios aleatorios que las comparen. La elección depende del tipo de paciente, la estabilidad hemodinámica, el riesgo de sangrado, la extensión del trombo y la experiencia local. La primera sería la terapia de elección en casos de TEP con compromiso hemodinámico,^{5,6} en pacientes sin contraindicaciones (sangrado activo, trombocitopenia menor a 100 000 o fibrinógeno menor a 100, trauma o cirugía reciente, hemorragia intracraneal, cortocircuitos derecha a izquierda, prematuridad extrema, paro cardiorrespiratorio o asfixia). Alteplasa es el fibrinolítico más usado, con literatura pediátrica extrapolada de reportes de casos y estudios

observacionales.⁷ Es un análogo sintético del activador tisular del plasminógeno (tPA) que se une a fibrina, y convierte el plasminógeno a plasmina, promoviendo la lisis del trombo al degradar el fibrinógeno. Tiene vida media corta (4 minutos) por presencia de inhibidores circulantes en plasma, con actividad fibrinolítica hasta 1 hora posterior a infusión.⁸ El uso óptimo se da en las primeras 48 horas de presentación, pero hay reportes de uso hasta 14 días después.⁹

Con respecto a su dosificación (extrapolada de adultos), son dos rangos de dosis propuestos: a) dosificación baja, 0,01-0,06mg/kg/h (máximo 2 mg/h) durante 24 a 96 horas; y b) dosificación alta: 0,1-0,6 mg/kg/h en 2-6 horas,¹⁰ que se podrían repetir en caso de falla inicial. Reportes de dicha terapia muestran similares tasas de efectividad y efectos adversos, salvo un estudio observacional retrospectivo que muestra más necesidad de reintervención en grupo de dosis baja (en pacientes con hemodinamia estable). Solo un estudio en pacientes adultos con TEP reporta menos riesgo de sangrado con dosis bajas, pero, en el análisis por subgrupos (TEP masivo), este efecto se pierde.¹¹

Metaanálisis en adultos (2787 pacientes) demuestran menor mortalidad con uso de alteplasa en comparación a anticoagulación sola (*odds ratio*, OR 0,59), que se pierde al análisis por subgrupos de pacientes con TEP de alto riesgo. Dicho metaanálisis muestra también mayores tasas de sangrado (OR 2,91) y hemorragia intracerebral (OR 3,18) con trombólisis en comparación a anticoagulación sola. Alteplasa es el trombolítico con menor riesgo de sangrado (OR 1,07) en comparación con tenecteplase.^{5,12}

En pediatría, hay reportes de casos retrospectivos (46 pacientes) con menor mortalidad (33 %) en uso de terapia con trombólisis por sobre anticoagulación sola (47 %) en TEP de alto riesgo,¹³ con incidencia del 1,5 % para hemorragia intracerebral y del 17 % para sangrado mayor.⁸ Revisiones en pediatría (estudios observacionales, 320 pacientes), muestran en el grupo de trombólisis una mortalidad del 3,6 %, una falla en resolución del 22,2 %, un 5,7 % de riesgo de sangrado importante y el 9,5 % de incidencia de síndrome posttrombótico en comparación al 0 %, 50 %, 0 % y 28,6 % con anticoagulación respectivamente.⁷

En conjunto con la terapia fibrinolítica, se preconiza uso concomitante de anticoagulación, sin claridad entre HBPM o heparina no fraccionada (HNF), siendo esta última la más

descrita, con dosis de 10 UI/kg/h.^{8,13,14}

Si bien no hay evidencia pediátrica de alta calidad, las guías en población adulta son claras y permiten extrapolar dosis y manejo. Consensos en pediatría indican trombólisis para casos de riesgo vital,¹⁵ por lo que siempre se debe considerar el riesgo de sangrado contra el beneficio de la reperfusión. Ante la ausencia de protocolos claros y estudios de alta calidad, cada unidad debe elaborar sus algoritmos de manejo. ■

REFERENCIAS

- Pelland-Marcotte MC, Tucker C, Klaassen A, Avila ML, Amid A, Amiri N, et al. Outcomes and risk factors of massive and submassive pulmonary embolism in children: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019;6(3):e144-53.
- Navanandan N, Stein J, Mistry RD. Pulmonary Embolism in Children. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35(2):143-51.
- Cohen CT, Riedl RA, Gowda ST, Sartain SE, Bashir DA. Pulmonary embolism in pediatric and adolescent patients with COVID-19 infection during the SARS-CoV-2 delta wave. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(8):e29721.
- Tarango C, Manco-Johnson MJ. Pediatric Thrombolysis: A practical Approach. *Front Pediatr*. 2017;5:260.
- Chopard R, Behr J, Vidoni C, Ecartot F, Meneveau N. An Update on the Management of Acute High-Risk Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. 2022;11(16):4807.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
- Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3292-316.
- Giglia TM, Witmer C, Procaccini DE, Byrnes JW. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Anticoagulation and Thrombolysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(3 Suppl 1):S77-88.
- Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review. *J Intensive Care*. 2018;6:16.
- Witmer C, Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood*. 2020;135(5):335-43.
- Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010;137(2):254-62.
- Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605-14.
- Ross C, Kumar R, Pelland-Marcotte MC, Mehta S, Kleinman ME, Thiagarajan RR, et al. Acute Management of High-Risk and Intermediate-Risk Pulmonary Embolism in Children: A Review. *Chest*. 2022;161(3):791-802.
- Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Muntean W, et al. Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2002;88(1):157-8.
- Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-801.



Massive pulmonary thromboembolism in an adolescent with SARS-CoV-2 infection

Verónica Chauriye Kuncar¹ , Cecilia Castillo Acevedo¹, Carlos Acuña Aguirre¹, Piaignacia Díaz Espejo¹

ABSTRACT

Thromboembolic events incidence is low in pediatrics; high suspicion and explicit management algorithms are essential.

We present a 12-year-old female patient with two weeks of dyspnea, orthopnea, and ankle edema. Tests showed metabolic acidosis, hyperlactatemia, elevated D-dimer, and positive SARS-CoV-2 CRP. The echocardiogram showed severe right ventricular dysfunction and supra-systemic pulmonary hypertension. Chest CT angiography showed extensive bilateral pulmonary thromboembolism. Anticoagulant therapy was started. She presented with hemodynamic instability. Adrenaline, norepinephrine, milrinone, and nitric oxide were started. The clinical picture was extremely severe in the first 24 hours. It was decided to perform systemic thrombolysis with alteplase, which led to an improvement.

Cardiorespiratory stabilization and anticoagulation are the mainstays of therapy in massive pulmonary thromboembolism. Fibrinolytic therapy is used in selected high-risk cases. In this patient, systemic reperfusion therapy with alteplase was performed with no significant complications.

Keywords: SARS-CoV-2; pulmonary embolism; thrombolytic therapy; multiorgan failure.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10474.eng>

To cite: Chauriye Kuncar V, Castillo Acevedo C, Acuña Aguirre C, Díaz Espejo P. Massive pulmonary thromboembolism in an adolescent with SARS-CoV-2 infection. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410474.

¹ Pediatric Critical Patient Unit, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile. '

Correspondence to Verónica Chauriye Kuncar: vero.chauriye@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-21-2024

Accepted: 8-22-2024



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

Coronavirus 2019 disease (COVID-19) in pediatrics can present with cardiovascular complications, such as myocardial injury, arrhythmias, and venous thromboembolism.

Pulmonary thromboembolism (PTE) is underdiagnosed in this population, with high morbidity and mortality, so it requires a high index of suspicion.¹ The prevalence is estimated to be increasing from 8.6 to 57 per 100 000 hospitalized,¹ mainly due to an increase in patients with severe pathologies and risk factors, such as the presence of central vascular access, obesity, or the use of hormone supplements.²

Virchow's triad plays a fundamental role in the PTE pathophysiology: endothelial injury, circulatory stasis, and hypercoagulability.² In SARS-CoV-2 infection, a hypercoagulable state has been described. Case reports in the SARS-CoV-2 delta wave inform up to 1.7% incidence of PTE in pediatric patients.³

CLINICAL CASE

Female patient, 12 years old, with no history of morbidity or drug use, eutrophic (weight: 54 kilograms, height: 168 centimeters, body mass index: 19.1 kg/m²), with two weeks of symptoms of weakening, dyspnea, orthopnea, dry cough, and ankle edema. At the emergency department, she presented with weakening, tachycardia, and dyspnea on minimal exertion. On physical examination, she presented slow capillary refill, decreased left basal pulmonary murmur, and hepatomegaly.

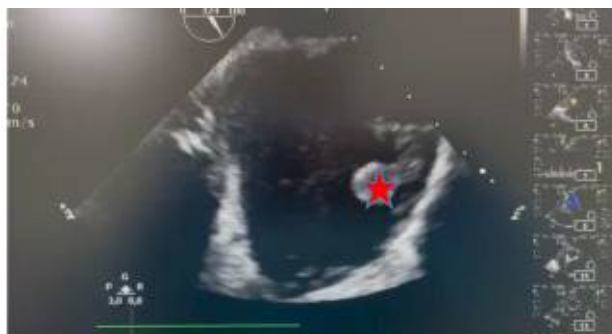
Tests showed metabolic acidosis, hyperlactatemia, leukocytosis, elevated D-dimer (DD), and positive SARS-CoV-2 CRP. The chest

radiography showed bilateral pleural effusion and cardiomegaly. An abdominal ultrasound revealed ascites, hepatomegaly, and pericardial effusion.

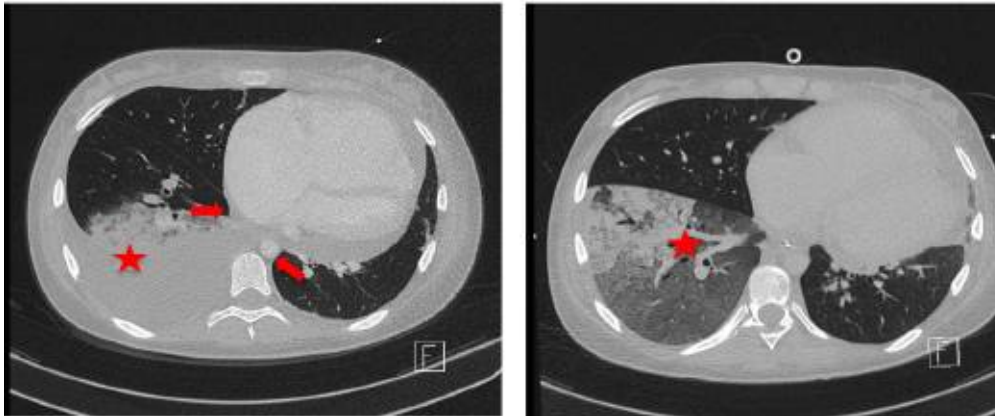
She was admitted to intensive care (day 1) with the diagnoses of superinfected viral pneumonia, congestive heart failure, and pulmonary edema. Support was provided with noninvasive ventilation, furosemide, and ceftriaxone, achieving initial stabilization. The electrocardiogram showed nonspecific repolarization alteration and right bundle branch block. The transthoracic echocardiogram (*Figure 1*) was highly suggestive of pulmonary thromboembolism with severe right ventricular dysfunction, dilatation of right chambers, supra systemic pulmonary hypertension, and dilatation of pulmonary branches. Lower extremity ultrasound showed no deep vein thrombosis. Computed tomography angiography (CT angiography) of the chest (*Figure 2*) showed extensive bilateral pulmonary thromboembolism, right overload, pulmonary hypertension, atrial wall thrombus, and right basal pulmonary infarction. Anticoagulation therapy with low molecular weight heparin (LMWH) was initiated.

On day 2 of hospitalization, a transesophageal echocardiogram was performed under sedation, which confirmed the findings. The patient evolved with severe hemodynamic instability, cardiogenic shock, and ventricular arrhythmias. She was connected to mechanical ventilation and started on vasoactive support with adrenaline and norepinephrine in high doses, milrinone (0.75 ug/kg/min), and nitric oxide 20 parts per million (ppm). She progressed with extreme severity, with multiple organ failure. The brain natriuretic

FIGURE 1. Transesophageal echocardiogram



Evidence of a significant right atrial dilatation, with intracavitary thrombus (asterisk).

FIGURE 2. Chest computed tomography angiography evolution

The left image shows extensive bilateral right interlobar branch thromboembolism, bilateral segmental and subsegmental branches (arrows), right pleural effusion, and pulmonary infarction area (asterisk). The right image, evolution after fibrinolysis, shows the hemorrhagic transformation zone (asterisk) without images suggesting thrombi in segmental or subsegmental branches.

peptide (pro-BNP) value was elevated.

It was decided to perform systemic thrombolysis (day 6) with alteplase 100 mg in a 6-hour infusion (0.25 mg/kg/h) and heparin in a continuous infusion (10 IU/kg/h). She underwent serial monitoring with examinations (hemogram, coagulation tests, fibrinogen, and DD). Post-procedure DD levels up to 99 800 ng/mL suggested effective thrombolysis (*Table 1*). She presented bleeding at vascular access insertion sites with no other adverse effects. On day 8 of hospitalization, an echocardiogram was performed, which showed severe right chamber dysfunction and pulmonary hypertension without thrombosis. Control CT angiography revealed a significant decrease of visible thrombi in pulmonary branches, with alveolar hemorrhage

in the right lung's base.

Sildenafil was initiated on day 8, with an increase of progressive doses up to 4.5 mg/kg/day. Vasoactive agents were discontinued on day 10; nitric oxide was discontinued on day 14; mechanical ventilation was discontinued on day 16, and milrinone was discontinued on the 25th day of hospitalization. Carvedilol was initiated.

She progressed towards improvement, anticoagulation with LMWH in the therapeutic range, critical patient myopathy in resolution, and partial left tongue paresis in rehabilitation, with no other neurological deficit. Oxygen therapy was suspended, and she was transferred to the general ward one month after admission. The control echocardiogram (*Table 1*) on day 28

TABLE 1. Evolution of relevant tests according to days of hospitalization

Examination (baseline values)	Days of hospitalization					
	Day 1	Day 2	Day 6 (thrombolysis)	Day 9	Day 28	Day 41 (before discharge)
Troponin (up to 0.04 ng/mL)	0.770	0.260	0.130	0.045		
DD (up to 500 ng/mL)	18 730	16 800	99 800	3270		
Pro-BNP (up to 112 pg/nL)		14 367	11 088	8949		
EF (between 50-70%)	72	39	40	39	55	58
SF (over 30%)	12	14	19	17		
TAPSE (>16 mm)	10	10	10	10	28	33
PA (<0.5 Z-score)	+ 2.8				+ 2.74	+ 0.5

DD: D-dimer, EF: ejection fraction, PA: pulmonary artery diameter, pro-BNP: brain natriuretic peptide, SF: shortening fraction, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion.

showed moderate right chamber dilatation and slightly improved right ventricular systolic and diastolic function, without left chamber dysfunction or images of thrombi. She was discharged on day 42 and maintained outpatient controls with satisfactory evolution.

DISCUSSION

We present a case of high-risk massive pulmonary thromboembolism (cardiogenic shock, intracavitary thrombus, supra-systemic pulmonary hypertension, elevated troponins, and pro-BNP) in the context of a SARS-CoV-2 infection in a pediatric patient who received satisfactory therapy with systemic thrombolysis.

Thromboembolic events incidence is low in pediatrics;⁴ high suspicion is essential for timely diagnosis, with explicit algorithms for management and use of ancillary tests. The presentation in pediatrics is mainly with nonspecific symptoms, such as dyspnea and prechordalgia; the presentation as cardiogenic shock, as in our patient, is unusual (15% of the cases).¹ A mortality rate of up to 9% is described in the general population.⁴ However, in cases of high-risk PTE, it could be as high as 31.8%, even 64% in case of cardiorespiratory arrest.⁵

The mainstays of therapy in PTE are cardiorespiratory stabilization and anticoagulation to prevent thrombus propagation, recurrence, and embolization.⁴ In selected high-risk cases (massive PTE), fibrinolytic therapy is used, evaluating risks versus benefits. Reperfusion therapy has been increasing in recent years. However, there are still no guidelines with strong recommendations or studies of high methodological quality to guide administration in pediatrics, and they are mainly extrapolated from adults.

Reperfusion therapy is classified into systemic thrombolysis, catheter-directed thrombolysis, and surgical thrombectomy,⁵ with no randomized studies comparing them. The choice depends on the type of patient, hemodynamic stability, bleeding risk, thrombus extension, and local experience. The former would be the therapy of choice in cases of PTE with hemodynamic compromise,^{5,6} in patients without contraindications (active bleeding, thrombocytopenia less than 100 000/mm³ or fibrinogen less than 100 mg/dL, recent trauma or surgery, intracranial hemorrhage, right-to-left shunts, extreme prematurity, cardiorespiratory arrest or asphyxia). Alteplase is the most used

fibrinolytic, with pediatric literature extrapolated from case reports and observational studies.⁷ It is a synthetic analog of tissue plasminogen activator (tPA) that binds to fibrin and converts plasminogen to plasmin, promoting thrombus lysis by degrading fibrinogen. It has a short half-life (4 minutes) due to circulating inhibitors in plasma, with fibrinolytic activity up to 1 hour after infusion.⁸ The optimal use is in the first 48 hours of presentation, but there are reports of use up to 14 days later.⁹

Regarding its dosage (extrapolated from adults), two dosage ranges are proposed: a) low dosage, 0.01-0.06 mg/kg/h (maximum of 2 mg/h) for 24 to 96 hours; and b) high dosage: 0.1-0.6 mg/kg/h in 2-6 hours,¹⁰ which could be repeated in case of initial failure. Reports of this therapy show similar effectiveness and adverse effects rates, except for a retrospective observational study that shows more need for reintervention in the low-dose group (in patients with stable hemodynamics). Only one study in adult patients with PTE reports less risk of bleeding with low doses, but in the analysis by subgroups (massive PTE), this effect is lost.¹¹

Meta-analysis in adults (2787 patients) shows lower mortality with alteplase compared to anticoagulation alone (odds ratio [OR]: 0.59), which is lost when analyzed by subgroups of patients with high-risk PTE. This meta-analysis also shows higher rates of bleeding (OR: 2.91) and intracerebral hemorrhage (OR: 3.18) with thrombolysis compared to anticoagulation alone. Alteplase is the thrombolytic with the lowest risk of bleeding (OR: 1.07) compared to tenecteplase.^{5,12}

In pediatrics, there are retrospective case reports (46 patients) with lower mortality (33%) in the use of thrombolysis therapy over anticoagulation alone (47%) in high-risk PTE,¹³ with an incidence of 1.5% for intracerebral hemorrhage and 17% for significant bleeding.⁸ Reviews in pediatrics (observational studies, 320 patients) show in the thrombolysis group a mortality of 3.6%, a failure to resolve of 22.2%, a 5.7% risk of significant bleeding, and a 9.5% incidence of post-thrombotic syndrome compared to 0%, 50%, 0% and 28.6% with anticoagulation, respectively.⁷

Concomitant use of anticoagulation with fibrinolytic therapy is recommended. There is no clarity between LMWH and unfractionated heparin (UFH), the latter being the most effective described, with doses of 10 IU/kg/h.^{8,13,14}

Although there is no high-quality pediatric

evidence, the guidelines for the adult population are clear and allow the extrapolation of doses and management. Consensus in pediatrics indicates thrombolysis for life-threatening cases,¹⁵ so the risk of bleeding should always be considered against the benefit of reperfusion. Each unit should develop its management algorithms without clear protocols and high-quality studies. ■

REFERENCES

- Pelland-Marcotte MC, Tucker C, Klaassen A, Avila ML, Amid A, Amiri N, et al. Outcomes and risk factors of massive and submassive pulmonary embolism in children: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019;6(3):e144-53.
- Navanandan N, Stein J, Mistry RD. Pulmonary Embolism in Children. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35(2):143-51.
- Cohen CT, Riedl RA, Gowda ST, Sartain SE, Bashir DA. Pulmonary embolism in pediatric and adolescent patients with COVID-19 infection during the SARS-CoV-2 delta wave. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(8):e29721.
- Tarango C, Manco-Johnson MJ. Pediatric Thrombolysis: A practical Approach. *Front Pediatr*. 2017;5:260.
- Chopard R, Behr J, Vidoni C, Ecarnot F, Meneveau N. An Update on the Management of Acute High-Risk Pulmonary Embolism. *J Clin Med*. 2022;11(16):4807.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
- Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T, et al. American Society of Hematology 2018. Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3292-316.
- Giglia TM, Witmer C, Procaccini DE, Byrnes JW. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Anticoagulation and Thrombolysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(3 Suppl.1):S77-88.
- Yamamoto T. Management of patients with high-risk pulmonary embolism: a narrative review. *J Intensive Care*. 2018;6:16.
- Witmer C, Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood*. 2020;135(5):335-43.
- Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010;137(2):254-62.
- Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605-14.
- Ross C, Kumar R, Pelland-Marcotte MC, Mehta S, Kleinman ME, Thiagarajan RR, et al. Acute Management of High-Risk and Intermediate-Risk Pulmonary Embolism in Children: A Review. *Chest*. 2022;161(3):791-802.
- Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Muntean W, et al. Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2002;88(1):157-8.
- Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-801.



Tratamiento mínimamente invasivo del síndrome de cascanueces en una niña

Ramiro M. Pellicciari¹ , Juan P. Pérez Rossini¹ , Andrés Kogan¹, Agustina García Posleman¹, Carlos J. Vázquez¹

RESUMEN

El síndrome de cascanueces es una anomalía vascular que consiste en la compresión externa de la vena renal izquierda por la arteria mesentérica superior y la arteria aorta. Se puede manifestar como dolor abdominal o pélvico recurrente, dolor en flancos, hematuria macro o microscópica, várices gonadales, o asintomático.

Presentamos una paciente de sexo femenino de 10 años de edad, con dolor crónico progresivo de más de dos años de evolución en flanco izquierdo e irradiado a la zona pélvica. Se realizó diagnóstico de síndrome de cascanueces y se decidió la resolución quirúrgica realizando transposición de la vena ovárica izquierda a la vena ilíaca izquierda. La paciente persiste asintomática al año de seguimiento.

En pacientes seleccionados, la descongestión venosa de la vena renal izquierda hacia la vena cava inferior, utilizando la vena ovárica, es una posibilidad terapéutica de baja complejidad y con baja incidencia de complicaciones.

Palabras clave: síndrome de cascanueces renal; dolor abdominal; hematuria.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10424>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10424.eng>

Cómo citar: Pellicciari RM, Pérez Rossini JP, Kogan A, García Posleman A, Vázquez CJ. Tratamiento mínimamente invasivo del síndrome de cascanueces en una niña. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202410424.

¹ Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil de Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Ramiro M. Pellicciari: ramiopellicciari@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 3-5-2024

Aceptado: 26-8-2024



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 síndrome de cascanueces (SC) es la compresión externa de la vena renal izquierda (VRI) por la arteria mesentérica superior (AMS) y la arteria aorta, que genera congestión venosa en el riñón izquierdo y produce drenaje venoso alternativo hacia el suelo pélvico a través de la vena ovárica.¹ Este síndrome se encuentra dentro de los diagnósticos diferenciales de dolor crónico abdominal, especialmente en mujeres. El tratamiento depende de la gravedad de los síntomas. Numerosas técnicas se han descrito, como reimplante de la vena renal,² pexia del riñón, plástica de vena renal, autotransplante renal, transposición mesoaórtica, *stent* endovascular³ y extravascular. Muchas de estas técnicas quirúrgicas tienen limitaciones y pueden traer complicaciones graves.⁴

En este caso, presentamos la resolución quirúrgica del SC en una paciente pediátrica, aplicando una técnica mínimamente invasiva, aplicable a pacientes pediátricos, con baja incidencia de complicaciones y estadía hospitalaria corta en el posoperatorio.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 10 años de edad, que como antecedente presentó una resección de una membrana duodenal a los 2 días de vida y permaneció internada 17 días para recuperación nutricional. Se presentó con dolor abdominal de más de dos años de evolución, progresivo, localizado en flanco izquierdo, irradiado a zona pélvica, a menudo

invalidante y que no mejoraba con analgésicos comunes. Al examen físico, presentaba el abdomen plano, blando y no doloroso a la palpación.

Se realizó radiografía de abdomen y ecografía abdominal sin imágenes patológicas, laboratorios de sangre y orina sin particularidades. Se realizó angiотомografía que informó la reducción del ángulo aortomesentérico (17°) que comprimía la VRI con presencia de várices de las venas útero-ováricas (*Figura 1*). Ecografía Doppler renal mostró aumento de velocidad de flujo sanguíneo en vena renal izquierda, con disminución del calibre a nivel de compás aortomesentérico (3,1 mm) para un calibre a nivel hiliar de 6 mm. Se le solicitó centellograma renal, que evidenció función conservada de ambos riñones (*Figura 2*).

Junto con el equipo de Nefrología, Cirugía General y Cirugía Cardiovascular Infantil, se decidió la resolución quirúrgica. Se realizó cateterismo diagnóstico, que evidenció la estrechez de la VRI con una diferencia de presión con la vena cava inferior de más de 3 mmHg y dilatación de vena ovárica con incompetencia valvular (*Figura 3*). Se midió el diámetro de la vena ovárica a la altura del cruce con la vena ilíaca externa de 4,5 mm. Por el grado de estrechez de la VRI, se descartó la colocación de *stent* endovascular.

Técnica quirúrgica

Se realizó un abordaje combinado, donde se ingresó a cavidad por vía umbilical con técnica abierta, se realizó neumoperitoneo y se colocaron

FIGURA 1. Angiotomografía de abdomen con reconstrucción

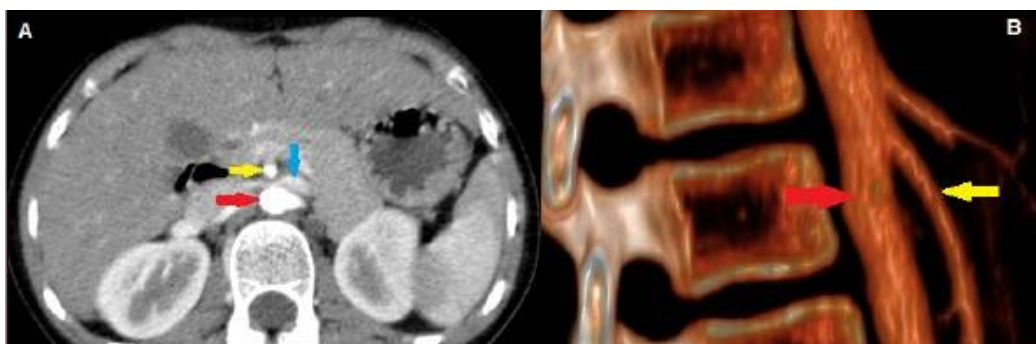


Figura A, corte coronal donde se observa compresión externa de la vena renal izquierda (flecha azul) por la arteria aorta (flecha roja) y la arteria mesentérica superior (flecha amarilla).

Figura B, reconstrucción 3D del ángulo aortomesentérico, formado por la arteria aorta (flecha roja) y la arteria mesentérica superior (flecha amarilla).

FIGURA 2. Centellograma renal con captación normal

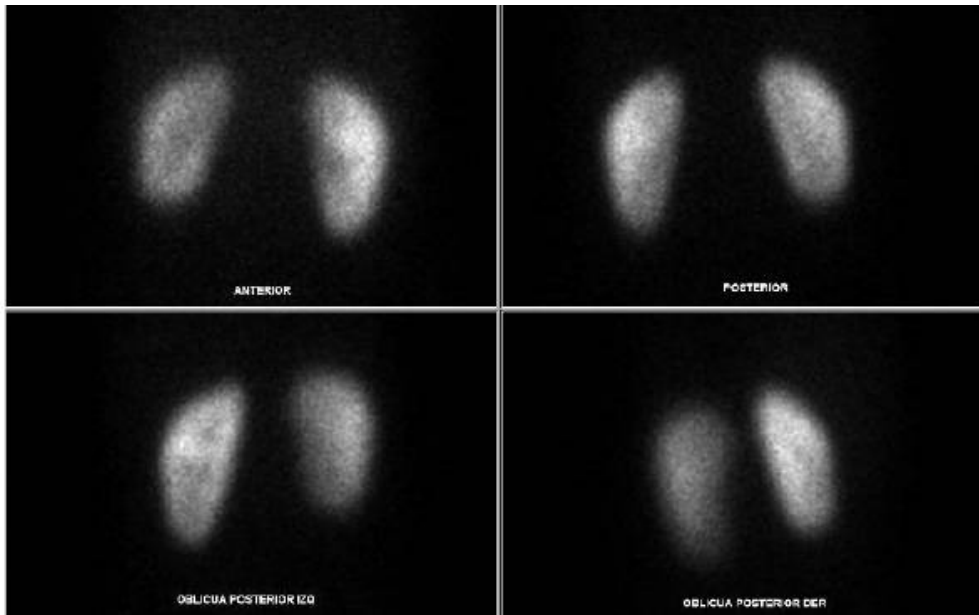


FIGURA 3. Cateterismo diagnóstico

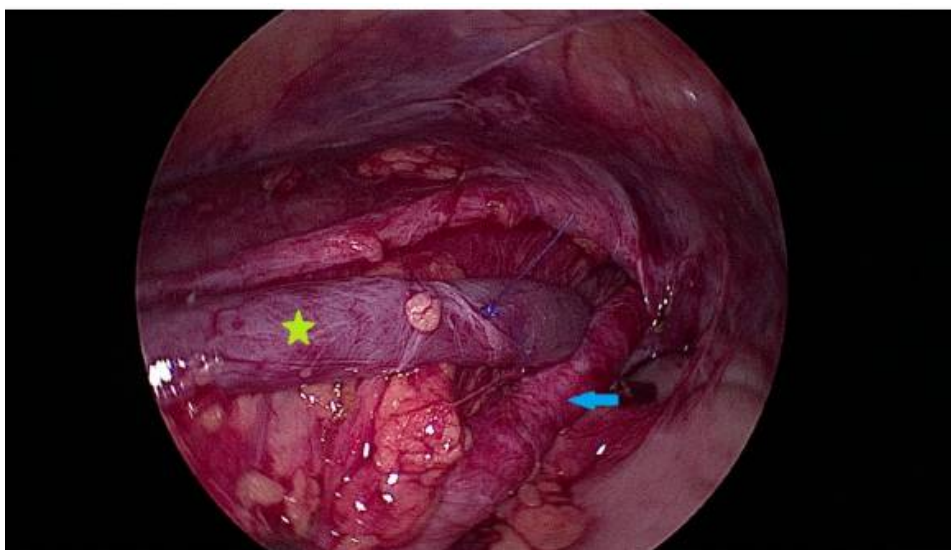


Se evidencia la vena ovárica (estrella verde) cruzada sobre la vena iliaca interna (flecha azul). El círculo azul muestra la zona donde se realiza la anastomosis terminolateral.

los puertos en fosa iliaca derecha y flanco izquierdo de 5 mm. Se observó vena gonadal izquierda ingurgitada, se realizó una incisión en

el peritoneo y se realizó disección delicada de esta hasta individualizarla. Se la dejó reparada con *vessel loops*. Posteriormente, se realizó

FIGURA 4. Imagen quirúrgica laparoscópica



Se evidencia la anastomosis terminolateral de la vena gonadal (estrella verde) con la vena iliaca externa (flecha azul).

incisión transversa infraumbilical en fosa ilíaca izquierda de 4 cm para la exposición quirúrgica de la vena gonadal distal y vena ilíaca. Con la vena ovárica completamente liberada, se ligó y seccionó el cabo proximal de la vena gonadal, y se colocó *clamp* en cabo distal, se pinzó la vena ilíaca externa a la altura de la intersección con la vena gonadal y se procedió a realizar anastomosis terminolateral del cabo distal de la vena ovárica con la vena ilíaca. Se liberaron *clamps*, se realizó hemostasia y se cerró por planos de manera habitual (Figura 4). Se realizó laparoscopia exploradora para constatar la correcta hemostasia.

La paciente egresó del quirófano extubada, en adecuado estado hemodinámico. Se recuperó sin complicaciones y permaneció internada 2 días. Se indicó antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico durante 6 meses.

La paciente persiste asintomática al año de seguimiento. Ecografía Doppler muestra flujo adecuado retrógrado por vena gonadal, sin signos de trombosis.

DISCUSIÓN

La compresión de la VRI entre la arteria aorta y la AMS está siendo cada vez más reconocida como diagnóstico diferencial en mujeres con dolor pélvico y en flanco izquierdo. Inicialmente, la estasis venosa en la VRI genera dolor en el flanco izquierdo y micro o macrohematuria. Con el correr del tiempo, se genera dilatación de la

vena ovárica izquierda, lo cual causa insuficiencia valvular y reflujo hacia la pelvis, y produce el dolor pélvico.

Las indicaciones quirúrgicas para el SC son las siguientes: 1) falta de mejoría de los síntomas dos años luego del tratamiento médico; 2) complicaciones, como el dolor de espalda, mareos, debilidad, y varicoceles evidentes; y 3) ~signos de daño renal, entre otras.⁵

El procedimiento realizado más frecuente en el SC es el reimplante de la VRI en una localización más abajo de la vena cava inferior,¹ que puede ser realizado por un abordaje transperitoneal o por vía laparoscópica. Estos abordajes tienen múltiples desventajas, especialmente la limitación que genera el largo de la VRI para poder reimplantarla (generando estenosis de esta). Además, debido a que el abordaje debe ser realizado por la línea media abdominal, existen las complicaciones estéticas inherentes a la incisión, que deja una cicatriz significativa, teniendo en cuenta la mayor incidencia de esta enfermedad en mujeres jóvenes.

El abordaje endovascular está descripto para el tratamiento del SC, con excelentes resultados, pero en pacientes de mayor edad.³ La mayor limitación de este tipo de procedimientos de colocación de *stent* dentro de la VRI es el tamaño de *stent* utilizado y la presión extrínseca que debe tolerar. El tiempo de seguimiento de este abordaje es limitado, por lo que no se conocen las consecuencias a largo plazo, teniendo en cuenta

la sobrevida de 70 u 80 años de estos pacientes.

Este procedimiento que realizamos difiere en que es una técnica relativamente simple, estética, no presenta riesgo de eventraciones o complicaciones obstétricas en el futuro y no agota otras posibilidades de resolución.⁶ Debido a que el flujo sanguíneo venoso en el SC se dirige retrógradamente hacia la vena gonadal, esta se encuentra dilatada y con insuficiencia valvular, por lo que no hay modificaciones en la dirección del flujo luego del procedimiento. La proximidad de la vena gonadal con la vena ilíaca externa sugiere que este procedimiento podría ser realizado por cirugía robótica mínimamente invasiva.

Esta técnica no reviste gran complejidad cuando ya hay ingurgitación de la vena gonadal con reflujo, por lo que es importante la realización de una venografía para evaluar el tamaño de esta y la presencia de insuficiencia valvular.^{7,8} El abordaje laparoscópico permite disecar por completo la vena gonadal y evitar que queden angulaciones luego de la anastomosis con la vena ilíaca. Asimismo, nos permitió limitar el tamaño de la incisión.

En pacientes seleccionados, la descongestión venosa de la VRI hacia la vena cava inferior, utilizando la vena ovárica, es reproducible y con baja incidencia de complicaciones. Esta técnica evita cirugías abdominales grandes y la colocación de materiales intravasculares. ■

REFERENCIAS

1. Kurklinsky AK, Rooke TW. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. *Mayo Clinic Proc.* 2010;85(6):552-9.
2. Reed NR, Kalra M, Bower TC, Vrtiska TJ, Ricota JJ 2nd, Gloviczki P. Left renal vein transposition for nutcracker syndrome. *J Vasc Surg.* 2009;49(2):386-93.
3. Chen S, Zhang H, Shi H, Tian L, Jin W, Li M. Endovascular stenting for treatment of Nutcracker syndrome: report of 61 cases with long-term followup. *J Urol.* 2011;186(2):570-5.
4. De Macedo GL, Dos Santos MA, Sarris AB, Gomes RZ. Diagnóstico e tratamento da síndrome de quebra-nozes (nutcracker): revisão dos últimos 10 anos. *J Vasc Bras.* 2018;17(3):220-8.
5. Cakir B, Arinsoy T, Sindel S, Bali M, Akcali Z, Uluoglu O. A case of renal vein thrombosis with posterior nut cracker syndrome. *Nephron.* 1995;69(4):476-7.
6. Debucquois A, du Mont LS, Bertho W, Kaladji A, Hartung O, Rinckenbach S. Current results of left gonadal vein transposition to treat nutcracker syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(6):1504-9.
7. White JV, Ryjewski C, Messersmith RN, Sbrana F, Schwartz LB. Left ovarian to left external iliac vein transposition for the treatment of nutcracker syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016;4(1):114-8.
8. Amaral J, Honjo O, Hannick JH, Rickard M, Lorenzo AJ. In Situ Gonadal Vein Valvulotomy and Side-to-side Gonado-iliac Bypass for the Management of Nutcracker Syndrome in an Adolescent with a Solitary Kidney and Absence of Pelvic Congestion. *Urology.* 2019;126:200-3.



Minimally invasive treatment of nutcracker syndrome in a young girl

Ramiro M. Pellicciari¹ , Juan P. Pérez Rossini¹ , Andrés Kogan¹, Agustina García Posleman¹, Carlos J. Vázquez¹

ABSTRACT

Nutcracker syndrome is a vascular anomaly consisting of external compression of the left renal vein by the superior mesenteric artery and the aorta artery. It may manifest with recurrent abdominal or pelvic pain, flank pain, macro- or microscopic hematuria, gonadal varices, or asymptomatic.

We present a 10-year-old female patient with chronic progressive pain of more than two years of evolution in the left flank and radiating to the pelvic area. A diagnosis of nutcracker syndrome was made. The surgical resolution consisted in the transposition of the left ovarian vein to the left iliac vein. The patient remains asymptomatic at one year of follow-up.

In selected patients, venous decongestion of the left renal vein to the inferior vena cava using the ovarian vein is a low-complexity therapeutic possibility with a low incidence of complications.

Keywords: renal nutcracker syndrome; abdominal pain; hematuria.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10424.eng>

To cite: Pellicciari RM, Pérez Rossini JP, Kogan A, García Posleman A, Vázquez CJ. Minimally invasive treatment of nutcracker syndrome in a young girl. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410424.

¹ Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil de Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Ramiro M. Pellicciari: ramiopellicciari@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-3-2024

Accepted: 8-26-2024



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

Nutcracker syndrome (NS) is the external compression of the left renal vein (LRV) by the superior mesenteric artery (SMA) and the aorta artery, which causes venous congestion in the left kidney and alternative venous drainage to the pelvic floor through the ovarian vein.¹ This syndrome is one of the differential diagnoses of chronic abdominal pain, especially in women. Treatment depends on the severity of symptoms. Numerous techniques have been described, such as renal vein reimplantation,² nephropexy, renal vein plasty, renal autotransplantation, meso-aortic transposition, endovascular stenting,³ and extravascular stenting. Many of these surgical techniques have limitations and can lead to severe complications.⁴

In this case, we present the surgical resolution of NC in a pediatric patient, applying a minimally invasive technique to pediatric patients with a low incidence of complications and a short postoperative hospital stay.

CLINICAL CASE

We present a 10-year-old female patient with a history of duodenal membrane resection at the age of 2 days old and who remained hospitalized for 17 days for nutritional recovery. She presented with abdominal pain of more than two years of evolution, progressive, localized in the left flank, radiating to the pelvic area, often disabling, and that did not improve with standard analgesics. On physical examination, the abdomen was flat, soft, and not painful on palpation.

Abdominal radiography and abdominal ultrasound were performed without pathological images, and blood and urine laboratories were performed without particularities. Angiotomography showed a reduction of the aortomesenteric angle (17°), compressing the LRV with the presence of varicose veins of the utero-ovarian veins (*Figure 1*). Renal Doppler ultrasound showed increased blood flow velocity in the left renal vein, with decreased caliber at the level of the aortomesenteric compass (3.1 mm) for a hilar caliber of 6 mm. Renal scintigraphy was requested, showing both kidneys' preserved function (*Figure 2*).

The surgical resolution was decided with the Nephrology, General Surgery, and Pediatric Cardiovascular Surgery teams. Diagnostic catheterization was performed, which showed narrowing of the LRV with a pressure difference with the inferior vena cava of more than 3 mmHg and dilatation of the ovarian vein with valvular incompetence (*Figure 3*). The diameter of the ovarian vein was measured at the junction level with the external iliac vein of 4.5 mm. Due to the degree of narrowing of the LVR, endovascular stenting was ruled out.

Surgical technique

A combined approach was performed. The cavity was entered through the umbilical approach with an open technique, pneumoperitoneum was performed, and ports of 5 mm were placed in the right iliac fossa and left flank. An incision was made in the peritoneum, and a delicate

FIGURE 1. Angiotomography of the abdomen with reconstruction

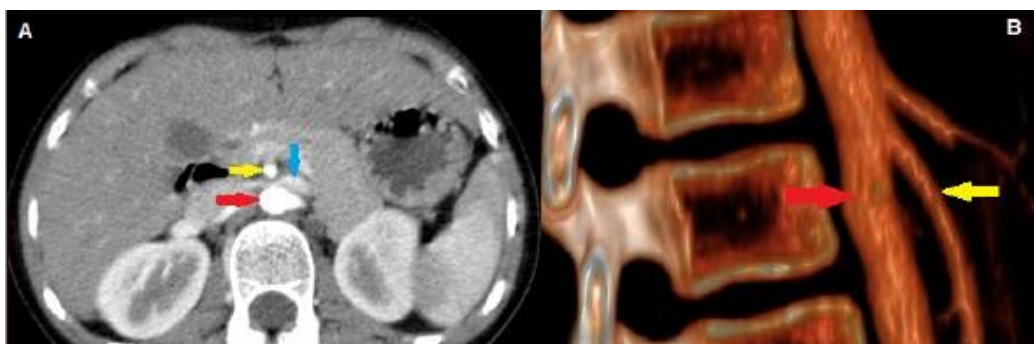
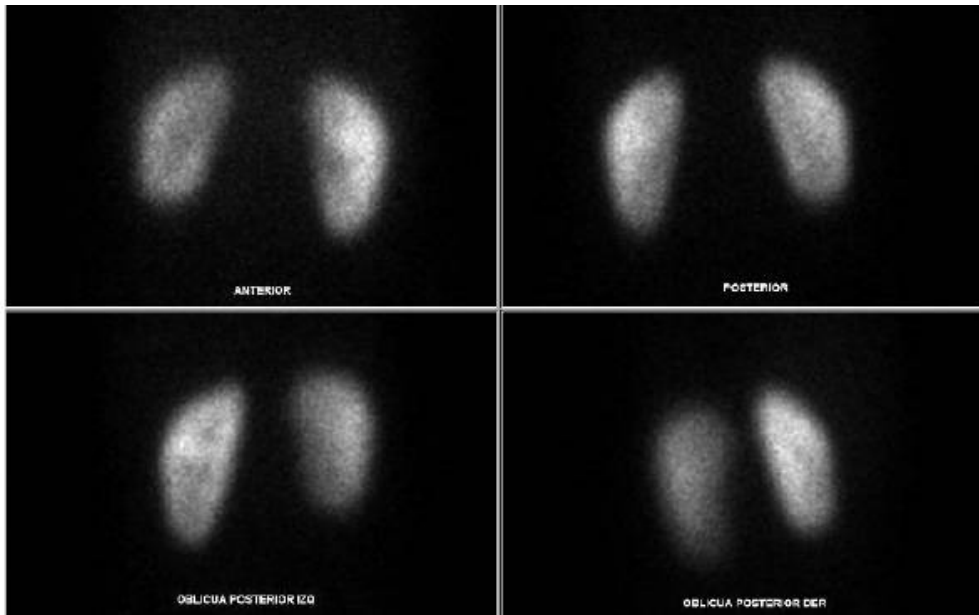


Figure A, coronal section showing external compression of the left renal vein (blue arrow) by the aorta (red arrow) and the superior mesenteric artery (yellow arrow).

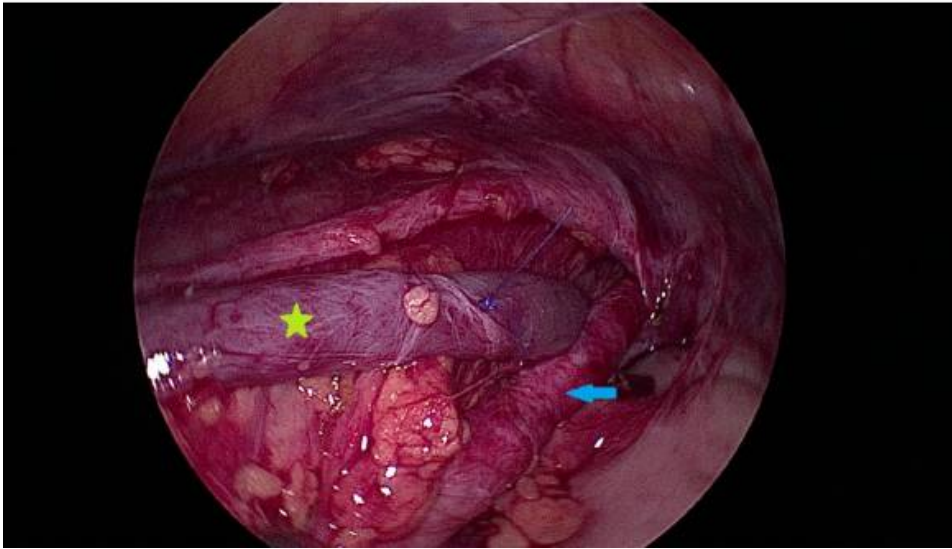
Figure B, 3D reconstruction of the aortomesenteric angle, formed by the aorta artery (red arrow) and the superior mesenteric artery (yellow arrow).

FIGURE 2. Renal scintigraphy with normal uptake**FIGURE 3. Diagnostic catheterization**

The ovarian vein (green star) is shown crossed over the internal iliac vein (blue arrow). The blue circle shows the area where the terminolateral anastomosis is performed.

dissection of this vein was performed until it was individualized. It was left repaired with vessel loops. Subsequently, a transverse infra

umbilical incision in the left iliac fossa of 4 cm was performed for surgical exposure of the distal gonadal vein and iliac vein. With the ovarian vein

FIGURE 4. Laparoscopic surgical imaging

Terminolateral anastomosis of the gonadal vein (green star) with the external iliac vein (blue arrow)..

completely freed, the proximal end of the gonadal vein was ligated and sectioned, and a clamp was placed on the distal end; the external iliac vein was clamped at the intersection with the gonadal vein, and terminolateral anastomosis of the distal end of the ovarian vein with the iliac vein was performed. Clamps were released, hemostasis was performed and closed as usual (*Figure 4*). Exploratory laparoscopy was performed to verify correct hemostasis.

The patient left the operating room extubated and in good hemodynamic condition. She recovered without complications and remained hospitalized for two days. Antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid was indicated for six months.

At one year of follow-up, the patient remains asymptomatic. Doppler ultrasound shows adequate retrograde flow through the gonadal vein, with no signs of thrombosis.

DISCUSSION

Compression of the LRV between the aorta and the MSA is increasingly recognized as a differential diagnosis in women with pelvic and left flank pain. Initially, venous stasis in the LRV generates left flank pain and micro- or macrohematuria. As time goes by, dilatation of the left ovarian vein causes valvular insufficiency and reflux into the pelvis, producing pelvic pain.

Surgical indications for NS are as follows: 1) lack of improvement of symptoms two years after medical treatment; 2) complications, such

as back pain, dizziness, weakness, and obvious varicoceles; and 3) signs of kidney damage, among others.⁵

The most common procedure performed in NS is the reimplantation of the LRV in a location below the inferior vena cava,¹ which can be performed by a transperitoneal or a laparoscopic approach. These approaches have multiple disadvantages, particularly the limitation generated by the length of the LRV to reimplant it (with stenosis of this vessel). In addition, since the approach must be made through the abdominal midline, there are aesthetic complications inherent to the incision, which leaves a significant scar, considering the higher incidence of this disease in young women.

The endovascular approach has been described for treating NS, with excellent results, but in older patients.³ The major limitation of this type of stenting procedure within the LRV is the size of the stent used and the extrinsic pressure it must tolerate. The follow-up time of this approach is limited, so the long-term consequences are unknown, considering the patients' 70- to 80-year survival.

Our procedure differs in that it is a relatively simple, aesthetic technique, presents no risk of eventrations or future obstetric complications, and does not exhaust other possibilities for resolution.⁶ Venous blood flow in the NS is directed retrograde to the gonadal vein; it is dilated and with valvular insufficiency, so there is no change in the flow direction after the procedure. The proximity

of the gonadal vein to the external iliac vein suggests that this procedure could be performed by minimally invasive robotic surgery.

This technique is simple when there is already ingurgitation of the gonadal vein with reflux, so it is essential to perform venography to evaluate the size of this and the presence of valvular insufficiency.^{7,8}

The laparoscopic approach allows complete dissection of the gonadal vein and avoids angulations after anastomosis with the iliac vein. It also allowed us to limit the size of the incision.

In selected patients, venous decongestion of the LRV into the inferior vena cava using the ovarian vein is reproducible and has a low incidence of complications. This technique avoids extensive abdominal surgeries and placement of intravascular materials. ■

REFERENCES

1. Kurklinsky AK, Rooke TW. Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. *Mayo Clinic Proc.* 2010;85(6):552-9.
2. Reed NR, Kalra M, Bower TC, Vrtiska TJ, Ricota JJ 2nd, Gloviczki P. Left renal vein transposition for nutcracker syndrome. *J Vasc Surg.* 2009;49(2):386-93.
3. Chen S, Zhang H, Shi H, Tian L, Jin W, Li M. Endovascular stenting for treatment of Nutcracker syndrome: report of 61 cases with long-term followup. *J Urol.* 2011;186(2):570-5.
4. De Macedo GL, Dos Santos MA, Sarris AB, Gomes RZ. Diagnóstico e tratamento da síndrome de quebra-nozes (nutcracker): revisão dos últimos 10 anos. *J Vasc Bras.* 2018;17(3):220-8.
5. Cakir B, Arinsoy T, Sindel S, Bali M, Akcali Z, Uluoğlu O. A case of renal vein thrombosis with posterior nut cracker syndrome. *Nephron.* 1995;69(4):476-7.
6. Debucquois A, du Mont LS, Bertho W, Kaladji A, Hartung O, Rinckenbach S. Current results of left gonadal vein transposition to treat nutcracker syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(6):1504-9.
7. White JV, Ryjewski C, Messersmith RN, Sbrana F, Schwartz LB. Left ovarian to left external iliac vein transposition for the treatment of nutcracker syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2016;4(1):114-8.
8. Amaral J, Honjo O, Hannick JH, Rickard M, Lorenzo AJ. In Situ Gonadal Vein Valvulotomy and Side-to-side Gonado-iliac Bypass for the Management of Nutcracker Syndrome in an Adolescent with a Solitary Kidney and Absence of Pelvic Congestion. *Urology.* 2019;126:200-3.



Síndrome de Kabuki asociado a diabetes *mellitus* tipo 1; reporte de tres casos

María E. Andrés¹ , Malena Silberkasten¹ , Nuria Grimberg¹ , Yesica Domínguez¹ ,
Erika San Martín¹

RESUMEN

El síndrome de Kabuki es un trastorno genético poco frecuente, que se caracteriza por rasgos faciales distintivos, discapacidad intelectual, anomalías esqueléticas, baja talla y trastornos dermatológicos entre otras manifestaciones clínicas. Existe un aumento del riesgo de enfermedades autoinmunes asociadas (como púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, vitíligo, diabetes tipo 1).

La diabetes tipo 1 se produce por destrucción autoinmune de las células beta del páncreas y es la forma de diabetes más frecuente en niños y adolescentes.

Se presentan tres pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de Kabuki y diabetes tipo 1, dos de los cuales tienen asociada una segunda enfermedad autoinmune.

Palabras clave: síndrome de Kabuki; diabetes *mellitus* tipo 1; autoinmunidad.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10378>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10378.eng>

Cómo citar: Andrés ME, Silberkasten M, Grimberg N, Domínguez Y, San Martín E. Síndrome de Kabuki asociado a diabetes *mellitus* tipo 1; reporte de tres casos. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202410378.

¹ Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Malena Silberkasten: malenasilber@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 20-3-2024

Aceptado: 6-9-2024



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 síndrome de Kabuki (SK) es un trastorno genético poco común, con una prevalencia estimada de 1 cada 32 000 nacidos vivos, que afecta por igual a ambos sexos. El patrón de herencia más frecuente es autosómico dominante por mutaciones del gen *KMT2D*, aunque la mayoría de los casos son esporádicos, lo que sugiere que se trataría de mutaciones *de novo*.¹ Existe una variante denominada Kabuki tipo II, por mutaciones en el gen *KDM6A* (Xp11.3) con un patrón de herencia ligado al cromosoma X.¹ Este síndrome se caracteriza por rasgos faciales distintivos (eversión del tercio externo del párpado inferior, cejas arqueadas y despobladas en su tercio externo, puente nasal ancho con punta nasal deprimida y orejas prominentes), discapacidad intelectual, anomalías esqueléticas, baja talla y alteraciones dermatológicas, entre otras manifestaciones clínicas. La base molecular del SK radica en variantes patogénicas en los genes *KMT2D* y *KDM6A* que codifican las enzimas lisina metiltransferasa 2D y lisina desmetilasa 6A, respectivamente, las cuales forman parte de un complejo de proteínas asociadas con Set1 denominado COMPASS. Este complejo está involucrado en el remodelado de la cromatina mediante la modificación epigenética de histonas y desempeña un papel crucial en la regulación de la expresión génica.^{2,3}

Se ha reportado asociación del SK con enfermedades autoinmunes como la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), vitiligo, tiroiditis autoinmune y diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1).³

La DM1 es la forma más frecuente de diabetes en niños y adolescentes. Se produce como consecuencia de la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas. Existen cinco tipos principales de anticuerpos (marcadores de autoinmunidad) contra los islotes pancreáticos: anticuerpos contra insulina/proinsulina (IAA), anticélulas de los islotes (ICA), antidecarboxilasa del ácido glutámico de 65 kDa (GADA), antiantígeno de insulinooma tipo tirosina fosfatasa 2A (IA-2A) y antitransportador 8 de zinc (ZnT8A).⁴ Es frecuente su asociación con otras enfermedades autoinmunes; las más prevalentes son la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad celíaca.⁵

La prevalencia de diabetes en pacientes con SK está poco documentada.³ El objetivo del siguiente trabajo es presentar tres pacientes con diagnóstico de SK y DM1.

CASO CLÍNICO 1

Paciente de sexo masculino, de 16 años, con diagnóstico de SK (rasgos faciales típicos, baja talla, paladar hendido, braquidactilia, clinodactilia del quinto dedo de ambas manos, persistencia de las almohadillas del pulpejo de los dedos, discapacidad intelectual), debut diabético a los 12 años con cetoacidosis diabética grave. Presenta anticuerpos ICA y GADA positivos. Se encuentra en tratamiento basal-bolo con insulina con buen control metabólico, sin complicaciones ni enfermedades asociadas.

CASO CLÍNICO 2

Paciente de sexo femenino de 18 años, con diagnóstico de SK (rasgos faciales característicos, baja talla, coartación de aorta operada, discapacidad intelectual), sobrepeso (índice de masa corporal: 28,19, puntaje Z entre +1 y +2), reciente diagnóstico de artritis idiopática juvenil poliarticular, en tratamiento con metotrexate y meprednisona 12,5 mg/día. Fue derivada al Servicio de Nutrición y Diabetes por registros de hiperglucemia. Se constató en la consulta glucemia de 310 mg/dl. Se realizó laboratorio: hemoglobina glicosilada 10,9 %, péptido C de 1,68 ng/ml y anticuerpos GADA y IAA positivos. Inició tratamiento basal-bolo con insulina con buena evolución.

CASO CLÍNICO 3

Paciente de sexo femenino de 15 años con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto, en tratamiento con levotiroxina desde los 4 años; cirugía por malformación ocular (eversión de párpado) y amigdalectomía. Diagnóstico de síndrome de Kabuki (rasgos dismórficos característicos, persistencia de las almohadillas del pulpejo de los dedos, braquidactilia paladar ojival, baja talla, retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, dificultades en la alimentación). Debut diabético a los 6 años en cetosis química, por lo que fue derivada al Servicio de Nutrición y Diabetes de nuestro hospital. No se cuenta con estudio de anticuerpos para diabetes. Realiza tratamiento con insulina basal-bolo con regular control metabólico. Presentó dos internaciones por cetoacidosis; en una oportunidad requirió ingreso a Unidad de Terapia Intensiva con asistencia respiratoria mecánica. Evolucionó con estenosis subglótica y requerimiento de traqueostomía (posteriormente cerrada). Requiere tratamiento por una neuropatía periférica (con ácido tióctico y gabapentin).

Ninguno de los pacientes cuenta con estudio genético para SK; el diagnóstico es clínico, realizado por médico especialista en genética.

DISCUSIÓN

El SK es un síndrome genético poco frecuente, con gran heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas y compromiso multisistémico. En el año 2019, Adam *et al.*⁶ publicaron un consenso internacional con los criterios diagnósticos del SK (Tabla 1).

Entre los diagnósticos diferenciales, se encuentran los síndromes CHARGE, branquio-oto-renal, Ehlers-Danlos (forma hiper móvil) y Hardikar; los trastornos ligados a IRF6 y el síndrome de microdelección 22q11.⁷

Desde el punto de vista genético, el SK se produce por variantes patogénicas en los genes *KMT2D* (el 70 % de los casos, con herencia autosómica dominante, aunque la mayor parte de los casos son *de novo*) y *KDM6A* (el 5 % de los casos, herencia ligada al X). Existe un porcentaje de pacientes con diagnóstico clínico de SK en los que se desconoce la causa genética. El gen *KMT2D* se localiza en el cromosoma 12 y codifica la enzima lisina metiltransferasa 2D que actúa como una histona metiltransferasa. El gen *KDM6A* se localiza en el cromosoma X y codifica la enzima desmetilasa 6A específica de lisina que actúa como una histona desmetilasa. Ambas forman parte de la maquinaria epigenética

que regula la expresión genética, tanto durante el desarrollo embrionario como en diversos procesos biológicos.^{7,8} Las alteraciones monogénicas de reguladores epigenéticos afectan un amplio número de genes y generan una gran variedad de manifestaciones clínicas y un compromiso multisistémico.⁹

Dentro de las manifestaciones clínicas de SK, se han descrito alteraciones inmunológicas, tanto una mayor frecuencia de inmunodeficiencias como de enfermedades autoinmunes; las más reportadas son la PTI, la anemia hemolítica y, dentro de las no hematológicas, el vitiligo.^{2,8} El complejo COMPASS participa en la regulación epigenética del gen *FOXP3*, fundamental en el desarrollo y la función de las células T reguladoras, encargadas de mediar la respuesta inmune y la tolerancia a autoantígenos. Variantes patogénicas en los genes *KMT2D* o *KDM6A* pueden provocar una disfunción de la expresión del *FOXP3* y, por lo tanto, una pérdida de tolerancia periférica, lo que explica el mayor riesgo de patología autoinmune observado en pacientes con SK.^{2,8}

El estudio de Margot *et al.*² (2019) evaluó la presencia de enfermedades autoinmunes en una cohorte de 177 pacientes con SK en Francia. La edad media de los pacientes fue de $11,7 \pm 10$ años. El 13,6 % presentaba una enfermedad autoinmune. La PTI fue la más frecuente (7,3 %) seguida por el vitiligo

TABLA 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Kabuki⁶

Diagnóstico definitivo: paciente con antecedente de hipotonía, retraso del desarrollo y/o discapacidad intelectual y 1 o ambos de los criterios mayores:

Criterios mayores:

- Una mutación patogénica o probablemente patogénica en los genes *KMT2D* o *KDM6A*.
- Rasgos dismórficos típicos: fisuras palpebrales largas con eversion del tercio externo del párpado inferior y 2 o más de los siguientes:
 - cejas arqueadas y despobladas en tercio externo
 - puente nasal ancho con punta nasal deprimida
 - orejas displásicas
 - persistencia de las almohadillas del pulpejo de los dedos

Otras manifestaciones clínicas que apoyan el diagnóstico: baja talla, microcefalia, paladar hendido, fositas labiales, alteraciones dentales, hipoacusia, cardiopatía congénita, dificultades en la alimentación, anomalías genitourinarias, braquidactilia, hipoglucemia neonatal y trastornos inmunológicos.

Diagnóstico probable: pacientes con antecedente de hipotonía, retraso del desarrollo y/o discapacidad intelectual y fisuras palpebrales largas con eversion del tercio externo del párpado inferior y al menos 3 de estas manifestaciones clínicas.

Diagnóstico posible: pacientes con antecedente de retraso del desarrollo y/o discapacidad intelectual y al menos 2 de estas manifestaciones clínicas + al menos uno de los siguientes rasgos dismórficos típicos: cejas arqueadas y despobladas en tercio externo, puente nasal ancho con punta nasal deprimida, orejas displásicas, persistencia de las almohadillas del pulpejo de los dedos.

Tabla de elaboración propia.

(5,1 %). Un paciente presentaba DM1. La prevalencia de enfermedades autoinmunes aumentó con la edad, llegando a un 25,6 % en la población adulta (comparado con un 7,6 % a un 9,4 % en la población general). El riesgo fue mayor en pacientes que presentaban una inmunodeficiencia.

La DM1 es la forma más frecuente de diabetes en niños y adolescentes, y una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia, con una prevalencia del 0,4 % en países de incidencia media y una incidencia creciente en los últimos años. Se produce como consecuencia de la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas que llevan al déficit de insulina. Dentro de la etiopatogenia de la DM1, se describe una predisposición genética, asociada a factores ambientales (entre ellos infecciones, factores dietéticos, alteraciones de la microbiota, obesidad).^{4,10} La DM1 en personas con riesgo genético aumentado puede progresar, con distintas velocidades, hacia la activación inmunitaria y el desarrollo de autoinmunidad contra los islotes.^{4,10} Es frecuente su asociación con otras enfermedades autoinmunes; las más prevalentes son la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad celíaca.⁵

Existen otras publicaciones que reportan la asociación entre DM1 y SK.^{3,11} Destacamos en nuestra serie de casos la presencia de tres pacientes pediátricos con SK y DM1, dos de los cuales presentaban, además, otra enfermedad autoinmune asociada: una paciente con tiroiditis y una paciente con artritis idiopática juvenil.

El SK requiere de un equipo multidisciplinario para su seguimiento. Por su parte, el diabetólogo debe estar atento a la presencia de manifestaciones clínicas que sugieran la posibilidad de un síndrome genético. ■

REFERENCIAS

- Andersen MS, Menazzi S, Brun P, Cocah C, Merla G, Solari A. Diagnóstico clínico en el síndrome de Kabuki: fenotipo y anomalías asociadas en dos casos nuevos. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(1):e13-7.
- Margot M, Boursier G, Duflos C, Sanchez E, Amiel J, Andrau JC, et al. Immunopathological manifestations in Kabuki syndrome: a registry study of 177 individuals. *Genet Med.* 2020;22(1):181-8.
- Thewjithcharoen Y, Wanothayaroj E, Nakasatien S, Krittiyawong S, Khurana I, El-Osta A, et al. Diabetes mellitus and insulin resistance associated with Kabuki syndrome-A case report and literature review. *Clin Case Rep.* 2022;10(4):e05736.
- Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1160-74.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and adolescents: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S258-81.
- Adam M, Banka S, Bjornsson H, Bodamer O, Chudley A, Harris J, et al. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet.* 2019;56(2):89-95.
- Adam M, Hudgins L, Hannibal M. Kabuki Syndrome. In Adam M, Feldman J, Mirza GM, Pagon R, Wallace S, Bean L, et al, (eds). *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
- Boniel S, Szymanska K, Smigiel R, Szczaluba K. Kabuki syndrome - Clinical Review with molecular aspects. *Genes (Base).* 2021;12(4):468.
- Aygun D, Bjornsson H. Clinical epigenetics: a primer for the practitioner. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(2):192-200.
- Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:248.
- Fujishiro M, Ogihara T, Tsukuda K, Shojima N, Fukushima Y, Kimura S, et al. A case showing an association between type 1 diabetes mellitus and Kabuki syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;60(1):25-31.



Kabuki syndrome associated with type 1 diabetes mellitus: report of three cases

María E. Andrés¹ , Malena Silberkasten¹ , Nuria Grimberg¹ , Yesica Domínguez¹ ,
Erika San Martín¹

ABSTRACT

Kabuki syndrome is a rare genetic disorder characterized by distinctive facial features, intellectual disability, skeletal abnormalities, short stature, and dermatological disorders, among other clinical manifestations. There is an increased risk of associated autoimmune diseases (such as thrombocytopenic purpura, hemolytic anemia, vitiligo, and type 1 diabetes).

Type 1 diabetes is caused by autoimmune destruction of the beta cells of the pancreas and is the most common form of diabetes in children and adolescents.

We present three pediatric patients with a diagnosis of Kabuki syndrome and type 1 diabetes, two of whom have an associated second autoimmune disease.

Keywords: *Kabuki syndrome; type 1 diabetes mellitus; autoimmunity.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10378.eng>

To cite: Andrés ME, Silberkasten M, Grimberg N, Domínguez Y, San Martín E. Kabuki syndrome associated with type 1 diabetes mellitus: report of three cases. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410378.

¹ Nutrition and Diabetes Department, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Malena Silberkasten: malenasilber@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 3-20-2024

Accepted: 9-6-2024



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

Kabuki syndrome (KS) is a rare genetic disorder with an estimated prevalence of 1 in 32 000 live births and affects both sexes equally. The most common inheritance pattern is autosomal dominant due to mutations in the *KMT2D* gene, although most cases are sporadic, suggesting *de novo* mutations.¹

There is a variant called Kabuki type II due to mutations in the *KDM6A* gene (Xp11.3) with an X-linked inheritance pattern.¹

This syndrome is characterized by distinctive facial features (eversion of the outer third of the lower eyelid, arched and sparse eyebrows in the outer third, broad nasal bridge with depressed nasal tip and prominent ears), intellectual disability, skeletal abnormalities, short stature, and dermatologic alterations, among other clinical manifestations. The molecular basis of KS lies in pathogenic variants in the *KMT2D* and *KDM6A* genes encoding the enzymes lysine methyltransferase 2D and lysine demethylase 6A, respectively, which are part of a Set1-associated protein complex called COMPASS. This complex is involved in chromatin remodeling through epigenetic modification of histones and plays a crucial role in regulating gene expression.^{2,3}

Association of KS with autoimmune diseases such as immune thrombocytopenic purpura (ITP), vitiligo, autoimmune thyroiditis, and type 1 diabetes *mellitus* (DM1) has been reported.³

DM1 is the most common form of diabetes in children and adolescents. It results from autoimmune destruction of the beta cells of the pancreas. There are five main types of antibodies (markers of autoimmunity) against pancreatic islets: insulin/proinsulin autoantibodies (IAA), anti-islet cell antibodies (ICA), 65 kDa glutamic acid anti-decarboxylase (GADA), anti-insulinoma antigen tyrosine phosphatase 2A (IA-2A) and anti-zinc transporter 8 (ZnT8A).⁴ Its association with other autoimmune diseases is frequent; the most prevalent are Hashimoto's thyroiditis and celiac disease.⁵

The prevalence of diabetes in patients with KS is poorly documented.³ The following paper aims to present three patients with a diagnosis of KS and DM1.

CLINICAL CASE 1

Male patient, 16 years old, diagnosed with KS (typical facial features, short stature, cleft palate, brachydactyly, clinodactyly of the fifth finger of both hands, persistence of the fetal pads of the

thumb of the fingers, and intellectual disability), diabetic debut at 12 years of age with severe diabetic ketoacidosis. He presents positive ICA and GADA antibodies. He is on basal-bolus insulin treatment with adequate metabolic control, without complications or associated diseases.

CLINICAL CASE 2

Female patient, 18-year-old patient, diagnosed with KS (characteristic facial features, short stature, operated coarctation of the aorta, and intellectual disability), overweight (body mass index: 28.19, Z-score between +1 and +2), recent diagnosis of polyarticular juvenile idiopathic arthritis, in treatment with methotrexate and meprednisone 12.5 mg/day. She was referred to the Nutrition and Diabetes Department due to hyperglycemia. Glycemia of 310 mg/dl was found in the consultation. Laboratory tests: glycosylated hemoglobin 10.9%, C-peptide 1.68 ng/ml, and positive GADA and IAA antibodies. She started basal-bolus treatment with insulin with good evolution.

CLINICAL CASE 3

Female patient, 15-year-old, diagnosed with Hashimoto's thyroiditis, under treatment with levothyroxine since the age of 4 years, and a history of surgery for ocular malformation (eyelid eversion) and tonsillectomy. Diagnosis of Kabuki syndrome (characteristic dysmorphic features, persistence of fetal finger pads, brachydactyly, ogival palate, short stature, developmental delay, intellectual disability, and feeding difficulties). Diabetes onset at six years of age in chemical ketosis, for which she was referred to the Nutrition and Diabetes Department of our hospital. There is no antibody test for diabetes. She is treated with basal-bolus insulin with regular metabolic control. She was hospitalized twice for ketoacidosis; on one occasion, she was admitted to the intensive care unit and required mechanical ventilation. She evolved with subglottic stenosis and required tracheostomy (later closed). He needed treatment for peripheral neuropathy (with thioctic acid and gabapentin).

None of the patients have a genetic study for KS; the diagnosis is clinical and performed by a physician specializing in genetics.

DISCUSSION

KS is a rare genetic syndrome with significant heterogeneity in its clinical manifestations and multisystem involvement. In 2019, Adam et

al.⁶ published an international consensus with diagnostic criteria for KS (*Table 1*).

Differential diagnoses include CHARGE, branchio-oto-renal, Ehlers-Danlos (hypermobile form), Hardikar syndromes, IRF6-linked disorders, and 22q11 microdeletion syndrome.⁷

Genetically, KS is caused by pathogenic variants in the *KMT2D* (70% of cases, with autosomal dominant inheritance, although most cases are de novo) and *KDM6A* (5% of cases, X-linked inheritance) genes. There is a percentage of patients with a clinical diagnosis of KS in whom the genetic cause is unknown. The *KMT2D* gene is located on chromosome 12 and encodes the enzyme lysine methyltransferase 2D, which acts as a histone methyltransferase. The *KDM6A* gene is located on chromosome X and encodes the lysine-specific demethylase 6A enzyme that acts as a histone demethylase. Both are part of the epigenetic machinery, which regulates gene expression during embryonic development and in various biological processes.^{7,8} Monogenic alterations of epigenetic regulators affect many genes and cause multiple clinical manifestations and multisystem involvement.⁹

Among the clinical manifestations of KS, immunological alterations have been described, both an increased frequency of immunodeficiencies and autoimmune diseases; the most reported are ITP, hemolytic anemia, and, among the non-hematological ones, vitiligo.^{2,8}

The COMPASS complex participates in the epigenetic regulation of the *FOXP3* gene, which is fundamental in the development and function of regulatory T cells and is responsible for mediating the immune response and tolerance to autoantigens. Pathogenic variants in the *KMT2D* or *KDM6A* genes can lead to dysfunction of *FOXP3* expression and thus to a loss of peripheral tolerance, which explains the increased risk of autoimmune pathology observed in KS patients.^{2,8}

The study by Margot et al.² (2019) evaluated the presence of autoimmune diseases in a cohort of 177 KS patients in France. The mean age of the patients was 11.7 ± 10 years; 13.6% had an autoimmune disease. ITP was the most frequent (7.3%), followed by vitiligo (5,1%). One patient had DM1. The prevalence of autoimmune diseases increased with age, reaching 25.6% in the adult population (compared to 7.6% to 9.4% in the general population). The risk was higher in patients with immunodeficiency.

DM1 is the most common form of diabetes in children and adolescents and one of the most common chronic diseases in childhood, with a prevalence of 0.4% in middle-incidence countries and an increasing incidence in recent years. It is produced because of the autoimmune destruction of the beta cells of the pancreas, leading to insulin deficiency. A genetic predisposition is described within the etiopathogenesis of DM1,

TABLE 1. Diagnostic criteria for Kabuki Syndrome⁶

Definitive diagnosis: patient with a history of hypotonia, developmental delay, and/or intellectual disability and 1 or both major criteria:

Major criteria:

- A pathogenic or probably pathogenic mutation in the *KMT2D* or *KDM6A* genes.
- Typical dysmorphic features: long palpebral fissures with eversion of the external third of the lower lid and 2 or more of the following:
 - arched and sparse eyebrows in the outer third of the eyebrows
 - wide nasal bridge with depressed nasal tip
 - dysplastic ears
 - persistence of the fetal pads of the thumb of the fingers.

Other clinical manifestations that support the diagnosis: short stature, microcephaly, cleft palate, lip pits, dental alterations, hearing loss, congenital heart disease, feeding difficulties, genitourinary anomalies, brachydactyly, neonatal hypoglycemia, and immunological disorders.

Probable diagnosis: patients with a history of hypotonia, developmental delay, and/or intellectual disability and long palpebral fissures with eversion of the external third of the lower eyelid and at least 3 of these clinical manifestations.

Possible diagnosis: patients with a history of developmental delay and/or intellectual disability and at least 2 of these clinical manifestations + at least one of the following typical dysmorphic features: arched and sparse eyebrows in the outer third, broad nasal bridge with depressed nasal tip, dysplastic ears, and persistence of fetal finger pads.

Table prepared by the authors.

associated with environmental factors (including infections, dietary factors, microbiota alterations, and obesity).^{4,10} DM1 in individuals with increased genetic risk can progress, at different rates, toward immune activation and the development of autoimmunity against the islets.^{4,10} Its association with other autoimmune diseases is frequent; the most prevalent are Hashimoto's thyroiditis and celiac disease.⁵

Other publications report the association between DM1 and KS.^{3,11} We highlight three pediatric patients with KS and DM1 in our case series, two of whom also had another associated autoimmune disease: thyroiditis and juvenile idiopathic arthritis.

KS requires a multidisciplinary team for follow-up. The diabetologist should be attentive to clinical manifestations that suggest the possibility of a genetic syndrome. ■

REFERENCES

- Andersen MS, Menazzi S, Brun P, Cocah C, Merla G, Solari A. Diagnóstico clínico en el síndrome de Kabuki: fenotipo y anomalías asociadas en dos casos nuevos. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(1):e13-7.
- Margot M, Boursier G, Duflos C, Sanchez E, Amiel J, Andrau JC, et al. Immunopathological manifestations in Kabuki syndrome: a registry study of 177 individuals. *Genet Med*. 2020;22(1):181-8.
- Thewjitcharoen Y, Wanothayaroj E, Nakasatien S, Krittiyawong S, Khurana I, El-Osta A, et al. Diabetes mellitus and insulin resistance associated with Kabuki syndrome-A case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2022;10(4):e05736.
- Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1160-74.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and adolescents: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S258-81.
- Adam M, Banka S, Björnsson H, Bodamer O, Chudley A, Harris J, et al. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet*. 2019;56(2):89-95.
- Adam M, Hudgins L, Hannibal M. Kabuki Syndrome. In Adam M, Feldman J, Mirza GM, Pagon R, Wallace S, Bean L, et al, (eds). *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
- Boniell S, Szymanska K, Smigiel R, Szczaluba K. Kabuki syndrome - Clinical Review with molecular aspects. *Genes (Basel)*. 2021;12(4):468.
- Aygun D, Björnsson H. Clinical epigenetics: a primer for the practitioner. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(2):192-200.
- Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:248.
- Fujishiro M, Ogihara T, Tsukuda K, Shojima N, Fukushima Y, Kimura S, et al. A case showing an association between type 1 diabetes mellitus and Kabuki syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;60(1):25-31.



Pubertad precoz periférica secundaria a hipotiroidismo grave

Melina Gil¹ , Florencia Martino¹ , Gonzalo Besseghine² , María V. Rojas Ortiz² , Sonia Rojas² ,
María E. Rodríguez¹ , Andrea Arcari¹ , Analía Freire¹

RESUMEN

El síndrome de Van Wyk-Grumbach es una forma de presentación poco frecuente del hipotiroidismo grave. Presentamos una niña de 10,9 años que consultó por sangrado genital, con estadio de Tanner 2 y manifestaciones clínicas de hipotiroidismo. Se confirmó hipotiroidismo grave por tiroiditis linfocitaria crónica. Por ecografía pelviana, se evidenciaron bilateralmente masas ováricas quísticas. El perfil hormonal confirmó el cuadro de pubertad precoz periférica secundaria al hipotiroidismo. La RMN de hipófisis mostró importante elongación hipofisaria por hiperplasia tirotrópica. Luego de iniciar tratamiento con hormona tiroidea, se evidenció notable mejoría clínica y resolución de las masas anexiales y de la hiperplasia hipofisaria.

Es importante que el pediatra pueda identificar signos y síntomas asociados a la disfunción tiroidea y referir prontamente al endocrinólogo infantil para evitar la aparición de cuadros graves como el presentado.

Palabras clave: hipotiroidismo; pubertad precoz; quistes ováricos; síndrome de Van Wyk-Grumbach.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10456>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10456.eng>

Cómo citar: Gil M, Martino F, Besseghine G, Rojas Ortiz MV, Rojas S, Rodríguez ME, et al. Pubertad precoz periférica secundaria a hipotiroidismo grave. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202410456.

¹ Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá (CEDIE), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - FEI, División Endocrinología; ² Unidad 7; Hospital de General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Melina Gil: melinagil@cedie.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 28-5-2024

Aceptado: 16-9-2024



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 pseudopubertad precoz secundaria a hipotiroidismo grave o síndrome de Van Wyk-Grumbach se describe en el 25 % de los casos de hipotiroidismo grave con niveles plasmáticos de tirotropina (TSH) > 100 mUI/mL.

Manifestaciones como sangrado genital, masas ováricas, trastornos visuales o cefalea por la hiperplasia hipofisaria pueden ser el motivo de consulta que sobresalen al fenotipo del estado hipotiroideo grave. El diagnóstico de este síndrome es importante para evitar posibles intervenciones o tratamientos innecesarios.

Resulta relevante que el pediatra, atento a la evaluación longitudinal del crecimiento, desarrollo madurativo e intelectual del niño, reconozca oportunamente el hipotiroidismo para evitar la persistencia, que conduce a estas formas graves.

CASO CLÍNICO

Niña de 10 años y 9 meses que consultó a la guardia de un hospital de tercer nivel por sangrado genital escaso de 5 días de evolución con dolor y distensión abdominal. Impresionaba crónicamente enferma, facies abotagada, piel seca y escamosa, cabello fino y seco. Su abdomen estaba distendido, timpánico, con

hernia umbilical (*Figura 1*). No se palpaba glándula tiroides. El desarrollo mamario era estadio 2 de la escala de Tanner, con bajo trofismo, pero con llamativa hiperpigmentación areolar, y el vello pubiano estadio 1. El sangrado vaginal era escaso pero persistente. Su peso era 24,5 kg (-2,06 DE) y su estatura era 117,5 cm (-2,89 DE), por debajo de su talla objetivo genética (percentilo 25). Refería hábito catártico constipado de más de 3 años de evolución. Tenía mal rendimiento escolar; había repetido segundo grado dos veces. Hablaba lento, con actitud tranquila y retraída.

Se realizó en guardia ecografía pélvica que informó: útero de forma y tamaño conservados de 37 × 17 × 21 mm (6,6 ml) con endometrio de 6 mm. Ambos ovarios aumentados de tamaño; el derecho 18 ml con una imagen quística simple de 32 × 22 × 37 mm, y el izquierdo con otra de aspecto quístico de 10 ml, sin líquido en espacio de Douglas.

Durante la evaluación ecográfica, presentó episodio de hipotensión, por lo cual se decidió su internación. Se consideró evaluación por cirugía para descartar abdomen agudo quirúrgico o enfermedad de Hirschsprung.

Se interconsultó con el área de Ginecología

FIGURA 1. Aspecto físico



A. Fenotipo de la paciente al momento de la consulta. Se advierte facies abotagada, abdomen globuloso, hernia umbilical, cabello raleado en la frente, piel seca.

B. Aspecto físico de la paciente luego de 3 meses de tratamiento con levotiroxina.

Infanto-Juvenil de la División de Endocrinología, quienes, al evaluar clínicamente a la paciente, sospecharon síndrome de Van Wyk-Grumbach. Los estudios solicitados se resumen en la tabla 1.

Con los estudios de laboratorio, se confirmó hipotiroidismo grave por tiroiditis linfocitaria crónica o tiroiditis de Hashimoto y pseudopubertad precoz (síndrome de Van Wyk-Grumbach). Se inició tratamiento con LT4 50 mcg/día. De los resultados de laboratorio de química general, se destacan hemoglobina 10,6 g/dl (perfiles hematimétricos de anemia normocítica normocrómica), y leve elevación de transaminasas. La maduración esquelética estaba atrasada (edad ósea 6,8 años para casi 11 años de edad cronológica).

Se completó el estudio con ecografía tiroidea, que mostró ambos lóbulos tiroideos pequeños con ecoestructura homogénea, sin imágenes nodulares. Se caracterizó variante atrófica de tiroiditis linfocitaria crónica.

Por elevados niveles de TSH, se solicitó resonancia magnética (RMN) de cerebro, donde se evidenció elongación hipofisaria con extensión cefalocaudal de 17 mm, que alcanzaba quiasma óptico, pero sin efecto compresivo sobre él (*Figura 2 A*).

A las 3 semanas de tratamiento (primer control ambulatorio), se constató franca mejoría clínica, sin sangrado genital desde el tercer día de tratamiento. A los 3 meses se repitió RMN que demostró normalización del tamaño de hipófisis (*Figura 2 B*).

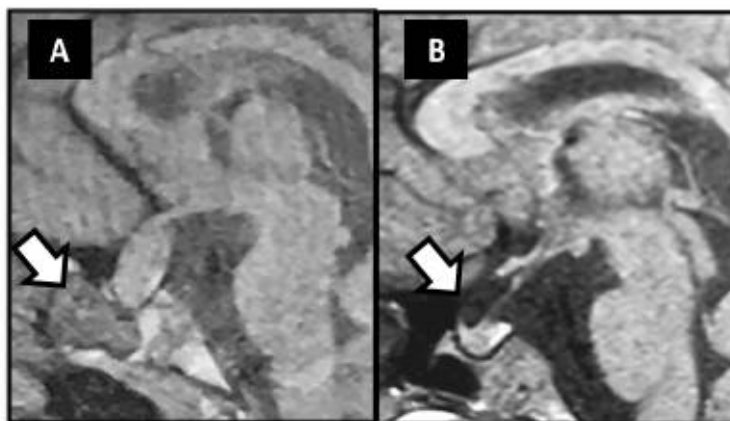
A los 3 meses presentó mejoría de puntaje Z de talla (-2,06 DE) con una velocidad de crecimiento de 14 cm/año, normalización de la función tiroidea y reactivación del eje gonadotrófico en rango puberal acorde a edad (*Tabla 1*).

La paciente tuvo irregular cumplimiento de los controles clínicos, se la contactó para reforzar adherencia al tratamiento y controles. Concurrió a los 12 años sin cambios en la progresión puberal, talla 132 cm (pc 3) y velocidad de crecimiento de 14 cm/año a pesar de una parcial adherencia al tratamiento.

DISCUSIÓN

Van Wyk y Grumbach en el año 1960 describieron por primera vez un grupo de niñas con fenotipo de hipotiroidismo grave asociado a pubertad precoz, edad ósea atrasada y masa selar. Tras el tratamiento con levotiroxina, mejoraron los síntomas de hipotiroidismo e involucionaron los cambios puberales.¹ En esa época, no estaba generalizada la pesquisa neonatal para hipotiroidismo, por lo cual la mayoría de estas niñas padecían hipotiroidismo congénito. Actualmente, el hipotiroidismo primario congénito es diagnosticado por pesquisa neonatal y el tratamiento es indicado antes del mes de vida. Con la instauración temprana del tratamiento y seguimiento adecuado, los pacientes tienen evolución favorable.² La causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido es la tiroiditis linfocitaria crónica.

FIGURA 2. Resonancia magnética cerebral



A. Elongación hipofisaria de 17 mm en eje longitudinal que alcanza el quiasma óptico sin efecto de compresión.
B. Hipófisis de tamaño normal luego de 3 meses de tratamiento y normalización de la función tiroidea.

TABLA 1. Determinaciones hormonales

	Al diagnóstico	A los 3 meses de tratamiento	Valor de referencia
TSH (mUI/ml)	2393	0,36	0,5-6,5
T4 (ug/dl)	0,5	13	4,5-12,5
T4L (ng/dl)	0,1	2,2	0,8-2,2
T3 (ng/dl)	<19,5	-	80-220
ATPO (U/ml)	75	-	< 35
ATG (U/ml)	2903	-	< 50
LH (mUI/ml)	<0,1	9,1	0,3-5
FSH (mUI/ml)	9,1	5,9	1,5-7
Estradiol (pg/ml)	<10	49	30-105
PRL (ng/ml)	82,1	23,4	3-25

TSH: tirotrófina, T4: tiroxina, T4L: tiroxina libre, T3: triiodotironina, ATPO: anticuerpo antiperoxidasa tiroidea,

ATG: anticuerpo antitiroglobulina, LH: hormona luteinizante, FSH: hormona foliculoestimulante, PRL: prolactina.

El cuadro clínico varía según la gravedad y duración del estado hipotiroideo. El retardo de crecimiento suele destacar, asociado al retraso de la maduración esquelética y puberal. Astenia, constipación, dificultades de aprendizaje, piel y cabello secos son manifestaciones frecuentes.^{3,4} A pesar de que en el hipotiroidismo sea característico el retardo puberal, paradójicamente las niñas con síndrome de Van Wyk-Grumbach presentan desarrollo mamario, con o sin galactorrea y sangrado genital. La ecografía pelviana suele mostrar ovarios grandes y multiquísticos con agrandamiento uterino.⁵ En los niños, es menos frecuente, pero pueden presentar agrandamiento testicular, sin virilización.⁶

El agrandamiento hipofisario se debe a la hiperplasia de células tirotropas estimuladas por falta de retroalimentación negativa de tiroxina libre (T4L), ocurre entonces una hiperplasia del sector tirotróico y lactotróico estimulados por el factor liberador de TSH hipotalámico (TRH). Dicha hiperplasia puede llegar a ser muy importante y manifestarse con cefalea o alteraciones visuales por compromiso del quiasma óptico y retrograda bajo tratamiento con LT4.⁷

Se considera hipotiroidismo grave aquel con niveles séricos de TSH > 100 mUI/ml. Sin embargo, la muestra de suero requiere el procesamiento repetido por diluciones para alcanzar el valor real de TSH. En el síndrome de Van Wyck-Grumbach, los niveles de hormonas tiroideas periféricas son muy bajos; la prolactina, elevada; la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) están suprimidas, y el estradiol, normal o levemente elevado.⁶

La fisiopatología de la pseudopubertad precoz no se conoce exactamente; la hipótesis más

aceptada involucra el mecanismo de reacción cruzada entre TSH y FSH por la estructura similar entre las glicoproteínas y sus receptores (> 40 % de homología en el dominio de unión).⁸⁻¹⁰ Si bien existen barreras de especificidad en estas parejas ligando-receptor, solo evitarían la activación cruzada en condiciones fisiológicas, mientras que, en situaciones no fisiológicas, esta similitud estructural da lugar a la promiscuidad natural entre receptores y ligandos. Así, la TSH en concentraciones elevadas puede actuar en forma promiscua sobre receptores de FSH gonadales. Esto explica la proliferación de folículos ováricos con producción de estradiol como en este caso. En varones, solo provoca hipertrofia de células de Sertoli manifestándose con macroorquidismo sin incremento de actividad esteroidea.⁷

Los ovarios estimulados pueden presentar masas ováricas de gran tamaño y sufrir complicaciones, como hemorragia con hemoperitoneo o torsión. En nuestra paciente, como diagnóstico diferencial, se consideró el síndrome de estimulación ovárica que puede presentarse ante tumores germinales productores de gonadotrofinas, pero se descartó con niveles de alfafetoproteína y beta gonatrofina coriónica humana normales.⁷

Luego del inicio de tratamiento con levotiroxina, los quistes resuelven completamente en un tiempo medio de 3 a 6 meses.¹¹⁻¹³

La galactorrea, manifestación clínica de la hiperprolactinemia, se reportó con frecuencia en la serie de casos de Van Wyk y Grumbach, sin embargo, series de casos más recientes la describen solo en 2 de 26.⁷

Clínicamente, a diferencia de la pubertad precoz verdadera, donde el crecimiento y la maduración esquelética se encuentran

acelerados por el estímulo de los esteroides sexuales, en este síndrome predomina el estado hipotiroideo grave y no hay una real activación del eje gonadotrófico.

Todos los síntomas de hipotiroidismo, la hiperplasia hipofisaria y demás manifestaciones por acción promiscua de la elevada TSH revirtieron tras la normalización por el tratamiento sustitutivo con levotiroxina. En casos de hipotiroidismo adquirido grave como nuestra paciente, está recomendado iniciar el tratamiento en dosis bajas y luego titular la dosis para evitar eventos adversos como cefalea o insomnio.³

Bajo tratamiento, suele evidenciarse un importante crecimiento compensatorio especialmente durante el primer año. Sin embargo, la talla adulta puede resultar afectada si el período de hipotiroidismo fue muy prolongado.

El rol del pediatra es muy relevante en la evaluación del crecimiento y desarrollo; resulta fundamental para la identificación de signos y síntomas sugestivos de hipotiroidismo o presencia de bocio. La derivación al especialista permitirá la identificación oportuna para evitar la progresión en gravedad. El tratamiento es sencillo y accesible; controlado en forma adecuada, cuenta con óptimos resultados. ■

Agradecimientos

A las Dras. Ana Chiesa y Mirta Gryngarten por su atenta revisión del manuscrito y la incondicional transferencia de su amplia experiencia clínica, que nos ayudó a reconocer este cuadro clínico.

REFERENCIAS

1. Van Wyk JJ, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr*. 1960;57(3):416-35.
2. Chiesa A, Papendieck P, Vieites A, Braslavsky D. Hipotiroidismo congénito. *Separata Montpellier*. 2019;27(2):1-65.
3. Comité Nacional de Endocrinología. Alteraciones tiroideas en la infancia y en la adolescencia. Parte 2: hipotiroidismo. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(1):S8-16.
4. Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(Suppl 1):45-9.
5. Browne LP, Boswell HB, Crotty EJ, O'Hara SM, Birkemeier KL, Guillerman RP. Van Wyk and Grumbach syndrome revisited: imaging and clinical findings in pre- and postpubertal girls. *Pediatr Radiol*. 2008;38(5):538-42.
6. Cabrera S, DiMeglio L, Eugster E. Incidence and Characteristics of Pseudoprecocious Puberty Because of Severe Primary Hypothyroidism. *J Pediatr*. 2013;162(3):637-9.
7. Boddu SK, Ayyavoo A, Nagarajappa VH, Kalenahalli KV, Muruda S, Palany R. Van Wyk Grumbach Syndrome and Ovarian Hyperstimulation in Juvenile Primary Hypothyroidism: Lessons from a 30-Case Cohort. *J Endocr Soc*. 2023;7(6):bvad042.
8. Vassart G, Pardo L, Costagliola S. A molecular dissection of the glycoprotein hormone receptors. *Trends Biochem Sci*. 2004;29(3):119-26.
9. Alzebidi JA, Almushri K, Elmoheen R. Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome Associated with Primary Hypothyroidism. *Cureus*. 2023;15(1):e33247.
10. Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(1):276-9.
11. Sultan A, Velaga MR, Fleet M, Cheetham T. Cullen's sign and massive ovarian enlargement secondary to primary hypothyroidism in a patient with a normal FSH receptor. *Arch Dis Child*. 2006;91(6):509-10.
12. Yamamoto K, Saito K, Takai T, Naito M, Yoshida S. Visual field defects and pituitary enlargement in primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(2):283-7.
13. Chen CP, Chen CW, Wang KG. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and hyperprolactinemia in primary hypothyroidism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75(1):70-1.



Peripheral precocious puberty secondary to severe hypothyroidism

Melina Gil¹ , Florencia Martino¹ , Gonzalo Besseghine² , María V. Rojas Ortiz² , Sonia Rojas² ,
María E. Rodríguez¹ , Andrea Arcari¹ , Analía Freire¹

ABSTRACT

Van Wyk-Grumbach syndrome is a rare form of severe hypothyroidism.

We present a 10.9-year-old girl who consulted for genital bleeding, Tanner stage 2, and clinical manifestations of hypothyroidism. Severe hypothyroidism was confirmed, secondary to chronic lymphocytic thyroiditis. A pelvic ultrasound showed bilateral evidence of cystic ovarian masses. The hormonal profile confirmed peripheral precocious puberty secondary to hypothyroidism. A pituitary MRI showed significant pituitary elongation due to thyrotropic hyperplasia. After initiating treatment with thyroid hormone, there was a notable clinical improvement and resolution of the adnexal masses and pituitary hyperplasia.

The pediatrician must be able to identify signs and symptoms associated with thyroid dysfunction and prompt referral to a pediatric endocrinologist to avoid the appearance of severe conditions such as the one presented.

Keywords: hypothyroidism; precocious puberty; ovarian cysts; Van Wyk-Grumbach syndrome.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10456.eng>

To cite: Gil M, Martino F, Besseghine G, Rojas Ortiz MV, Rojas S, Rodríguez ME, et al. Peripheral precocious puberty secondary to severe hypothyroidism. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410456.

¹ Endocrinology Research Center Dr. César Bergadá, National Scientific Research Council and Techniques - FEI, Endocrinology Division; ² Unit 7; Hospital de General de Niños Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Melina Gil: melinagil@cedie.org.ar

Conflict of interest: None.

Received: 5-28-2024

Accepted: 9-16-2024



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 pseudopuberty secondary to severe hypothyroidism or Van Wyk-Grumbach syndrome is described in 25% of cases of severe hypothyroidism with plasma thyrotropin (TSH) levels >100 mIU/mL.

Manifestations such as genital bleeding, ovarian masses, visual disturbances, or headaches due to pituitary hyperplasia may be the reason for consultation that stand out to the phenotype of the severe hypothyroid state. Diagnosing this syndrome is essential to avoid possible unnecessary interventions or treatments.

It is essential that the pediatrician, attentive to the longitudinal evaluation of the child's growth, maturational, and intellectual development, recognize hypothyroidism promptly to avoid persistence, which leads to these severe forms.

CLINICAL CASE

A girl aged 10 years and 9 months consulted the emergency room of a tertiary level hospital for scant genital bleeding of 5 days of evolution with abdominal pain and distension. She appeared chronically ill, with puffy facies, dry and scaly skin, and thin and dry hair. Her abdomen was distended, tympanic, with an umbilical hernia

(Figure 1). No thyroid gland was palpable. Breast development was stage 2 on the Tanner scale, hypotrophic, but with striking areolar hyperpigmentation, and pubic hair was in stage 1. Vaginal bleeding was scarce but persistent. Her weight was 24.5 kg (-2.06 SD), and her height was 117.5 cm (-2.89 SD), below her genetic target height (25th percentile). She reported a constipated cathartic habit that had evolved for over three years. She had poor school performance and repeated second grade twice. She spoke slowly, with a quiet and withdrawn attitude.

An on-call pelvic ultrasound was performed and reported uterus of preserved shape and size 37 x 17 x 21 mm (6.6 mL) with endometrium of 6 mm. Both ovaries increased in size; the right one showed a simple cystic image of 18 ml and 32 x 22 x 37 mm, and the left one had another cystic image of 10 ml, without fluid in the space of Douglas.

During the ultrasound evaluation, she presented a hypotension episode, so it was decided to hospitalize her. Surgical evaluation was considered to rule out acute surgical abdomen or Hirschsprung's disease.

The patient was clinically evaluated in the

FIGURE 1. Physical appearance



A. Phenotype of the patient at the time of consultation. She presented puffy facies, a globular abdomen, an umbilical hernia, thin hair on the forehead, and dry skin.

B. Physical appearance of the patient after three months of treatment with levothyroxine.

Division of Endocrinology Gynecology area, who suspected Van Wyk-Grumbach syndrome. The studies requested are summarized in *Table 1*.

Laboratory studies confirmed severe hypothyroidism due to chronic lymphocytic thyroiditis or Hashimoto's thyroiditis and precocious pseudopuberty (Van Wyk-Grumbach syndrome). Treatment was started with LT4 50 mcg/day. The general chemistry laboratory results show hemoglobin 10.6 g/dL (hemacytometric profiles of normochromic normocytic anemia), and mild elevation of transaminases. Skeletal maturation was delayed (bone age 6.8 years for almost 11 years of chronological age).

The study was completed with thyroid ultrasound, which showed both small thyroid lobes with homogeneous echostructure without nodular images. An atrophic variant of chronic lymphocytic thyroiditis was characterized.

Due to elevated TSH levels, the brain's magnetic resonance imaging (MRI) was requested. This revealed pituitary elongation with a cephalocaudal extension of 17 mm, reaching the optic chiasm but with no compressive effect (*Figure 2 A*).

At three weeks of treatment (first outpatient control), there was clear clinical improvement, with no genital bleeding since the third day of treatment. Three months later, an MRI was repeated, which showed normalization of the pituitary size (*Figure 2 B*).

After months, she presented improvement in height Z-score (-2.06 SD) with a growth rate

of 14 cm/year, normalization of thyroid function, and reactivation of the gonadotrophic axis in the pubertal range according to age (*Table 1*).

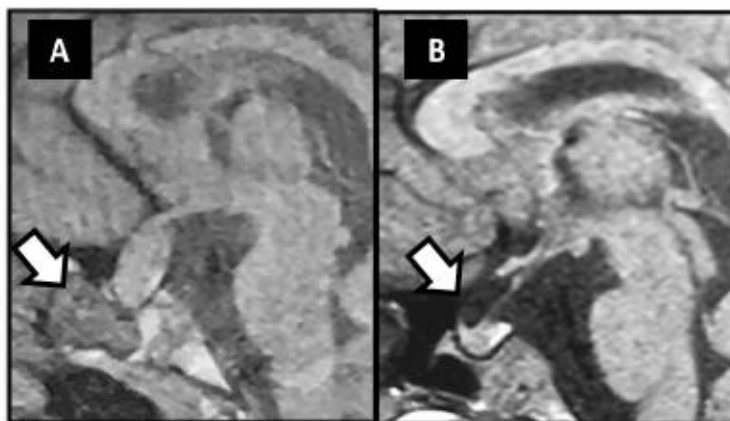
The patient had irregular compliance with clinical controls; she was contacted to reinforce adherence to treatment and controls. She attended at 12 years of age with no changes in pubertal progression, height 132 cm (pc 3) and growth velocity of 14 cm/year despite partial adherence to treatment.

DISCUSSION

Van Wyk and Grumbach, in 1960, described for the first time a group of girls with severe hypothyroidism phenotype associated with precocious puberty, delayed bone age, and sellar mass. After treatment with levothyroxine, the symptoms of hypothyroidism improved, and the pubertal changes reversed.¹ At that time, neonatal screening for hypothyroidism was not widespread, so most of these girls had undiagnosed congenital hypothyroidism. Currently, primary congenital hypothyroidism is diagnosed by neonatal screening, and treatment is indicated before one month of life. With early treatment and adequate follow-up, patients have a favorable evolution.² The most frequent cause of acquired hypothyroidism is chronic lymphocytic thyroiditis.

The clinical picture varies according to the severity and duration of the hypothyroid state. Growth retardation is usually prominent, associated with delayed skeletal and pubertal

FIGURE 2. Magnetic resonance imaging of the brain



A. Pituitary elongation of 17 mm in longitudinal axis reaching the optic chiasm without compression effect.
B. Normal size pituitary after 3 months of treatment and normalization of thyroid function.

TABLE 1. Hormonal determinations

	At diagnosis	After 3 months of treatment	Reference value
TSH (mIU/ml)	2393	0.36	0.5-6.5
T4 (µg/dl)	0.5	13	4.5-12.5
T4L (ng/dl)	0.1	2.2	0.8-2.2
T3 (ng/dl)	<19.5	-	80-220
ATPO (U/ml)	75	-	<35
ATG (U/ml)	2903	-	<50
LH (mIU/ml)	<0.1	9.1	0.3-5
FSH (mIU/ml)	9.1	5.9	1.5-7
Estradiol (pg/ml)	<10	49	30-105
PRL (ng/ml)	82.1	23.4	3-25

TSH: thyrotrophin, T4: thyroxine, T4L: free thyroxine, T3: triiodothyronine, ATPO: antithyroid peroxidase antibody, ATG: antithyroglobulin antibody, LH: luteinizing hormone, FSH: follicle stimulating hormone, PRL: prolactin.

maturation. Asthenia, constipation, learning difficulties, dry skin, and hair are frequent manifestations.^{3,4} Although pubertal delay is characteristic in hypothyroidism, paradoxically, girls with Van Wyk-Grumbach syndrome present breast development, with or without galactorrhea and genital bleeding. Pelvic ultrasound usually shows large multicystic ovaries with uterine enlargement.⁵ It is less frequent in boys, but they may present testicular enlargement without virilization.⁶

Pituitary enlargement is due to hyperplasia of thyrotropic cells stimulated by lack of negative feedback of free thyroxine (T4L). Hyperplasia of the thyrotropic and lactotropic sectors is stimulated by the hypothalamic TSH-releasing factor (TRH). This hyperplasia can become very important and manifest with headache or visual disturbances due to involvement of the optic chiasm and retrograde under treatment with LT4.⁷

Severe hypothyroidism is that with serum TSH levels > 100 mIU/ml. However, the serum sample requires repeated dilution processing to reach the actual TSH value. In Van Wyk-Grumbach syndrome, peripheral thyroid hormone levels are deficient, prolactin is elevated, follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) are suppressed, and estradiol is normal or slightly elevated.⁶

The pathophysiology of precocious pseudopuberty is not well known; the most common hypothesis accepted involves the mechanism of cross-reactivity between TSH and FSH because of the similar structure between the glycoproteins and their receptors (> 40% homology in the binding domain).⁸⁻¹⁰ Although specificity barriers exist in these ligand-receptor pairs, they would only prevent cross-activation

under physiological conditions, whereas, in non-physiological situations, this structural similarity results in natural promiscuity between receptors and ligands. Thus, TSH in high concentrations can act promiscuously on gonadal FSH receptors. This explains the proliferation of ovarian follicles with estradiol production, as in this case. In males, it only causes Sertoli cell hypertrophy manifesting with macroorchidism without increasing steroid activity.⁷

Stimulated ovaries can present large ovarian masses and suffer complications such as hemorrhage with hemoperitoneum or torsion. In our patient, as a differential diagnosis, ovarian stimulation syndrome was considered, which can occur with gonadotrophin-producing germ cell tumors. However, it was ruled out with normal alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin levels.⁷

After initiating treatment with levothyroxine, the cysts resolve entirely in 3 to 6 months.¹¹⁻¹³

Galactorrhea, a clinical manifestation of hyperprolactinemia, was frequently reported in the case series of Van Wyk and Grumbach. However, more recent case series describe it in only 2 of 26.⁷

Clinically, unlike true precocious puberty, where growth and skeletal maturation are at an advanced stage accelerated by sex steroid stimulation, in this syndrome, the severe hypothyroid state predominates, and there is no actual activation of the gonadotrophic axis.

All the symptoms of hypothyroidism, pituitary hyperplasia, and other manifestations due to promiscuous action of elevated TSH reverted after normalization by levothyroxine replacement therapy. In cases of severe acquired hypothyroidism, such as our patient, it

is recommended to start treatment at low doses and then titrate the dose to avoid adverse events such as headache or insomnia.³

Under treatment, there is usually evidence of catch-up growth, especially during the first year of life. However, adult height may be affected if the period of hypothyroidism is very prolonged.

The pediatrician's role is very relevant in evaluating growth and development; it is essential to identify signs and symptoms suggestive of hypothyroidism or the presence of goiter. Referral to a specialist will allow timely identification to avoid progression in severity. Treatment is simple and accessible, adequately controlled has optimal results. ■

Acknowledgments

To Dr. Ana Chiesa and Dr. Mirta Gryngarten, thank you for your careful review of the manuscript and for unconditionally transferring your extensive clinical experience, which helped us recognize this clinical picture.

REFERENCES

1. Van Wyk JJ, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr*. 1960;57(3):416-35.
2. Chiesa A, Papendieck P, Vieites A, Braslavsky D. Hipotiroidismo congénito. *Separata Montpellier*. 2019;27(2):1-65.
3. Comité Nacional de Endocrinología. Alteraciones tiroideas en la infancia y en la adolescencia. Parte 2: hipotiroidismo. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(1):S8-16.
4. Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(Suppl 1):45-9.
5. Browne LP, Boswell HB, Crotty EJ, O'Hara SM, Birkemeier KL, Guillerman RP. Van Wyk and Grumbach syndrome revisited: imaging and clinical findings in pre- and postpubertal girls. *Pediatr Radiol*. 2008;38(5):538-42.
6. Cabrera S, DiMeglio L, Eugster E. Incidence and Characteristics of Pseudoprecocious Puberty Because of Severe Primary Hypothyroidism. *J Pediatr*. 2013;162(3):637-9.
7. Boddu SK, Ayyavoo A, Nagarajappa VH, Kalenahalli KV, Muruda S, Palany R. Van Wyk Grumbach Syndrome and Ovarian Hyperstimulation in Juvenile Primary Hypothyroidism: Lessons from a 30-Case Cohort. *J Endocr Soc*. 2023;7(6):bvad042.
8. Vassart G, Pardo L, Costagliola S. A molecular dissection of the glycoprotein hormone receptors. *Trends Biochem Sci*. 2004;29(3):119-26.
9. Alzebedi JA, Almushri K, Elmoheen R. Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome Associated with Primary Hypothyroidism. *Cureus*. 2023;15(1):e33247.
10. Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(1):276-9.
11. Sultan A, Velaga MR, Fleet M, Cheetham T. Cullen's sign and massive ovarian enlargement secondary to primary hypothyroidism in a patient with a normal FSH receptor. *Arch Dis Child*. 2006;91(6):509-10.
12. Yamamoto K, Saito K, Takai T, Naito M, Yoshida S. Visual field defects and pituitary enlargement in primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(2):283-7.
13. Chen CP, Chen CW, Wang KG. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and hyperprolactinemia in primary hypothyroidism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75(1):70-1.



Expectativas de estudiantes de medicina y de residentes de pediatría en su desarrollo profesional

Francisco Tonini¹ , Marcela Urtasun¹ 

RESUMEN

Introducción. En Argentina, el número de cupos vacantes para residencias médicas, especialmente de pediatría, aumentó. Conocer algunos aspectos de los estudiantes de medicina (EM) y de alumnos de posgrado (AP) en pediatría podría explicar este fenómeno.

Objetivos. Describir el perfil motivacional, la intención de migrar y la percepción sobre la atención primaria en salud en EM y AP en pediatría.

Población y métodos. Estudio transversal realizado en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires, sobre una encuesta autoadministrada entre octubre de 2023 y septiembre de 2024.

Resultados. Participaron 82 EM y 48 AP. El 96,9 % presentó alta motivación intrínseca y el 29,2 % alta motivación extrínseca; el 17 % tuvo intención de migrar; el 60,8 % percibió en forma positiva la atención primaria en salud.

Conclusiones. La mayoría mostró alta motivación intrínseca. La intención de migrar fue baja. La percepción de la atención primaria en salud fue positiva en más de la mitad.

Palabras clave: atención primaria de salud; educación médica; migración humana; motivación; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10606>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10606.eng>

Cómo citar: Tonini F, Urtasun M. Expectativas de estudiantes de medicina y de residentes de pediatría en su desarrollo profesional. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410606.

¹ Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Francisco Tonini: toninifb@gmail.com

Financiamiento: Este proyecto fue financiado por una Beca de Investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-11-2024

Aceptado: 23-1-2025



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 envejecimiento de la población y el aumento de la supervivencia en pacientes con enfermedades crónicas han mantenido la demanda de médicos en niveles elevados. En las últimas décadas, la escasez de profesionales de la salud ha sido evidente a nivel mundial, lo que convierte la formación de nuevos médicos en una prioridad.¹

En Argentina, la cantidad de estudiantes de medicina se mantiene estable, no así los que eligen formarse en una residencia.² Cada vez quedan más puestos sin cubrir en especialidades troncales como pediatría, clínica o especialidades críticas como terapia intensiva y neonatología. En 2024 había disponibles 452 vacantes para realizar la residencia de pediatría en todo el país; sin embargo, se postularon 388 médicos.³

Distintos trabajos han abordado los factores que intervienen en las decisiones del personal de salud sobre su formación y futuro lugar de trabajo. Se describe la relevancia de las características personales,⁴ el perfil académico y motivacional,⁵ así como las condiciones laborales y expectativas de vida.^{6,7}

La motivación es un factor importante no solo en la elección de la carrera médica, sino también en su posterior desempeño.⁸ Puede ser intrínseca, relacionada con el altruismo y crecimiento personal, o extrínseca, asociada a factores externos como el prestigio y la remuneración.^{9,10}

En Argentina, así como en otros países en vías de desarrollo, un porcentaje de médicos formados emigra en busca de mejores ingresos y condiciones laborales, lo que puede agravar aún más la escasez de profesionales de la salud en el país.¹¹

No encontramos estudios en la Argentina que analicen conjuntamente la motivación, el perfil académico, las expectativas profesionales y la percepción sobre la atención primaria en salud (APS) de los médicos.

Nuestro objetivo fue caracterizar estos aspectos en EM y AP, describir sus motivaciones, estimar la intención de migrar, evaluar percepciones sobre APS y explorar factores que influyen en estas variables. Este conocimiento puede servir como base para desarrollar estrategias a largo plazo que ayuden a abordar y mejorar la situación.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio analítico de corte transversal realizado

en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires durante el periodo de octubre del 2023 a septiembre del 2024. Fueron incluidos los EM que cursaron la asignatura Pediatría en la sede del hospital y los AP de la carrera de Médico Especialista en Pediatría de la Universidad de Buenos Aires (UBA) (que al mismo tiempo son médicos residentes de pediatría de 2.º a 4.º año). Se excluyeron aquellos que no completaron toda la encuesta.

Procedimiento de estudio/recolección de datos

Se aplicó, de manera presencial, una encuesta autoadministrada a la población en estudio (*Material complementario*). Cada participante completó la encuesta una sola vez.

La encuesta anónima y autoadministrada contiene datos demográficos (género, edad, lugar de nacimiento, residencia, estado civil y religión) y cuatro secciones: 1. motivación para la elección de la carrera, 2. perfil académico y expectativas profesionales, 3. migración y 4. percepciones sobre la APS.¹²

Se llevó a cabo una prueba piloto con 10 participantes y se adaptó la encuesta, obteniendo un alfa de Cronbach de 0,76, lo que demostró adecuada consistencia interna.

Motivación para la elección de la carrera

La sección correspondiente a la motivación para la elección de la carrera fue evaluada mediante la escala Motivaciones para Estudiar Medicina validada al español.¹³ La encuesta contiene 12 ítems agrupados en dos dominios: motivación intrínseca (MI) y extrínseca (ME). La MI surge del interés personal por ayudar a otros y del deseo de lograr un crecimiento personal, y la ME depende de factores externos como el prestigio asociado a la profesión y la remuneración por el trabajo realizado.

El grado de ambas motivaciones se dicotomizó en alto o bajo para facilitar el análisis.

El análisis, mediante regresión logística multivariada, se ajustó con las variables para MI: ingresos, edad, nacionalidad, edad al pensar en estudiar medicina, y trabajos de investigación. Para ME: edad, nacionalidad, edad al pensar en estudiar medicina, alumno de grado/posgrado, género y trabajo de investigación.

Perfil académico y expectativas profesionales

Esta sección consta de variables relacionadas con el desempeño en idiomas diferentes al

español, asistencia a congresos y la satisfacción profesional.

Con respecto a las expectativas profesionales, se preguntó sobre los planes diez años después de terminar la formación médica: proyecto de realizar una residencia (si EM), maestría, doctorado, salario esperado en dólares a diez años y lugar ideal de trabajo.

Intención de migrar

La migración se evaluó con la pregunta: “¿Dónde esperarás trabajar dentro de 10 años?” (Argentina, extranjero, indeciso).

A los extranjeros, se les preguntó si planeaban regresar a su país y en cuánto tiempo. Para el análisis, se usaron regresiones logísticas multinomiales, ajustadas por nacionalidad, ingresos, edad, género, EM/AP y ME.¹⁴

Percepciones sobre la atención primaria en salud

Se define como APS al primer nivel de atención médica, brindada en establecimientos de salud, rurales o urbanos.

Con respecto a la sección correspondiente a la percepción sobre la APS, se utilizó una escala, validada al español, tipo Likert de cinco puntos con 11 ítems.¹⁵ Presenta tres dominios: percepciones sobre el médico en APS, sobre el trabajo asistencial y sobre las consecuencias económicas.

Los dominios se dicotomizaron en percepciones “buenas” y “malas”. Para el análisis multivariado, se hizo una regresión logística, ajustada por género, edad al pensar en estudiar

medicina, EM/AP, MI/ME y edad.

Muestreo y cálculo del tamaño de la muestra

Debido a la falta de antecedentes en nuestro medio, utilizamos el trabajo de Mayta-Tristán P *et al.* para calcular el tamaño muestral.¹⁴ Estimando una prevalencia de intención de migrar del $38,3 \% \pm 5$, con un nivel de confianza del 95 % y una población aproximada de 200 EM y AP, el tamaño muestral fue de 129 sujetos.

Consideraciones estadísticas

Las variables continuas se describieron con media y desviación estándar, o mediana e intervalo intercuartílico, según la normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov). Las categóricas se describieron con proporciones e intervalo de confianza del 95 %. Los datos fueron analizados en SPSS Versión 26. Las diferencias de proporciones se evaluaron con la prueba de chi-cuadrado y las asociaciones, con regresión logística.

Consideraciones éticas y consentimiento informado

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación del hospital (registro n.º 10571 el 18/07/2023). Se solicitó el consentimiento informado a los participantes.

RESULTADOS

Se incluyeron 130 participantes, ninguno rechazó participar ni fue excluido. Las características generales de la población se muestran en la *Tabla 1*.

TABLA 1. Características sociodemográficas de la población

Variable	Alumno de grado N	Alumno de posgrado N	p
Género (masculino/femenino)	11/37	15/67	0,5*
Edad (en años)	25 (24-26) [#]	29 (28-30) [#]	
Estado civil (soltero/casado)	46/2	73/9	0,2*
Argentino (sí/no)	35/12	74/8	0,01*
Hijos (sí/no)	4/44	1/81	0,4*
Universidad carrera de grado (Finac. público/privado)	118	70/12	-
Pariente médico (sí/no)	20/28	37/45	0,7*
Educación superior padre** (sí/no)	26/22	46/36	0,8*
Educación superior madre** (sí/no)	30/18	44/38	0,3*

* Se realizó prueba de chi-cuadrado para evaluar asociación estadística.

[#] Mediana y rango intercuartílico.

** La educación superior fue definida como nivel universitario o superior.

N: número.

La mayoría (96,9 %) mostró un grado de MI alto, mientras que el 29,2 % tiene un alto grado de ME. El análisis multivariado evidenció asociación entre la edad al pensar en estudiar medicina y mayor MI (OR 0,7; IC95% 0,5-0,9; $p = 0,02$), y entre ser varón y ME alta (OR 2,6; IC95% 1-7; $p = 0,05$).

En cuanto a la satisfacción con la elección de estudiar y ejercer medicina, el 86 % de los encuestados reportó estar satisfecho, aunque la mayoría estaba disconforme con sus ingresos. La sección sobre expectativas a futuro está representada en la *Tabla 2*.

Se obtuvo una prevalencia de intención de migrar del 17 % (IC95% 12,4-22,8). El 71 %

de los extranjeros planeaba irse en diez años. Los que planeaban quedarse en Argentina proyectaron ingresos 1200 dólares menores que quienes planeaban emigrar (IC95% -2288,43 a -115,32; $p < 0,02$), y 1613 dólares menos que los indecisos (IC95% -540 a -2686; $p = 0,02$). En el análisis multivariado, los extranjeros presentaron 7 veces más chances de optar por irse al extranjero (OR 7,84; IC95% 1,90-32,40; $p = 0,004$) (*Tabla 3*).

En APS, el 97 % tuvo una percepción positiva del trabajador; el 60 % evaluó positivamente el trabajo asistencial y el 65 % percibió negativamente los ingresos. Con cada año

TABLA 2. Intenciones y expectativas de carrera futura en los encuestados

Variable	N (%)
¿Quiere hacer residencia? *	
Sí	44 (91,7)
No lo sé	4 (8,3)
¿Qué especialización? *	
Pediatría	5 (11,4)
Especialidades clínicas	17 (38,6)
Especialidades quirúrgicas	12 (27,2)
Psiquiatría	3 (6,8)
Oftalmología	3 (6,8)
Anestesiología	1 (2,4)
No lo sabe	3 (6,8)
¿Dónde hará la residencia? *	
En la Argentina	34 (77,3)
En el extranjero	10 (22,7)
¿Hará una maestría? N = 130 (%)	
Sí	42 (32)
No	16 (12)
No lo he decidido aún	72 (55)
¿Hará un doctorado? N = 130 (%)	
No	28 (22)
No lo he decidido aún	88 (68)
Sí	14 (11)
¿Hará alguna rotación en el extranjero? N = 130 (%)	
Sí	90 (69)
No	40 (31)
Diez años después de terminar la escuela de medicina,	
¿planea trabajar en (cuántos trabajos a la vez)? N = 130 (%)	
Un trabajo	36 (28)
Dos trabajos	84 (65)
Tres trabajos	10 (8)
¿Dónde espera estar trabajando en diez años? N = 130 (%)	
Hospital/instituto de alta complejidad	103 (79,2)
Atención primaria de la salud	20 (15,4)
Organización no gubernamental o ámbito gubernamental	2 (1,5)

*Fue respondida solo por estudiantes de medicina.

N: número.

TABLA 3. Análisis multivariado de la intención de migrar[#]

Variable	OR	IC95%
Género (hombre)	0,7	(0,2-2,4)
Edad	0,9	(0,7-1,1)
Extranjero	7,8	(1,9-32,4)*
Alumno de grado	1,5	(0,4-5,7)
Rotación hospitalaria en el extranjero	0,2	(0,03-1,5)
Ingresos a diez años	1	(1-1,02)
Motivación extrínseca alta	0,7	(0,2-2)

[#] Regresión logística multinomial, referencia quedarse en la Argentina, en la tabla categoría irse al extranjero.

* Valor $p < 0,05$.

de edad, aumentó la probabilidad de evaluar positivamente el trabajo asistencial (OR 1,197; IC95% 1,010-1,418; $p = 0,038$). No se encontraron asociaciones significativas en otros dominios.

DISCUSIÓN

En este estudio, la gran mayoría de los encuestados presentó un alto nivel de MI, como lo descrito por Flores Meléndez *et al.*¹⁶

Consideramos esencial fomentar la MI durante la formación de grado, ya que los estudiantes con una mayor motivación altruista pueden alcanzar mayor satisfacción y éxito profesional.¹⁷ Estrategias como el aprendizaje basado en la comunidad y programas de mentoría podrían ser clave para consolidar esta tendencia.^{18,19} No obstante, la ME también desempeña un papel importante, complementando la MI y potenciando el aprendizaje.²⁰

En nuestro estudio, la prevalencia de intención de migrar a diez años en toda la muestra fue del 17 %, valor menor al reportado en otros trabajos. En Rumanía, la tasa de migración fue del 42,2 %, ²¹ y en Túnez alcanzó el 68 %.²² Estas diferencias pueden estar relacionadas con las particularidades sociopolíticas y económicas de cada región.

Mayta-Tristán identificó que quienes deseaban migrar esperaban ganar 2000 dólares más que aquellos que preferían quedarse.¹⁴ En nuestro análisis bivariado, los participantes con intención de migrar estimaron ingresos superiores en 1200 dólares; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa en el análisis multivariado. Esto podría indicar que otros factores, como el desarrollo profesional o la estabilidad, se priorizan en la decisión de migrar, lo que debería investigarse más a fondo en futuros estudios.

Con respecto a las vacantes en los sistemas de residencias, mejorar condiciones laborales como limitar guardias, asegurar descanso, retribución adecuada, lactarios, guarderías, facilitar licencias y promover el esparcimiento podría atraer y retener nuevos médicos.²³

Nuestro estudio mostró que la mayoría tuvo una percepción positiva de los trabajadores de APS y del trabajo asistencial. Ante la consulta, los encuestados demostraron conocer cuánto ganaba un médico en Argentina, y ninguno expresó estar satisfecho con esos salarios.

Un estudio en nuestro país, encuestó a estudiantes de 2.º año de medicina sobre factores que predisponen a trabajar en áreas desfavorecidas.²⁴ Uno de cada cinco quería trabajar en APS, similar a nuestro estudio, donde fue uno de cada seis. Factores como elegir pediatría, mayor edad, ser mujer y tener más MI influyen en esta decisión. En nuestro trabajo, una mayor edad se relacionó con una mejor percepción del trabajo en APS.

Solo un 15 % de nuestra muestra manifestó intención de trabajar en APS en diez años, similar a lo encontrado por Mamani *et al.* en Perú.²⁵

Una limitación del estudio fue que solo se realizó con estudiantes de la UBA, por lo que los resultados no reflejan necesariamente las intenciones de estudiantes de otras provincias, quienes pueden tener diferentes condiciones laborales y expectativas profesionales.

Otra limitación de este estudio es que la estimación del tamaño muestral se basó en los migrantes, lo que puede afectar la validez de los resultados para una población tan heterogénea como la de EM y AP.

Por otra parte, aunque los EM y los AP pueden parecer poblaciones distintas, su inclusión se debe a que ambos están en etapas avanzadas de su formación, próximos a tomar decisiones

clave sobre su futuro profesional. Si bien los pediatras pueden desempeñarse en APS, existen otras especialidades, como medicina familiar, con mayor afinidad hacia este ámbito. Nuestro objetivo no fue comparar estas poblaciones, sino describirlas de manera conjunta.

Este estudio ofrece una visión de las motivaciones, aspiraciones y percepciones de los alumnos sobre su futuro profesional. Futuras investigaciones con muestras más amplias y representativas a nivel nacional podrían abordar las problemáticas identificadas aquí y contribuir al diseño de estrategias efectivas para retener a los graduados en el sistema de salud argentino.

CONCLUSIÓN

La mayoría de los encuestados mostró un alto grado de MI, asociada con la edad en la que pensaron en estudiar medicina. Ser varón se vinculó con una mayor ME. La mayoría expresó satisfacción con su elección de estudiar y ejercer la medicina, pese a las bajas percepciones salariales. Cerca del 20 % de los participantes expresó intención de migrar en los próximos diez años, y los extranjeros tienen una probabilidad significativamente mayor de migrar tras finalizar sus estudios. La percepción del trabajo en APS fue positiva, pese a que los ingresos fueron percibidos negativamente. ■

REFERENCIAS

- World Health Organization. Global strategy on human resources for health: Workforce 2030. [Consulta: 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241511131>
- Silberman P. Residencias médicas en Argentina: características y desempeño de aspirantes en el examen único y en la adjudicación de plazas durante los años 2020-2022 en Argentina [Internet]. [Tesis de doctorado]. Buenos Aires: Universidad Nacional de La Plata; 2023. [Consulta: 11 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/160090>
- Argentina. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Cronograma adjudicaciones [Internet]. 2024. [Consulta: 8 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://buenosaires.gob.ar/sites/default/files/2024-08/Cronograma%20adjudicaciones%20al%209.8.24.pdf>
- Mayta-Tristán P, Mejía CR, Riega-Lopez P, Rojas-Mezarina L, Posso M, Mezones-Holguín E. Proyección de trabajo en el interior del país y factores asociados en médicos recién colegiados de Lima, Perú 2010. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(2):186-93.
- Carr SE, Celenza A, Puddey IB, Lake F. Relationships between academic performance of medical students and their workplace performance as junior doctors. *BMC Med Educ*. 2014;14:157.
- Silva NL, Samarasekera K, Rodrigo C, Samarakoon L, Fernando SD, Rajapakse S. Why do doctors emigrate from Sri Lanka? A survey of medical undergraduates and new graduates. *BMC Res Notes*. 2014;7:918.
- Bernardini-Zambrini D, Barengo N, Bardach A, Hanna M, Núñez JM. ¿Migrar o no migrar? ¿Qué pasará con nuestra próxima generación de médicos? Estudio sobre causas y motivos en estudiantes avanzados de medicina en 11 universidades de España. *Aten Primaria*. 2010;43(5):222-6.
- Torres-Roman JS, Cruz-Avila Y, Suarez-Orsorio K, Arce-Huamaní MÁ, Menez-Sanchez A, Aveiro-Róbal TR, et al. Motivation towards medical career choice and academic performance in Latin American medical students: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205674.
- Pelaccia T, Viau R. Motivation in medical education. *Med Teach*. 2017;39(2):136-40.
- Vansteenkiste M, Lens W, Deci EL. Intrinsic versus extrinsic goal contents in self-determination theory: Another look at the quality of academic motivation. *Educ Psychol*. 2006;41(1):19-31.
- Lanati M, Thiele R. Aid for health, economic growth, and the emigration of medical workers. EUI RSCAS, 2020/104, Migration Policy Centre. [Consulta: 8 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://cadmus.eui.eu/handle/1814/69362>
- Mayta-Tristán P, Pereyra-Elías R, Montenegro-Idrogo JJ, Mejía CR, Inga-Berrosi F, Mezones-Holguín E, et al. Profile and professional expectations of medical students from 11 Latin American countries: the Red-LIRHUS project. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):159.
- Mayta-Tristán P, Mezones-Holguín E, Carbajal-González D, Pereyra-Elías R, Montenegro-Idrogo JJ, Mejía CR, et al. Validación de una escala para medir las Motivaciones para estudiar Medicina (MEM-12) en estudiantes Latinoamericanos. *Arch Med*. 2015;11(3):7.
- Mayta-Tristán P, Dulanto-Pizzorni A. Prevalencia y factores asociados con la intención de Emigración en internos de medicina de una universidad pública, Lima 2007. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2008;25(3):274-8.
- Mayta-Tristán P, Mezones-Holguín E, Pereyra-Elías R, Montenegro-Idrogo JJ, Mejía CR, Dulanto-Pizzorni A, et al. Diseño y validación de una escala para medir la percepción sobre el trabajo en el primer nivel de atención en estudiantes de medicina de Latinoamérica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(2):190-6.
- Flores Meléndez M, Góngora Cortés JJ, López Cabrera MV, Eraña Rojas IE. ¿Por qué convertirse en médico?: la motivación de los estudiantes para elegir medicina como carrera profesional. *Educ Méd*. 2020;21(1):45-8.
- Powis D, Munro D, Bore M, Eley D. Why is it so hard to consider personal qualities when selecting medical students? *Med Teach*. 2020;42(4):366-71.
- Okayama M, Kajii E. Does community-based education increase students' motivation to practice community health care? - a cross sectional study. *BMC Med Educ*. 2011;11:19.
- Stirba R. Estudio de la motivación en Estudiantes de Medicina y cómo preservarla. *Educ Méd*. 2021;22(3):181.
- Sanchez Pimentel JI, Rosario Pacahuala EA, Medina Gamero AR. La motivación extrínseca: ¿factor determinante en la Carrera de Medicina? *Educ Méd*. 2021;22(S5):451-2.
- Suciu ŞM, Popescu CA, Ciunageanu MD, Buzoianu AD. Physician migration at its roots: a study on the emigration preferences and plans among medical students in Romania. *Hum Resour Health*. 2017;15(1):6.
- Haouari W, Omri S, Labyadh A, Feki R, Gassara I, Charfi N, et al. Factors Driving the Emigration Intentions of Young Tunisian Medical Professionals. *Eur Psychiatry*. 2024;67(S1):S829-30.
- Eymann A, Facioni C, Rosa J, Reboiras F, Faingold D. ¿Qué priorizan los médicos recién graduados al momento de elegir la institución para realizar la residencia? *Rev Hosp*

Ital B Aires. 2020; 40(3):127-31.

24. Borracci RA, Arribalzaga EB, Couto JL, Dvorkin M, Ahuad Guerrero RA, Fernandez C, et al. Factors affecting willingness to practice medicine in underserved areas: a survey of Argentine medical students. *Rural Remote Health*. 2015;15(4):3485.
25. Tarqui-Mamani CB, Sanabria Rojas HA, Zárate Cárdenas E. Expectativas de laborar en el primer nivel de atención de salud de los estudiantes de una facultad de medicina de Lima, Perú. *An Fac Med*. 2015;76(1):57-62.

Expectations of medical students and pediatric residents in their professional development

Francisco Tonini¹ , Marcela Urtasun¹ 

ABSTRACT

Introduction. The number of vacancies for medical residencies in Argentina, especially in pediatrics, has increased. Knowing some aspects of medical students (MS) and postgraduate students (PS) in pediatrics could explain this phenomenon.

Objectives. Describe the motivational profile, the intention to migrate, and the perception of primary care in MS and PS in pediatrics.

Population and methods. A cross-sectional study was conducted in a pediatric hospital in the City of Buenos Aires, on a self-administered survey between October 2023 and September 2024.

Results. Eighty-two MSs and 48 PSs participated; 96.9% presented high intrinsic motivation, 29.2% had high extrinsic motivation, 17% intended to migrate, and 60.8% had a positive perception of primary health care.

Conclusions. The majority showed high intrinsic motivation. The intention to migrate was low. More than half perceived primary health care positively.

Keywords: primary health care; medical education; human migration; motivation; pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10606.eng>

To cite: Tonini F, Urtasun M. Expectations of medical students and pediatric residents in their professional development. *Arch Argent Pediatr.* 2025; 123(3):e202410606.

¹ Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Francisco Tonini: toninifb@gmail.com

Funding: This project was funded by a Research Grant from the Sociedad Argentina de Pediatría.

Conflict of interest: None.

Received: 11-29-2024

Accepted: 1-23-2025



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 aging of the population and increased survival in patients with chronic diseases have kept the demand for physicians at high levels. In recent decades, the shortage of healthcare professionals has been evident worldwide, making training new physicians a priority.¹

In Argentina, the number of medical students remains stable, but not those who choose to train in a residency.² There are more and more unfilled positions in core specialties such as pediatrics and clinical or critical specialties such as intensive care and neonatology. In 2024, 452 vacancies were available for pediatric residency training; however, 388 physicians applied.³

Different studies have addressed the factors that intervene in the decisions of health personnel regarding their training and future place of work. The relevance of personal characteristics,⁴ academic and motivational profiles,⁵ and working conditions and life expectations are described.^{6,7}

Motivation is essential in choosing a medical career and its subsequent performance.⁸ It can be intrinsic, related to altruism and personal growth, or extrinsic, associated with external factors such as prestige and remuneration.^{9,10}

In Argentina, as in other developing countries, a percentage of trained physicians emigrate seeking better income and working conditions, which may aggravate the country's shortage of health professionals.¹¹

We did not find studies in Argentina that jointly analyze physicians' motivation, academic profile, professional expectations, and perception of primary health care (PHC).

We aimed to characterize these aspects in MSs and PSs, describe their motivations, estimate the intention to migrate, assess perceptions about PHC, and explore factors that influence these variables. This knowledge can serve as a basis for developing long-term strategies to address and improve the situation.

POPULATION AND METHODS

An analytical cross-sectional study was conducted in a pediatric hospital in the City of Buenos Aires during the period from October 2023 to September 2024. We included MSs who studied Pediatrics at the hospital site and PSs of the Pediatric Specialist Medical Degree at the University of Buenos Aires (UBA) who are also pediatric residents from the 2nd to the 4th year. Those who did not complete the entire survey were excluded.

Study procedure and data collection

The study population received a self-administered survey in person (*Supplementary Material*). Each participant completed the survey only once.

The anonymous, self-administered survey contained demographic data (gender, age, place of birth, residence, marital status, and religion) and four sections: 1) motivation for career choice; 2) academic profile and career expectations; 3) migration; and 4) perceptions about PHC.¹²

A pilot test with 10 participants was conducted, and the survey was adapted. The survey obtained a Cronbach's alpha of 0.76, demonstrating adequate internal consistency.

Motivation for career choice

The section corresponding to motivation for career choice was evaluated using the *Motivations to Study Medicine Scale* validated in Spanish.¹³ The survey contains 12 items grouped into two domains: intrinsic motivation (IM) and extrinsic motivation (EM). IM arises from a personal interest in helping others and wanting personal growth. EM depends on external factors such as the prestige associated with the profession and the remuneration for the work performed.

The degree of both motivations was dichotomized into high or low to facilitate analysis.

The multivariate logistic regression analysis was adjusted with the variables for IM: income, age, nationality, and age when considering studying medicine and research work. For EM: age, nationality, age when thinking about studying medicine, undergraduate/postgraduate student, gender, and research work.

Academic profile and professional expectations

This section consists of variables related to performance in languages other than English, conference attendance, and professional satisfaction.

Concerning professional expectations, we asked about plans ten years after completing medical training: plans for a residency (if MS), master's degree, doctorate, expected salary in dollars ten years from now, and ideal place of work.

Intention to migrate

Migration was assessed by asking, "Where do you expect to work in 10 years?" (Argentina, foreigner, undecided).

Foreigners were asked whether they planned to return to their country and for how long. For the analysis, multinomial logistic regressions were used, adjusted for nationality, income, age, gender, MS/PSA, and EM.¹⁴

Perceptions of primary health care

PHC is the first level of medical care provided in rural or urban health facilities.

For the section corresponding to perceptions of PHC, a five-point Likert-type scale with 11 items was used, validated in Spanish.¹⁵ It presents three domains: 1) perceptions about the physician in PHC; 2) health care work; and 3) economic consequences.

The domains were divided into “good” and “bad” perceptions. For the multivariate analysis, logistic regression was performed, adjusted for gender, age when studying medicine, MS/PS, IM/EM, and age.

Sampling and sample size calculation

Due to the lack of precedents in our setting, we used the work of Mayta-Tristán P et al. to calculate the sample size.¹⁴ Estimating a prevalence of intention to migrate of $38.3\% \pm 5$, with a confidence level of 95% and a population of approximately 200 MS and PS, the sample size was 129 subjects.

Statistical considerations

According to normality, continuous variables were described with mean and standard deviation or median and interquartile range (Kolmogorov-Smirnov test). Categorical variables

were described with proportions and a 95% confidence interval. Data was analyzed in SPSS™ Version 26. Differences in proportions were evaluated with the chi-square test, and associations were analyzed with logistic regression.

Ethical considerations and informed consent

The hospital's Research Ethics Committee (registration N.º 10571 on 07-18-2023) approved this study. The participants were requested to provide informed consent.

RESULTS

One hundred thirty participants were included; none refused to participate or were excluded. *Table 1* shows the general characteristics of the population.

The majority (96.9%) showed a high degree of IM, while 29.2% had a high degree of EM. Multivariate analysis showed an association between age when planning to study medicine and higher IM (OR 0.7; 95%CI 0.5-0.9; $p=0.02$) and between being male and high EM (OR 2.6; 95%CI 1-7; $p=0.05$).

Eighty-six percent of the respondents reported being satisfied with the choice to study and practice medicine, although most were dissatisfied with their income. *Table 2* represents the section on future expectations.

The prevalence of intention to migrate was 17% (95% CI 12.4-22.8). Seventy-one percent of foreigners planned to leave in ten years. Those who planned to stay in Argentina projected incomes \$1,200 lower than those who planned to

TABLE 1. Sociodemographic characteristics of the population

Variable	Medical student (N)	Postgraduate student (N)	p
Gender (male/female)	11/37	15/67	0.5*
Age (years)	25 (24-26) [#]	29 (28-30) [#]	
Marital status (single/married)	46/2	73/9	0.2*
Argentine (yes/no)	35/12	74/8	0.01*
Children (yes/no)	4/44	1/81	0.4*
University undergraduate degree (public/private funding)	118	70/12	-
Medical relative (yes/no)	20/28	37/45	0.7*
Higher education father ^{**} (yes/no)	26/22	46/36	0.8*
Higher education mother ^{**} (yes/no)	30/18	44/38	0.3*

* A chi-square test was performed to evaluate statistical association.

[#] Median and interquartile range.

^{**} Higher education was defined as university level or higher.

N: number.

emigrate (95%CI -2288.43 to -115.32; $p < 0.02$) and \$1,613 less than the undecided (95%CI -540 to -2686; $p = 0.02$). In the multivariate analysis, foreigners were 7 times more likely to choose to go abroad (OR 7.84; 95%CI 1.90-32.40; $p = 0.004$) (Table 3).

In PHC, 97% had a positive perception of the worker, 60% evaluated the care work positively, and 65% had a negative perception of the income. The likelihood of positively evaluating care work (OR 1.197; 95%CI 1.010-1.418; $p = 0.038$) increased yearly. No significant associations were found in other domains.

DISCUSSION

In this study, the great majority of the respondents presented a high level of IM, as described by Flores Meléndez et al.

Promoting IM during undergraduate training is essential since students with more altruistic motivation can achieve greater satisfaction and professional success.¹⁷

Strategies such as community-based learning and mentoring programs may be key to consolidating this trend.^{18,19} However, EM also plays an important role, complementing IM and enhancing learning.²⁰

TABLE 2. Respondents' future career intentions and expectations

Variable	N (%)
Do you want to do a residency? *	
Yes	44 (91.7)
I do not know	4 (8.3)
What specialization? *	
Pediatrics	5 (11.4)
Clinical specialties	17 (38.6)
Surgical specialties	12 (27.2)
Psychiatry	3 (6.8)
Ophthalmology	3 (6.8)
Anesthesiology	1 (2.4)
I do not know	3 (6.8)
Where will you do your residency? *	
In Argentina	34 (77.3)
Abroad	10 (22.7)
Will you be pursuing a master's degree? N = 130 (%)	
Yes	42 (32)
No	16 (12)
I have not decided yet	72 (55)
Will you pursue a doctorate? N = 130 (%)	
No	28 (22)
I have not decided yet	88 (68)
Yes	14 (11)
Will you do any rotations abroad? N = 130 (%)	
Yes	90 (69)
No	40 (31)
Ten years after finishing medical school, are you planning to work at (how many jobs at a time)? N = 130 (%)	
One job	36 (28)
Two jobs	84 (65)
Three jobs	10 (8)
Where do you expect to be working in ten years? N = 130 (%)	
High complexity hospital/institute	103 (79.2)
Primary health care	20 (15.4)
Non-governmental or governmental organization	2 (1.5)

*Answered only by medical students. N: number.

TABLE 3. Multivariate analysis of intention to migrate#

Variable	OR	95%CI
Gender (male)	0.7	(0.2 - 2.4)
Age	0.9	(0.7 - 1.1)
Foreigner	7.8	(1.9 - 32.4)*
Undergraduate student	1.5	(0.4 - 5.7)
Hospital rotations abroad	0.2	(0.03 - 1.5)
Ten-year income	1	(1 - 1.02)
High extrinsic motivation	0.7	(0.2 - 2)

Multinomial logistic regression, reference stay in Argentina, in the category go abroad.

* p-value <0.05.

In our study, the 10-year prevalence of intention to migrate in the whole sample was 17%, a lower value than that reported in other studies. In Romania, the migration rate was 42.2%,²¹ and in Tunisia, it reached 68%.²² These differences may be related to each region's socio-political and economic particularities.

Mayta-Tristán identified that those who wished to migrate expected to earn \$2,000 more than those who preferred to stay.¹⁴ In our bivariate analysis, participants who planned to migrate estimated earnings above \$1,200; however, this difference was not statistically significant in the multivariate analysis. This could indicate that other factors, such as career development or stability, are prioritized in the decision to migrate, which should be further investigated in future studies.

Concerning vacancies in the residency systems, improving working conditions such as limiting on-call duty, ensuring rest, adequate pay, lactation, daycare, facilitating leave, and promoting recreation could attract and retain new physicians.²³

Our study showed that the majority positively perceived PHC workers and healthcare tasks. When asked, the respondents indicated that they knew how much a physician earned in Argentina, and none of them expressed satisfaction with those salaries.

A study in our country surveyed second-year medical students on factors that predispose them to work in disadvantaged areas.²⁴ One out of five wanted to work in PHC, similar to our study, where it was one out of six. Factors such as choosing pediatrics, being older, being female, and having more MI influence this decision. In our study, older age was related to a better perception of PHC work.

Only 15% of our sample expressed the intention to work in PHC in ten years, similar to

what Mamani et al. found in Peru.²⁵

One limitation of the study was that it was only conducted with students from the UBA, so the results do not necessarily reflect the intentions of students from other provinces, who may have different working conditions and professional expectations.

Another limitation of this study is that the sample size estimation was based on migrants, which may affect the validity of the results for such a heterogeneous population as MS and PS.

On the other hand, although MSs and PSs may appear to be different populations, they are included because both are in the advanced stages of their formation and close to making key decisions about their professional future. Although pediatricians can work in PHC, other specialties, such as family medicine, have a greater affinity for this field. Our objective was not to compare these populations but to describe them together.

This study provides insight into students' motivations, aspirations, and perceptions of their future careers. Research with larger and more nationally representative samples could address the problems identified here and contribute to designing effective strategies to retain graduates in the Argentine health system.

CONCLUSION

Most respondents showed a high degree of IM, which was associated with the age at which they planned to study medicine. Being male was associated with higher EM. Despite low salary perceptions, most were satisfied with their choice to study and practice medicine. About 20% of the participants have intention to migrate in the next ten years, and foreigners are significantly more likely to migrate after completing their studies. The perception of PHC work was positive, although income was perceived negatively. ■

REFERENCES

- World Health Organization. Global strategy on human resources for health: Workforce 2030. [Accessed on January 23, 2025]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241511131>
- Silberman P. Residencias médicas en Argentina: características y desempeño de aspirantes en el examen único y en la adjudicación de plazas durante los años 2020-2022 en Argentina [Internet] [PhD thesis]. Buenos Aires: Universidad Nacional de La Plata; 2023. [Accessed on September 11, 2024]. Available from: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/160090>
- Argentina. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Cronograma adjudicaciones [Internet]. 2024. [Accessed on September 8, 2024]. Available from: <https://buenosaires.gob.ar/sites/default/files/2024-08/Cronograma%20adjudicaciones%20al%209.8.24.pdf>
- Mayta-Tristán P, Mejía CR, Riega-Lopez P, Rojas-Mezarina L, Posso M, Mezones-Holguín E. Proyección de trabajo en el interior del país y factores asociados en médicos recién colegiados de Lima, Perú 2010. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(2):186-93.
- Carr SE, Celenza A, Puddey IB, Lake F. Relationships between academic performance of medical students and their workplace performance as junior doctors. *BMC Med Educ*. 2014;14:157.
- Silva NL, Samarasekera K, Rodrigo C, Samarakoon L, Fernando SD, Rajapakse S. Why do doctors emigrate from Sri Lanka? A survey of medical undergraduates and new graduates. *BMC Res Notes*. 2014;7:918.
- Bernardini-Zambrini D, Barengo N, Bardach A, Hanna M, Núñez JM. ¿Migrar o no migrar? ¿Qué pasará con nuestra próxima generación de médicos? Estudio sobre causas y motivos en estudiantes avanzados de medicina en 11 universidades de España. *Aten Primaria*. 2010;43(5):222-6.
- Torres-Roman JS, Cruz-Avila Y, Suarez-Osorio K, Arce-Huamani MÁ, Menez-Sanchez A, Aveiro-Róbaló TR, et al. Motivation towards medical career choice and academic performance in Latin American medical students: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205674.
- Pelaccia T, Viau R. Motivation in medical education. *Med Teach*. 2017;39(2):136-40.
- Vansteenkiste M, Lens W, Deci EL. Intrinsic versus extrinsic goal contents in self-determination theory: Another look at the quality of academic motivation. *Educ Psychol*. 2006;41(1):19-31.
- Lanati M, Thiele R. Aid for health, economic growth, and the emigration of medical workers. EUI RSCAS, 2020/104, Migration Policy Centre. [Accessed on September 8, 2024]. Available from: <https://cadmus.eui.eu/handle/1814/69362>
- Mayta-Tristán P, Pereyra-Elías R, Montenegro-Idrogo JJ, Mejía CR, Inga-Berrosipi F, Mezones-Holguín E, et al. Profile and professional expectations of medical students from 11 Latin American countries: the Red-LIRHUS project. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):159.
- Mayta-Tristán P, Mezones-Holguín E, Carbajal-González D, Pereyra-Elías R, Montenegro-Idrogo JJ, Mejía CR, et al. Validación de una escala para medir las Motivaciones para estudiar Medicina (MEM-12) en estudiantes Latinoamericanos. *Arch Med*. 2015;11(3):7.
- Mayta-Tristán P, Dulanto-Pizzorni A. Prevalencia y factores asociados con la intención de Emigración en internos de medicina de una universidad pública, Lima 2007. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2008;25(3):274-8.
- Mayta-Tristán P, Mezones-Holguín E, Pereyra-Elías R, Montenegro-Idrogo JJ, Mejía CR, Dulanto-Pizzorni A, et al. Diseño y validación de una escala para medir la percepción sobre el trabajo en el primer nivel de atención en estudiantes de medicina de Latinoamérica. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(2):190-6.
- Flores Meléndez M, Góngora Cortés JJ, López Cabrera MV, Eraña Rojas IE. ¿Por qué convertirse en médico?: la motivación de los estudiantes para elegir medicina como carrera profesional. *Educ Méd*. 2020;21(1):45-8.
- Powis D, Munro D, Bore M, Eley D. Why is it so hard to consider personal qualities when selecting medical students? *Med Teach*. 2020;42(4):366-71.
- Okayama M, Kajii E. Does community-based education increase students' motivation to practice community health care? - a cross sectional study. *BMC Med Educ*. 2011;11:19.
- Stirba R. Estudio de la motivación en Estudiantes de Medicina y cómo preservarla. *Educ Méd*. 2021;22(3):181.
- Sanchez Pimentel JI, Rosario Pacahuala EA, Medina Gamero AR. La motivación extrínseca: ¿factor determinante en la Carrera de Medicina? *Educ Méd*. 2021;22(S5):451-2.
- Suciu ŞM, Popescu CA, Ciunageanu MD, Buzoianu AD. Physician migration at its roots: a study on the emigration preferences and plans among medical students in Romania. *Hum Resour Health*. 2017;15(1):6.
- Haouari W, Omri S, Labyadh A, Feki R, Gassara I, Charfi N, et al. Factors Driving the Emigration Intentions of Young Tunisian Medical Professionals. *Eur Psychiatry*. 2024;67(S1):S829-30.
- Eymann A, Facioni C, Rosa J, Reboiras F, Faingold D. ¿Qué priorizan los médicos recién graduados al momento de elegir la institución para realizar la residencia? *Rev Hospital B Aires*. 2020; 40(3):127-31.
- Borracci RA, Arribalzaga EB, Couto JL, Dvorkin M, Ahuad Guerrero RA, Fernandez C, et al. Factors affecting willingness to practice medicine in underserved areas: a survey of Argentine medical students. *Rural Remote Health*. 2015;15(4):3485.
- Tarqui-Mamani CB, Sanabria Rojas HA, Zárate Cárdenas E. Expectativas de laborar en el primer nivel de atención de salud de los estudiantes de una facultad de medicina de Lima, Perú. *An Fac Med*. 2015;76(1):57-62.

Presentación del nuevo caso clínico

En el próximo número se publicará el diagnóstico, manejo y tratamiento de este caso.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 14 años de edad, previamente sana, que consultó al Servicio de Dermatología Infantojuvenil por control de nevos. Al examen físico, presentaba nevos melanocíticos sin signos de atipia. Por otro lado, se observó en región subescapular derecha pápulas puntiformes de coloración marrón-negruzca agrupadas que impresionaban seguir las líneas de Blaschko (*Figura 1*). Refería que esta lesión era asintomática y que, hasta el momento, no había realizado ningún tipo de tratamiento. Es de destacar que era de reciente aparición, y se

había ido extendiendo progresivamente. Mediante la revisión de la historia clínica de la paciente, confirmamos este dato, ya que un año y medio antes había realizado una consulta con nuestro servicio, donde no se había hallado esta lesión. La paciente no presentaba otras manifestaciones clínicas y no tenía antecedentes personales de relevancia.

¿Cuál es su diagnóstico?

- Nevo queratinocítico
- Síndrome del nevo comedónico
- Nevo comedónico

FIGURA 1. Múltiples pápulas puntiformes de distintos tamaños de coloración marrón-negruzca agrupadas con distribución lineal



J MED INTERNET RES. 2024 DEC 2;26:E60258.

Ecosistemas de información digital en la coordinación asistencial moderna y en las experiencias del paciente en su atención, y desafíos y oportunidades para las soluciones de inteligencia artificial

Digital Information Ecosystems in Modern Care Coordination and Patient Care Pathways and the Challenges and Opportunities for AI Solutions.

Chen Y, Lehmann CU, Malin B.

RESUMEN

La integración de tecnologías digitales en la atención médica ha mejorado significativamente la eficiencia y la eficacia de la coordinación del cuidado. Este artículo analiza los ecosistemas de información digital en la coordinación asistencial moderna, centrándose en el proceso de generación de información, actualización, transmisión e intercambio de información a lo largo de la experiencia del paciente. Se identifican varios desafíos dentro de este ecosistema, que incluyen problemas de interoperabilidad, silos de información, dificultades en el mapeo de los circuitos de atención, sobrecarga de trabajo para los profesionales, brechas en la comunicación y coordinación, y cumplimiento de normativas de privacidad. Estas dificultades con frecuencia afectan la eficiencia y la calidad del cuidado. La inteligencia artificial (IA) ofrece soluciones para mejorar la interoperabilidad, optimizar los flujos de trabajo clínico, personalizar la atención e integrar las preferencias del paciente. Al aprovechar estratégicamente la IA, los sistemas de salud pueden fortalecer la coordinación y los resultados clínicos.

COMENTARIO

La digitalización del cuidado pediátrico, apoyada por la inteligencia artificial (IA), representa una transformación clave en la forma en que se brinda cuidado a los pacientes.

Uno de los principales beneficios de la IA es la capacidad de optimizar los flujos de trabajo clínico, permitiendo a los pediatras reducir el tiempo dedicado a tareas administrativas y aumentar el tiempo de atención directa con sus pacientes. Además, el análisis predictivo basado en IA facilita diagnósticos más rápidos y precisos, permite intervenciones tempranas y reduce las complicaciones en los pacientes pediátricos.¹

Sin embargo, la adopción de la IA en la pediatría plantea varios desafíos éticos y de seguridad. Es fundamental garantizar la protección de los datos sensibles de los niños, ya que representan una población especialmente vulnerable. La implementación de algoritmos de IA debe ser transparente y equitativa para evitar sesgos que puedan afectar negativamente el diagnóstico y tratamiento de ciertos grupos poblacionales.² Además, el uso de la IA no debe reemplazar la relación médico-paciente sino complementarla, asegurando siempre un enfoque humanizado en la atención pediátrica.

En conclusión, la IA tiene el potencial de transformar la pediatría al mejorar la eficiencia y precisión del diagnóstico, optimizar la gestión de datos clínicos y reducir la carga administrativa sobre los pediatras. No obstante, su implementación debe realizarse de manera responsable, priorizando la ética, la seguridad de los datos y la equidad en el acceso a estas tecnologías. La clave del éxito en la adopción de la IA en pediatría será su integración armoniosa con la práctica clínica tradicional, asegurando que el bienestar de los niños siga siendo la principal prioridad.

Paula Otero 

Hospital Italiano de Buenos Aires

REFERENCIAS

1. He J, Baxter SL, Xu J, Xu J, Zhou X, Zhang K. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nat Med.* 2019;25(1):30-6.
2. Rehburg F, Graefe A, Hübner M, Thun S. How Interoperability Can Enable Artificial Intelligence in Clinical Applications. *Stud Health Technol Inform.* 2024;316:596-600.

*Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires
Instituto de Pediatría y Puericultura. Prof. J. P. Garrahan*

TRATAMIENTO DE LA TOS CONVULSA CON AUREOMICINA

POR LOS

DRES. PROF. JUAN P. GARRAHAN, JOSE M. ALBORES,
MARCELO F. CANEVARI y JOAO DE M. CARVALHO FILHO

Puede decirse sin exageración, que en pocas enfermedades de la infancia se han propuesto tan vasto número de medicaciones como en la tos convulsa; mencionándose entre las eficaces, los cuidados higiénico-físicos, toda la gama de los antiespasmódicos y sedantes, ácido ascórbico en grandes dosis, oxigenoterapia parenteral y anoxioterapia (vuelos en avión), vacunas de diversos tipos, sueros hiperinmunes, y muchas más.

No obstante, las estadísticas demuestran que en los niños menores de un año la mortalidad continúa siendo muy elevada, con índices del 21 al 80 %, como consecuencia de complicaciones pulmonares, neurológicas y asfixia durante el ataque¹.

El empleo de la estreptomicina y polimixina, con propiedades antibacterianas para el *H. pertussis*, representó un adelanto significativo, aunque junto con éxitos francos se informaron resultados poco satisfactorios.

Muy recientemente han aparecido dos nuevos antibióticos, la aureomicina y la cloromicina, de eficacia probada a juzgar por los primeros trabajos ya publicados, faltando todavía experiencia más amplia para poder definir sus auténticas posibilidades.

Por tal razón, hemos creído que pudiera resultar oportuno y útil informar lo observado por nosotros en el tratamiento con aureomicina.

MATERIAL Y METODOS

El material clínico reunido comprende 9 niños, cuya edad oscila entre 2 meses y 6 años (incluyéndose también un joven de 19 años), con tos convulsiva sin complicaciones, controlados en su mayor parte en los Consultorios Externos del Instituto de Pediatría y Puericultura del Hospital de Clínicas, que dirige uno de nosotros.

El diagnóstico se hizo tomando como base el cuadro clínico, caracterizado como se sabe, por anorexia, la presencia de tos paroxística con "reprise" a predominio nocturno, acompañada generalmente de vómitos y cianosis en el momento del acceso.

GARRAHAN y Colab.—TRAT. TOS CONV. con AUREOMICINA 275

No se efectuaron estudios bacteriológicos, y el hemograma en los casos que se investigó, demostró leucocitosis con linfocitosis.

En lo que se refiere al tratamiento, este se instituyó entre 11 y 45 días después de iniciada la enfermedad, habiendo recibido previamente estreptomina, dos pacientes, y medicación sintomática casi todos los otros, sin obtener beneficio.

La aureomicina se suministró con intervalos de 6 horas, en dosis variables, de 25 a 100 mg por kilo de peso en 24 horas, durante 1 a 3 días, para reducirlas luego a la mitad, durante 2 a 4 días más. En ninguna circunstancia se prolongó después del séptimo día. La cantidad correspondiente a cada dosis se disolvió en agua, leche, o jugos de frutas azucarados.

Además, se tuvo la precaución de suprimir toda otra terapéutica que pudiera influir en los resultados.

RESULTADOS

Se los clasifica en 4 grupos: A, excelente; B, bueno; C, dudoso; D, negativo.

GRUPO A: Incluimos en él los casos I, III, VI, VII) que reaccionaron de manera espectacular, con atenuación de la sintomatología a las 24 ó 48 horas, y desaparición total al 7º día, como puede verse en la siguiente historia.

CASO VII.—E. M. B., de 5 años. Peso: 17 kilos. La niña tose desde hace 28 días, al principio alguna que otra vez, sin particularidades salientes. Diez días antes de ser examinada por nosotros, tiene accesos típicos de tos convulsiva que se repiten con gran intensidad cada media hora. Se indica aureomicina a razón de 50 mg diarios por kilo de peso durante 3 días, y la mitad de esta dosis los 3 días siguientes, siempre con intervalos de 6 horas.

La evolución de los accesos, conforme la minuciosa descripción proporcionada por el padre, fué esta: la misma noche en que se inició el tratamiento tose cada hora; la segunda, cada 2 horas; la tercera, cada 3 horas; la cuarta lo hace solamente dos veces; la quinta una vez, y finalmente la sexta noche, no tose más. Mejora de peso y apetito.

Vista 20 días después, nos informan que la curación fué completa.

GRUPO B: Figuran aquí los casos (II, VIII, IX) en los que la aureomicina modificó favorablemente el cuadro clínico, quedando después del sexto día solo accesos débiles y espaciados, como ocurrió en la observación que detallamos enseguida:

CASO VIII.—M. L. T., de 6 años. Peso: 22.500 g. Desde hace un mes tose continuamente. Llevada a un médico, le diagnostica coqueluche y aconseja la medicación habitual para estos enfermos. Como no mejora, continúa sin apetito, pierde peso y la tos se hace más intensa por la noche, se solicita nuestra colaboración. Prescribimos aureomicina en dosis de 50 mg diarios por kilo de peso el primer día y 25 mg los siguientes hasta el sexto día.

A las 24 horas los accesos ya son menos numerosos, y en los días subsiguientes la mejoría se acentúa, disminuyendo estos en número e intensidad. Finalmente, después del sexto día sigue con los accesos, pero muy débiles y con excelente estado general.

GRUPO C: Comprende los dos casos restantes (IV, V), que parecieron beneficiarse de la terapéutica por la discreta disminución del número e intensidad de los accesos. He aquí un ejemplo de este grupo:

CASO IV.—G. S., de 3 años. Peso: 14 kilos. La enfermedad se inicia hace 20 días, con tos, catarro y fiebre. Mejoró luego la fiebre, persistiendo la tos que fué tomando el aspecto característico de la coqueluche, hasta llegar a tener 11 a 12 accesos por día, con "reprise" y vómitos. Hecho el diagnóstico se indica estreptomycinina, 0.500 g diarios en inyecciones durante 3 días, y 0.250 g tres días más. No mejora, por lo que procedemos a dar aureomicina, 50 mg por kilo de peso en 24 horas durante 2 días y 15 mg hasta completar los 6 días. Disminuye el número de accesos, pero sin modificar su intensidad.

GRUPO D: Casos negativos, no fueron registrados.

En lo que respecta a inconvenientes podemos decir que la aureomicina fué ingerida sin dificultad, no provocando aparentemente ningún fenómeno de intolerancia o toxicidad.

A continuación, en forma de cuadro, figuran los datos principales relativos a los casos observados.

Cuadro general de los casos tratados

Casos	Edad	Peso en gr.	Tiempo enferm. en días	Dosis		Duración en días	Resultados	Observaciones
				Diaria en mg.	Total en gr.			
Nº I G. S.	2 meses	5.000	11	50 a 100	1.750	5	Excelente	Recibió estreptomycinina. Medio contagioso.
Nº II G. C. S.	17 "	10.500	20	25 "	50	2.250	6	Bueno
Nº III C. A.	2 años	12.000	15	25 "	45	2.250	6	Excelente
Nº IV G. S.	3 "	14.000	20	15 "	50	1.875	6	Dudoso
Nº V A. F.	3 a. 6 m.	15.000	15	25 "	50	3.375	6	Dudoso
Nº VI L. C. H.	4 años	19.000	25	50 "	100	4.000	7	Excelente
Nº VII E. M. B.	5 "	17.000	28	25 "	50	3.725	6	Excelente
Nº VIII M. L. T.	6 "	22.500	45	20 "	40	3.500	6	Bueno
Nº IX O. R. T.	19 "	48.200	20	12 "	25	4.500	6	Bueno

COMENTARIO

La primera referencia acerca del empleo de aureomicina en tos convulsiva, es la de Bell, Pittman y Olson³, quienes después de demostrar

GARRAHAN y Colab.—TRAT. TOS CONV. con AUREOMICINA 277

su real eficacia profiláctica y terapéutica en ratones inoculados con *H. pertussis*, verificada también por Bradford y Day⁴, deciden usarla en 20 niños de 1 mes a 6 años de edad.

El antibiótico se dió por boca, mezclado con jarabe de cerezas, iniciándose el tratamiento entre el 2º y 17º días del comienzo de la tos paroxística. En los 8 primeros casos se suministró un total de 500 mg por kilo de peso en 4 días, y en los 12 restantes la misma posología en 8 días (que representan, 125 mg y 62,5 mg por kilo en 24 horas, respectivamente).

Para valorar los resultados, que están sintetizados en el cuadro adjunto, los autores tuvieron en cuenta las modificaciones experimentadas por los accesos, en número e intensidad, comparándolas con las de un grupo control, no tratado, objeto de una anterior investigación.

Persistencia de la tos paroxística en casos de coqueluche con y sin tratamiento aureomicínico (Bell, Pittman y Olson)

Año	Tratamiento	Total de casos	Días de duración de la tos paroxística							
			Menos de 20		20 a 29		30 a 39		Más de 40	
			Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1949	Aureomicina.	20	7	35	10	50	2	10	1	5
1938-47	Sin aureomicina	380	25	6,5	54	14,2	89	23,4	212	55,8

Bell y colaboradores en sus conclusiones establecen que: "la aureomicina dada por vía bucal en dosis aparentemente no tóxicas acorta el curso clínico de la enfermedad". Pero sólo en pocos casos, especialmente en los tratados en forma precoz, produce curación inmediata y rápida.

Conocemos asimismo una experiencia clínica de Miller y Ross¹² citada por Knight, en 6 lactantes, donde se destaca la rápida mejoría de la cianosis y los vómitos en los 3 ó 4 primeros días, con desaparición de la tos entre el séptimo y décimo. Es de hacer notar que Miller y Ross emplean dosis de 333 mg por kilo y por día, dosis varias veces por encima de la usual, sin observar fenómenos tóxicos.

Werner Bustamante⁶, en la "Revista Chilena de Pediatría", publica 2 casos que evolucionaron favorablemente con 20 a 30 mg por kilo de peso diario.

Por nuestra parte, tenemos también una impresión favorable del efecto terapéutico de la aureomicina, pues contamos con 4 casos en los que la respuesta fué excelente, buena en 3 y dudosa en 2, sin registrar ningún fracaso evidente.

Llama la atención, en el conjunto de las observaciones a que nos hemos referido, incluyendo las nuestras, que éxitos similares hayan sido logrados con dosis de una magnitud tan dispar. Ello permite decir que no hay por ahora fundamento seguro para establecer la posología, y plantea

también la duda de que algunos resultados insuficientes fuesen debidos a defectos de dosis y de técnica del tratamiento. Por otra parte deberá tenerse presente la bien conocida caprichosidad de la evolución de la tos convulsa. En consecuencia, conviene expresar que es menester aún que se recoja mayor experiencia sobre el particular. Entre tanto, nos ha parecido a nosotros, que la conducta más lógica fuera aceptar para la mayoría de de los casos, las dosis generalmente establecidas en las infecciones del niño ^{7, 8, 10}.

Puede por lo tanto aseverarse que la aureomicina es un recurso eficaz para reducir la intensidad de los accesos de la tos convulsa y acortar la duración de la enfermedad. Pero no se dispone de bases firmes para establecer su dosificación, ni de experiencia acerca de sus efectos profilácticos sobre la enfermedad y sus complicaciones, ni tampoco sobre su acción esterilizadora, por así decirlo, en el enfermo, que lo torne pronto no contagiante, problema este que ha sido planteado por el uso de la estreptomina ^{5, 11}.

Creemos que estamos viviendo un momento crucial en el tratamiento de la tos convulsa. No hay duda que en ciertos casos la estreptomina ^{13, 15, 16} es eficaz. Lo mismo ocurre ahora, y al parecer con mayor evidencia, con la aureomicina. Pero además, se anuncian éxitos obtenidos con la polimixina⁹ y la cloromicina¹⁴. Todo esto obligará a resolver cuál tratamiento es realmente más activo y menos tóxico; asimismo, cuáles son las posibilidades de las terapéuticas asociadas, sobre lo cual en este momento la literatura informa de una posible inhibición entre la aureomicina y estreptomina².

SUMARIO

1º Se presentan 9 casos de tos convulsa sin complicaciones, tratados con aureomicina, con resultados satisfactorios.

2º Las dosis variaron entre 40 y 100 mg por kilo de peso en 24 horas, los 3 primeros días, disminuidas luego de 25 a 50 mg durante 3 ó 4 días más; suministrados por vía oral, con intervalos de 6 horas.

3º En ningún caso el tratamiento se prolongó más de 7 días.

4º Con la posología prescripta no se observaron inconvenientes, ni fenómenos de intolerancia o toxicidad.

5º En el curso de la publicación se dan los fundamentos del plan terapéutico adoptado, se pasa revista a los trabajos experimentales y clínicos sobre aureomicina en tos convulsa, y se plantean los nuevos problemas creados con el advenimiento de los antibióticos.

SUMMARY

1) Nine cases of whooping cough treated with aureomycin with satisfactory results are reported.

2) Aureomycin was administered orally. The drug was given with a dosage of 40 to 100 mg per kilogram of body weight every 24 hours during 3 days and in the following 3 to 4 days, 25 to 50 mg, divided in 4 equal doses.

3) In any case the treatment lasted more than 7 days.

4) No toxic effects were observed in the patients treated with these doses.

5) During the course of these studies the bases of the plan of therapy adopted are given, a report of the experimental and clinical cases of aureomycin in whooping cough is made, and the new problems created with the use of the antibiotics are discussed.

BIBLIOGRAFIA

1. Albores, J. M.—Tratamiento de la tos convulsiva y sus complicaciones con estreptomycin. "La Semana Méd.", 1948; 2, 1083.
2. Almklov, J. R. y Hansen, A. E.—Aureomycin in staphylococcal meningitis complicating subarachnoid hemorrhage in sickle cell anemia. "Pediatrics", 1949; 3, 764.
3. Bell, J. A.; Pittman, M. y Olson, B. J.—Pertussis and aureomycin. "Pub. Health Rep.", 1949; 64, 764.
4. Bradford, W. L. y Day, E.—The action of aureomycin, polymyxin B, and streptomycin in experimental murine pertussis. "J. Ped.", 1949; 35, 33.
5. Bulgarelli, R.—La estreptomycin nella pertossi. "Policlin. Infantile", 1948; 8, 372; in "Clinica Nuova", 1949; 3, 116.
6. Bustamante, W. E.—Coqueluche tratada con aureomicina. "Rev. Chil. de Ped.", 1950; 21, 76.
7. Chandler, C. A.; Schoenbach, E. B. y Bryer, M. S.—Staphylococcal infections treated with aureomycin. "Pediatrics", 1949; 4, 149.
8. Chandler, C. A. y Hodes, H. L.—Aureomycin in the treatment of infections with H. influenzae type B. "Pediatrics", 1950; 5, 267.
9. Kaplan, S.; Fischer, A. E. y Kohn, J. L.—Treatment of Pertussis with Polymyx B (Aerospirin). "J. Ped.", 1949; 35, 49.
10. Long, P. H.; Chandler, C. A.; Bliss, E. A.; Bryer, M. S. y Schoenbach, E. B.—The use of antibiotics. "J. A. M. A.", 1949; 141, 315.
11. Lust, M.—Le traitement de la coqueluche par la streptomycine. "Presse Méd.", 1948; 56, 475.
12. Miller y Ross.—Cit. por Knight, "J. A. M. A.", 1949; 141, 317.
13. Olinto, M. y Lacerda Rocha, O.—Tratamento da coqueluche pelo aerosol-estreptomycin. "Rev. Bras. Med.", 1950; VII, 1.
14. Payne, E. H.; Levy, M.; Moscova vamorá, G.; Sejas Villaroel, M. y Zabalaga Canales, E.—Pertussis treated with Chloramphenicol. "J. A. M. A.", 1949; 141, 1298.
15. Telles, W.—A estreptomycin no tratamento da coqueluche. "Rev. Bras. Med.", 1950; VII, 6.
16. Wannaker, L. W.; Kohn, J. L. y Weischsell, M.—Streptomycin in treatment of whooping-cough. "Am. J. Dis. of Child.", 1949; 78, 20.

Recomendaciones para la inmunización de pacientes con errores innatos de la inmunidad

Recommendations about immunizations in patients with inborn errors of immunity

María N. Tahuil¹ , Carolina Bouso¹ , Agustina Llaens¹ , Luciano Urdinez¹ , Andrea Gómez Raccio¹ , Daniela Di Giovanni¹ , Lucía Spossito¹ , Miguel Galicchio¹ , Diana Liberatore¹ , Víctor C. Skrie¹ , Julio C. Orellana¹ , Elma Nievas¹ , Lucía Tarquini¹ , Lorena Regairaz¹ , Jesica Triguy¹ , Sonia Peña¹ , María C. Ballester¹ , Danila Labonia² , Guadalupe Pérez³ , Ana L. Tolin¹ , Mariana Villa¹ , Diana Cabanillas¹ 

RESUMEN

Los errores innatos de la inmunidad (EII) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que afectan el número y/o la función de los distintos componentes del sistema inmune, lo que predispone a un incremento de la tasa y gravedad de infecciones, enfermedades autoinmunes, manifestaciones alérgicas, autoinflamación y malignidad.

En estos pacientes, la inmunización con vacunas inactivadas es generalmente segura, pero puede no ser efectiva en determinados grupos de EII, sin generar el efecto protector deseado. La aplicación de vacunas vivas atenuadas (virales y bacterianas) puede llevar al desarrollo de enfermedad asociada a la inmunización, con elevada morbilidad y mortalidad, por lo que amerita previamente consultar al especialista.

El presente informe resume las conclusiones del Grupo de Trabajo de Inmunología de la Sociedad Argentina de Pediatría respecto a la vacunación en pacientes con EII y sus convivientes, en pacientes bajo inmunosupresión farmacológica y en receptores de trasplante de células precursoras hematopoyéticas.

Palabras clave: vacunación; síndromes de inmunodeficiencia; receptores de trasplantes.

ABSTRACT

Inborn errors of immunity (IEI) are a heterogeneous group of hereditary disorders that affect in number and/or function different components of the immune system, resulting in an increased risk and severity of infections, autoimmune diseases, allergic manifestations, autoinflammation and malignancy.

Inactivated vaccines are generally safe in these patients, but may be ineffective in some cases, due to difference in immunogenicity. However, live viral and bacterial vaccines may lead to disease, with high morbidity and mortality, so it is essential a previous immunological work-out.

In this document, the Pediatric Immunology Work Group of the Sociedad Argentina de Pediatría summarizes recommendations about immunizations in patients with IEI, their household contacts, as well as in patients under immunosuppressive treatment and hematopoietic stem cell transplant recipients.

Keywords: vaccination; immunologic deficiency syndromes; transplant recipients.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10308>

Cómo citar: Tahuil MN, Bouso C, Llaens A, Urdinez L, Gómez Raccio A, Di Giovanni D, et al. Recomendaciones para la inmunización de pacientes con errores innatos de la inmunidad. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202310308.

¹ Grupo de Trabajo de Inmunología, Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Servicio de Trasplante de Médula Ósea, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³ Servicio de Epidemiología e Infectología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María N. Tahuil: nataliatahuil@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 23-12-2023

Aceptado: 5-7-2024



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 errores innatos de la inmunidad (EII) constituyen un grupo de trastornos genéticos que afectan el número y/o la función de componentes del sistema inmune.

Su prevalencia es de 1:5000-10 000 nacimientos. Comprenden defectos de la inmunidad adaptativa, innata, inmunodeficiencias con fenotipos característicos, trastornos desregulatorios, síndromes autoinflamatorios, defectos del fagocito, del complemento y fenocopias.¹

La inmunización en estos pacientes requiere una evaluación precisa de la relación riesgo-beneficio para garantizar la mayor protección y prevenir eventos adversos.

Las vacunas inactivadas son seguras y pueden ser efectivas en estos pacientes; por otro lado, las vacunas vivas atenuadas (VVA) pueden no ser protectoras o generar enfermedad asociada a la inmunización, lo que conlleva una alta morbilidad y mortalidad.²

Con el objetivo de actualizar las recomendaciones de inmunización en pacientes con EII, el Grupo de Trabajo de Inmunología actualizó el consenso sobre la indicación de vacunas en estos pacientes, incluyendo además pacientes bajo tratamiento inmunosupresor, trasplantados y convivientes.

CONSIDERACIONES GENERALES RESPECTO A INMUNIZACIONES EN PACIENTES CON ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD

1. En la actualidad, existen más de 485 genes asociados a EII, con diferentes grados de compromiso inmunitario, lo que dificulta establecer recomendaciones universales con respecto a la inmunización.¹
2. La seguridad y la eficacia de las vacunas dependerán de la naturaleza y el grado de inmunosupresión. Al identificar el EII y la gravedad del compromiso inmunológico, se evaluará la inmunización sobre la base del beneficio o el riesgo que esto implique.²
3. Las mejores vacunas son aquellas que estimulan el desarrollo de plasmocitos de larga vida con producción de anticuerpos de alta afinidad y células B de memoria.²
4. En los últimos años, han surgido nuevas plataformas de vacunas (basadas en ácidos nucleicos, vectores virales o nanopartículas), utilizadas para desarrollar vacunas contra COVID-19 y otras enfermedades emergentes.³
5. En pacientes con EII con terapia de

reemplazo con inmunoglobulina (TRIg), independientemente del diagnóstico genético, se suspende el esquema nacional de inmunizaciones, ya que no hay evidencia de que la vacunación tenga algún efecto beneficioso en estas circunstancias, con excepción de la vacuna contra la hepatitis B (VHB), antigripal anual y esquema completo de COVID-19. Las vacunas detalladas en el punto 6 podrían ser beneficiosas en algunos de estos pacientes; se requiere consulta con especialista en inmunología.^{4,5}

6. En pacientes con EII que no reciban TRIg, se recomiendan esquemas completos de vacunas del calendario nacional. Se deben analizar, de acuerdo al tipo de EII, las indicaciones de las vacunas vivas atenuadas (VVA) y las vacunas especiales detalladas en la *Tabla 1*.^{6,7}
7. Vacuna recombinante basada en el DENV-2 (QDENGAR[®]) y fiebre amarilla (FA): por tratarse de VVA están contraindicadas en inmunodeficiencias con compromiso celular profundo, mientras que en el resto de los EII se requiere consultar al especialista.^{8,9}
8. Con la llegada de nuevas vacunas, como contra el virus respiratorio sincitial (VRS) y la antineumocócica conjugada (PCV20), se requerirá una evaluación permanente tanto de sus indicaciones como del beneficio en pacientes con EII.

INMUNODEFICIENCIAS QUE AFECTAN LA INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL

Las inmunodeficiencias combinadas comprenden un subgrupo heterogéneo de EII que afectan en número y/o funcionalidad a los linfocitos T y B. De acuerdo al defecto genético, el compromiso de estos componentes puede variar en su gravedad. A su vez, los pacientes pueden o no tener manifestaciones sindrómicas extraimmunológicas. Para su manejo, podríamos categorizarlas en 2 grupos:

1. Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG): es el EII más grave. Si bien se han descrito varios genes que pueden dar este fenotipo, todas comparten la ausencia (cuantitativa y/o cualitativa) de linfocitos T. Los pacientes son susceptibles a infecciones por cualquier patógeno (bacterias, virus, hongos, parásitos, micobacterias), por lo que una infección en ellos representa un gran riesgo. El tratamiento consiste en prevención de infecciones (TRIg, quimioprofilaxis) hasta el trasplante de células

progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Recomendaciones:

- Contraindicación absoluta de VVA, dado que pueden generar enfermedad por el agente vacunal.¹⁰
- En caso de recibir BCG, iniciar quimioprofilaxis con isoniazida y rifampicina hasta la reconstitución inmunológica pos-TCPH. Es imprescindible descartar infección diseminada.¹¹
- El uso de vacunas inactivadas no está recomendado por la falta de respuesta. Esto representa una excepción al tratamiento de los pacientes con TRIg.¹¹

2. Inmunodeficiencias combinadas no graves e inmunodeficiencias combinadas sindrómicas: se incluyen aquí un grupo de patologías y síndromes muy diferentes entre sí; detallarlos escapa a los objetivos de este consenso. Todos presentan compromiso de linfocitos T y B menos profundo que la IDCG.

Recomendaciones:

- Contraindicación absoluta de VVA hasta la evaluación por un especialista en inmunología. En la *Tabla 2*, se resumen los criterios utilizados para establecer la inmunocompetencia del paciente con el fin de poder recibir estas vacunas.¹²
- Pueden usarse vacunas inactivadas, aunque su efectividad es variable.
- Se ha establecido con especial énfasis la recomendación de vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) cuadrivalente o nonavalente (según disponibilidad) para las siguientes entidades: deficiencias de DOK8, STK4, NEMO, CD40, CD40L, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, síndrome de Netherton y linfopenia CD4 idiopática.¹³
- En caso de requerir TRIg, ver el punto 5 de "Consideraciones generales".

DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS

Estos trastornos afectan principalmente al linfocito B, con compromiso de la síntesis y/o el funcionamiento de las inmunoglobulinas. Las manifestaciones clínicas más comunes son las infecciones bacterianas recurrentes.

De acuerdo a la necesidad de TRIg, se pueden clasificar en 2 grupos:

1. Deficiencias predominantemente de anticuerpos con TRIg: incluyen agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable (IDCV)

y síndrome de hiper-IgM. Si bien las VVA están contraindicadas, debido a la situación epidemiológica relacionada con la tuberculosis en nuestro país, la indicación de BCG quedará a criterio del especialista.^{6,14,15} El resto de las recomendaciones se detallan en el punto 5 de "Consideraciones generales".

2. Deficiencias predominantemente de anticuerpos sin TRIg: incluyen déficit selectivo de IgA (DSA), déficit específico de anticuerpos, déficit de subclases de IgG e hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. En estos casos está contraindicada la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV).^{14,15} Existen datos limitados respecto al uso de vacunas mucosas atenuadas (rotavirus, Ty21a) en DSA. Se recomienda consultar al especialista.¹⁴ Las vacunas inactivadas son seguras y deben administrarse según el calendario de vacunación vigente, aunque la efectividad es variable. En algunos casos, se indica realizar controles serológicos para evaluar la respuesta posvacunal, a fin de documentar títulos protectores y evaluar refuerzos.¹⁶ Las vacunas especiales recomendadas se detallan en la *Tabla 1*.

ENFERMEDADES CON DESREGULACIÓN INMUNE

Los EII con desregulación incluyen 4 subgrupos:¹

1. Linfocitosis hemofagocítica familiar (fHLH), con o sin hipopigmentación.
2. Defectos con susceptibilidad al virus Epstein-Barr (VEB), incluidas deficiencias de SAP y XIAP, que se comportan como inmunodeficiencias combinadas con predisposición a linfocitosis hemofagocítica (HLH).¹⁷
3. Síndromes con autoinmunidad con/sin linfoproliferación.
 - 3.a. Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS): asocian defecto funcional del linfocito B con riesgo de infecciones bacterianas invasivas (*Streptococcus pneumoniae*). Una minoría presenta hipogammaglobulinemia y linfopenia T CD4.^{18,19}
 - 3.b. Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (APS-1), también denominado APECED (por las siglas en inglés de *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*): presentan riesgo de atrofia esplénica en un 10-20 %.²⁰

4. Enfermedades con desregulación y colitis: los pacientes afectados, además del compromiso inmune innato, agregan el conferido por la inmunosupresión, tratamiento necesario en la mayoría de los casos. Por lo tanto, la indicación de cualquier vacuna requiere consultar al especialista.^{21,22}

Recomendaciones:

- Para los pacientes con TRlg, se aplican las recomendaciones del punto 5 de "Consideraciones generales". Las vacunas inactivadas son seguras, pero no siempre efectivas. Los grupos con predisposición a infecciones y/o asplenia se beneficiarían con vacunas especiales delineadas en la *Tabla 1* y en el apartado "Asplenia". Las VVA están contraindicadas en todos los defectos que predisponen a HLH, ya que pueden actuar como gatillo de esta.²³ En los restantes defectos, se requiere consultar al especialista.

DEFECTOS CONGÉNITOS DEL FAGOCITO (EN NÚMERO O FUNCIÓN)

Comprenden 4 grupos:¹

1. Neutropenias congénitas: los pacientes con neutropenias leves y moderadas (recuento absoluto de neutrófilos -RAN- $>500/\text{mm}^3$) no presentan mayor riesgo de efectos adversos a ninguna vacuna. En las neutropenias graves (RAN $<500/\text{mm}^3$), pueden administrarse todas las vacunas inactivadas. La aplicación de VVA requiere consultar al especialista.^{15,24}
2. Defectos de motilidad (defectos de moléculas de adhesión: LAD): grupo de patologías con falla en la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, que impide el normal funcionamiento de los neutrófilos. Presentan infecciones graves sin formación de pus, retardo en la caída del cordón umbilical y leucocitosis con neutrofilia. Tienen contraindicación absoluta de VVA y pueden recibir todas las vacunas inactivadas.^{15,25}
- 3 y 4. Defectos del estallido respiratorio (enfermedad granulomatosa crónica: EGC); otros defectos no linfoides (deficiencia de GATA2 y proteinosis alveolar pulmonar): la EGC es un trastorno de la actividad microbicida de los fagocitos, que predispone a infecciones recurrentes bacterianas y fúngicas graves. Tanto los pacientes con EGC como los que poseen defectos no linfoides pueden recibir todas las vacunas inactivadas. Están

contraindicadas las VVA bacterianas (BCG y Ty21). Para indicar VVA virales, se requiere consulta al especialista.^{15,24}

DEFECTOS EN LA INMUNIDAD INTRÍNSECA E INNATA

Comprenden 5 grupos de entidades con características muy diferentes. Las vacunas inactivadas son seguras, pero no siempre efectivas. Para los pacientes con TRlg, aplican las recomendaciones del punto 5 de "Consideraciones generales".

1. Susceptibilidad mendeliana a micobacterias: defectos genéticos que alteran la producción o respuesta al interferón gamma (IFN- γ), con susceptibilidad a micobacterias ambientales y a enfermedad localizada y/o diseminada por BCG. Los pacientes tienen contraindicadas las VVA bacterianas: BCG, Ty21a. Para indicar VVA virales, se requiere consulta al especialista.²⁶⁻²⁸
2. Enfermedades con predisposición a VPH: se incluye epidermodisplasia verruciforme (EV) condición con susceptibilidad a beta-VPH (VPH 5-8) y WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis), inmunodeficiencia combinada que cursa con infecciones recurrentes, neutropenia, linfopenia y susceptibilidad a infecciones recalcitrantes por VPH. Para indicar VVA virales, se requiere consulta al especialista. Se recomienda esquema completo de vacuna VPH tetravalente o nonavalente, según disponibilidad, a partir de los 9 años.³²⁻³⁹
3. Enfermedad con predisposición a infecciones virales graves: enfermedades con afectación de la respuesta celular a IFN tipo I y III (IFN- α/β e IFN- λ), que predisponen a infecciones graves por *Herpesviridae*, *Influenza* y SARS-CoV-2, así como reacciones potencialmente mortales a VVA virales. Están contraindicadas todas las VVA. Se recomienda especialmente aplicar esquema completo de vacuna antigripal y COVID-19.³³⁻³⁶
4. Enfermedad con predisposición a infecciones bacterianas invasivas: afectan la señalización de los receptores tipo Toll y receptores de IL-1 (deficiencia de IRAK-4, MyD88), que predispone a infecciones graves por bacterias, especialmente *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*. Para indicar VVA, se requiere consulta al especialista. Se recomienda especialmente

esquema combinado de vacunas antineumocócica y antimeningocócica delineadas en la *Tabla 1*.³⁷

5. Enfermedad con predisposición a candidiasis mucocutánea crónica: grupo de defectos genéticos en la señalización de la IL-17 que predisponen a infecciones persistentes y recurrentes en piel y mucosas por *Candida spp.* Para indicar VVA, se requiere consulta al especialista.³⁸

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Grupo heterogéneo de EII, caracterizados por inflamación sistémica estéril o desencadenadas por gatillos particulares según la causa genética, que se presentan mayoritariamente en etapas tempranas de la vida.³⁹ Se caracterizan por fiebre recurrente, asociada a elevación de reactantes de fase aguda y afectación cutánea, articular, intestinal y/o neurológica en grado variable; pueden tener intervalos asintomáticos.⁴⁰

Se clasifican según la vía involucrada en la fisiopatología de la enfermedad. Las causadas por alteraciones en el inflammasoma se caracterizan por aumento en la producción de IL-1 (fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa: MKD, criopirinopatías). Otras son ocasionadas por desregulación en la vía de los IFN tipo I o alteración en la vía NFκB.^{39,41,42} Los tratamientos se orientan según la vía afectada;

los inhibidores de IL-1 e inhibidores de JAK son los más utilizados.

La vacunación es fundamental para evitar infecciones secundarias al tratamiento y a la patología en sí misma, considerando que en algunos casos la respuesta de anticuerpos podría ser defectuosa.^{43,44}

Se recomienda completar esquema con vacunas inactivadas (ver el punto 6 de "Consideraciones generales"), idealmente previo al inicio del tratamiento inmunomodulador y en períodos de estabilidad clínica.^{45,46} Para indicar VVA, se requiere consulta al especialista. En MKD la inmunización puede gatillar crisis, pero no está contraindicada.⁴⁰

DEFICIENCIAS DE COMPLEMENTO. ASPLENIA

Se han descrito deficiencias genéticas en todos los componentes del sistema complemento. La clínica varía desde la predisposición a infecciones por gérmenes capsulados hasta autoinmunidad y angioedema. En estos pacientes, y en aquellos con asplenia congénita, la aplicación de VVA y vacunas inactivadas puede realizarse sin contraindicaciones. Se recomienda la aplicación de vacunas especiales (*Tabla 1*), para proteger principalmente contra el neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae b*.

TABLA 1. Vacunas recomendadas en pacientes con errores innatos de la inmunidad que no reciban terapia de reemplazo con inmunoglobulina

Vacunas especiales	Recomendación
Antigripal	2 dosis en mayores de 6 meses, refuerzo anual.
COVID-19	Esquema primario, más dosis adicional. Periodicidad del refuerzo, cada 6 o 12 meses según indicación del inmunólogo.
VPH *	3 dosis (0, 2 y 6 meses) entre 11 y 26 años.
RZV	Mayores de 18 años con EII, en tratamiento inmunosupresor o en lista de trasplante. 2 dosis con intervalo de 1 mes.
4C-MenB	Menores de 2 años: 3 dosis con intervalo de 1 mes. Mayores de 2 años: 2 dosis con intervalo de 1 mes.
Vacunas antineumocócicas	Pacientes con esquema completo VCN13: VPN23 a partir de los 2 años, intervalo mínimo de 2 meses posteriores a la última VCN13. Pacientes sin vacunas antineumocócicas: VCN13 (una dosis) y con un intervalo mínimo de 8 semanas, VPN23 (una dosis). Refuerzo de VPN23 a los 5 años.

VPH: vacuna cuadrivalente o nonavalente recombinante contra el virus del papiloma humano.

*Considerar iniciar a los 9 años cuando existan condiciones de base o factores que los hagan más vulnerables adquirir la infección por VPH.

RZV: Vacuna herpes zóster inactivada recombinante.

4C-MenB: vacuna antimeningocócica recombinante multicomponente del grupo B.

VCN13: vacuna conjugada 13 valente.

VPN23: vacuna polisacárida 23 valente.

La disfunción esplénica (drepanocitosis), deficiencias de complemento (C3, C5-C9, properdina, factor D o factor H) y tratamientos con eculizumab u otros inhibidores del complemento tendrán la misma consideración.^{47,48}

En pacientes con indicación de esplenectomía, se recomienda completar esquemas para gérmenes capsulados al menos 2 semanas previas a la cirugía o iniciarlos luego de 2 semanas.^{47,48}

VACUNACIÓN EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Las personas bajo tratamiento inmunosupresor (TIS) tienen un riesgo elevado de infecciones, por lo que no se deben retrasar los esquemas de vacunación. Si urge iniciar el TIS, no posponer por vacunación, pero realizar la prueba de PPD y evaluación de infecciones virales crónicas antes de iniciarlo. El estado de inmunosupresión puede alterar la reacción a la PPD y las respuestas serológicas.⁴⁹

Existen múltiples TIS utilizados en niños y adultos, principalmente con enfermedades autoinmunes. La mayoría alteran el funcionamiento de los linfocitos T. Por otro lado, el rituximab (anti-CD20) elimina transitoriamente los linfocitos B circulantes, pero no los plasmocitos de vida media larga, por lo que limita la formación de nuevos anticuerpos, pero no los preformados. Bajo este tratamiento, existe riesgo de hipogammaglobulinemia transitoria o permanente.

Las VVA están contraindicadas. Las vacunas inactivadas son seguras, pero pueden ser menos efectivas. En la *Tabla 3*, se resumen indicaciones,

contraindicaciones y momento ideal para la inmunización en pacientes con TIS.⁵⁰⁻⁵¹

VACUNACIÓN EN PACIENTES CON ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD QUE HAYAN RECIBIDO UN TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

El TCPH es el tratamiento curativo para un número creciente de EII. Los receptores de un TCPH tienen un riesgo aumentado de infecciones. La mayoría de los pacientes pierden la inmunidad humoral adquirida luego del TCPH. Por este motivo, se recomienda revacunarlos luego de un determinado período pos-TCPH, dependiendo del tipo de vacuna y la condición del huésped.^{52,53}

Independientemente de la edad y de las vacunas recibidas antes del TCPH, se recomienda reiniciar esquema de vacunación. Las dosis y los tiempos de aplicación de cada vacuna se detallan en la *Tabla 4*.

Las vacunas inactivadas son seguras y pueden aplicarse desde los 6 meses pos-TCPH; las VVA están contraindicadas los dos primeros años pos-TCPH y requieren consulta al especialista.

VACUNACIÓN DE CONVIVIENTES DE PACIENTES CON ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD Y TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

La vacunación de convivientes de pacientes con EII permite disminuir el riesgo de infecciones graves, por lo que se debe indagar y asegurar el esquema completo de inmunización.

TABLA 2. Criterios para la definición de indicaciones y contraindicaciones de vacunas vivas atenuadas en pacientes con deficiencia celular

Para indicar vacunas vivas atenuadas (VVA), se requiere cumplir 4 criterios:

1. Recuento de linfocitos T CD3 en números absolutos para la edad $\geq$ Pc 5.
2. Recuento de linfocitos T CD4 en números absolutos para la edad $\geq$ Pc 5.
3. Respuesta linfocitaria proliferativa a mitógenos (fitohemaglutinina PHA) > -2 DE para la edad, según disponibilidad.
4. Buena respuesta posvacunal al toxoide tetánico u otro antígeno proteico.

La contraindicación absoluta de VVA requiere cumplir 3 criterios*:

1. Recuento de linfocitos T CD3 $<$ Pc 5, en números absolutos para la edad.
2. Recuento de linfocitos T CD4 $<$ Pc 5, en números absolutos para la edad.
3. Respuesta linfocitaria proliferativa a mitógenos (PHA) < -2 DE para la edad, según disponibilidad.

** Aún en presencia de los tres criterios, excepcionalmente y por consejo de inmunólogo, en pacientes con compromiso inmunitario celular que mantienen respuestas anticorpóreas posvacunales frente a toxoide tetánico u otro antígeno proteico, podrían indicarse VVA, siempre que el beneficio potencial exceda los riesgos estimados.*

Pc5: percentilo 5; DE: desviación estándar.

TABLA 3. Vacunas en pacientes bajo terapia inmunosupresora (TIS)

Tratamiento inmunosupresor/biológico (TIS)	Momento ideal para aplicación de vacunas	Aplicación de vacunas inactivadas durante TIS	Aplicación de vacunas atenuadas durante TIS	Aplicación de vacunas atenuadas al finalizar TIS
Corticoides altas dosis *		Sí (puede haber falla de respuesta).		1 a 3 meses posteriores a la suspensión.
Azatioprina		Se sugiere suspender durante 2 semanas posvacuna.		1 a 3 meses posteriores a la suspensión.
Metotrexate	2-4 semanas previas al inicio del tratamiento inmunosupresor o biológico.	Sí (puede haber falla de respuesta).	CONTRAINDICADA	3 meses posteriores a la suspensión.
Tacrolimus, sirolimus, micofenolato, ciclofosfamida, ciclosporina, anti-TNF alfa, IgG-CTLA4 (abatacept), anti-IL6 (tocilizumab).				
Rituximab (anti-CD20)		5 meses después de última dosis y 1 mes previo a la próxima. Antigripal debe aplicarse en período invernal.		12 meses posteriores a la suspensión.

* Niños >0,5 mg/kg/día durante 14 días; adultos >2 mg/kg/día o más de 20 mg/día de prednisona o equivalentes.

TABLA 4. Vacunas en pacientes que recibieron trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH)

	Tiempo pos-TCPH									
	6 m	7 m	8 m	12 m	13 m	14 m	18 m	20 m	24 m	26 m
Influenza (1)	1°									
DPT (2)				1. ^a	2. ^a	3. ^a	refuerzo			
H. influenzae b (3)				1. ^a	2. ^a	3. ^a	refuerzo			
IPV (4)				1. ^a	2. ^a	3. ^a	refuerzo			
Hepatitis B (5)				1. ^a	2. ^a		3. ^a			
Hepatitis A (6)				1. ^a			2. ^a			
VCN13 (7)	1. ^a	2. ^a	3. ^a				4. ^a si EICH cr			
VPN23 (>2 años) (7)									1. ^a	
A,C Y,W135 (8)				1. ^a		2. ^a		3. ^a		
4C-MenB (8)				1. ^a		2. ^a				
HPV (≥ 9 años) (9)				1. ^a		2. ^a	3. ^a			
COVID-19 (10)	1. ^a	2. ^a	3. ^a							
SRP (11)									1. ^a	2. ^a
VVZ (11)									1. ^a	2. ^a

EICH cr: enfermedad injerto contra huésped crónica.

(1) Vacuna antigripal: dosis única al inicio de la temporada, anual y de por vida. En menores de 9 años y mayores con EICH grave o linfopenia, se aplicará segunda dosis al mes, el primer año que la reciban.

(2) Vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina: 3 dosis con intervalo de 1 mes, iniciando a los 6-12 meses pos-TCPH.

(3) Haemophilus influenzae b: 3 dosis con intervalo de 1 mes, iniciando a los 6-12 meses pos-TCPH; refuerzo a los 18 meses.

(4) Vacuna contra la poliomielitis: 3 dosis entre los 6-12 meses pos-TCPH con un intervalo de 1-2 meses; refuerzo a los 18-24 meses.

(5) Hepatitis B: 3 dosis entre los 6-12 meses pos-TCPH; intervalo de 0-1-6 meses.

(6) Hepatitis A: 2 dosis separadas por 6 meses, a partir de los 6-12 meses pos-TCPH.

(7) Vacunas antineumocócicas: VCN13: 3 dosis a partir de los 6 meses pos-TCPH, con intervalo mínimo de 1 mes interdosis. En pacientes con EICH, se recomienda dar 4 dosis de VCN13 (6-7-8-18 meses pos-TCPH). VPN23: (mínimo 2 meses posteriores a la última VCN13) una dosis a los 24 meses pos-TCPH.

(8) Vacuna antimeningocócica: ACYW 3 dosis a partir de los 12 meses. 4C-MenB: 2 dosis a partir de los 12 meses pos-TCPH.

(9) Virus del papiloma humano: 3 dosis luego de 12 meses pos-TCPH, a partir de los 9 años de edad.

(10) Vacunas contra COVID-19: esquema primario de 3 dosis a partir de los 6 meses con intervalo de 1 mes, luego refuerzos cada 6 meses.

(11) Vacunas a virus vivo: triple viral (SRP) y varicela (VVZ): las VVA están contraindicadas durante los primeros 2 años pos-TCPH. Se recomienda aplicar solo a huéspedes seronegativos para estas enfermedades, a partir de los 24 meses pos-TCPH, en aquellos con reconstitución inmune constatada, que no tengan EICH y sin tratamiento inmunosupresor en últimos 3 meses, así como 8-11 meses de la última TRlg. Esta indicación requiere consulta con el especialista. Para ambas vacunas, se recomiendan 2 dosis con intervalo mínimo de 4-8 semanas.

Los niños y adultos convivientes pueden recibir todas las vacunas del calendario nacional, incluso las VVA.

Requieren particular atención las siguientes vacunas:

1. Antipoliomielítica: Argentina solo aplica IPV, que no representa riesgo para los inmunocomprometidos.⁵⁴
2. Rotavirus: extremar las medidas para evitar la transmisión fecal-oral durante los 30 días posvacunación.⁵⁵
3. Antigripal: los inmunocomprometidos presentan mayor riesgo de internación y muerte por infección por influenza.⁵⁶ Se recomienda la vacuna antigripal anual a contactos cercanos.⁵⁷
4. Vacuna COVID-19: para disminuir la transmisión intrafamiliar, todo mayor de 6 meses debe contar con el esquema primario, más una dosis adicional en los inmunocomprometidos y mayores de 50 años que hayan recibido esquema primario con vacuna inactivada (Sinopharm). Se recomienda continuar con sucesivas dosis de refuerzo según lineamientos del Ministerio de Salud.
5. Virus de la varicela-zóster: deben vacunarse convivientes que no hayan padecido varicela y con IgG negativa. Ante la aparición de vesículas (exantema posvacunal), separar al paciente con EII del conviviente vacunado.⁵⁸
6. Sarampión-rubeola-papera: la circulación de sarampión en la región y las bajas coberturas de vacunación aumentan el riesgo de reintroducción del virus. Todos los mayores de 5 años, y personas nacidas después de 1965, deben acreditar 2 dosis de SRP o IgG positiva. Los nacidos antes de 1965 no necesitan vacunarse.⁵⁹
7. Situaciones especiales: los pacientes deben consultar precozmente luego del contacto con personas enfermas. Las estrategias de profilaxis posexposición, como la gammaglobulina, permiten disminuir el riesgo de enfermedad o de formas graves de infección.⁶⁰ ■

REFERENCIAS

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507.
2. Martire B, Azzari C, Badolati R, Canessa C, Cirillo E, Gallo V, et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine*. 2018;36(24):3541-54.
3. Blakney AK, Ip S, Geall AJ. An Update on Self-Amplifying mRNA Vaccine Development. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(2):97.
4. Milito C, Soccodato V, Collalti G, Lanciarotta A, Bertozzi I, Rattazzi M, et al. Vaccination in PADs. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6):626.
5. Cahn F, Barcán L, Bonvehí P, Nacinovich F, Vázquez H, Mónaco A, et al. Documento de posición sobre vacunación COVID-19 en pacientes inmunosuprimidos en todas las etapas de la vida. *ASEI*. 2024;32(114).
6. Kroger A, Bahta L, Long S, Sanchez P. General Best Practice Guidelines for Immunization. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>
7. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Vaccination of immune compromised children-an overview for physicians. *Eur J Pediatr*. 2021;180(7):2035-47.
8. Comité Nacional de Infectología, Sociedad Argentina de Pediatría. Dengue. Diciembre 2023. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_dengue-sap-2023_1702306860.pdf
9. Argentina. Ministerio de Salud. El Ministerio de Salud refuerza las recomendaciones vigentes de vacunación contra fiebre amarilla para personas que viajan y para equipos de salud. Julio 2023. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-07/Recomendaciones%20vigentes%20de%20vacunaci%C3%B3n%20contra%20fiebre%20amarilla%20para%20personas%20que%20viajan%20y%20para%20equipos%20de%20salud.pdf>
10. Gothe F, Howarth S, Duncan CJ, Hambleton S. Monogenic susceptibility to live viral vaccines. *Curr Opin Immunol*. 2021;72:167-75.
11. Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012;30(4):249-58.
12. Comité Nacional de Infectología, Sociedad Argentina de Pediatría. Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117 Supl 2:S37-119.
13. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):474-81.
14. Government of Canada. Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html>
15. Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation, Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballou M, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):961-6.
16. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Vaccination of immune compromised children-an overview for physicians. *Eur J Pediatr*. 2021;180(7):2035-47.
17. Tangye SG. Genetic susceptibility to EBV infection: insights from inborn errors of immunity. *Hum Genet*. 2020;139(6-7):885-901.
18. Oksenhendler E, Spaan AN, Neven B, Stolzenberg MC, Fusaro M, Casanova JL, et al. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome Presenting with Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infection. *J Clin Immunol*. 2020;40(3):543-6.
19. Lisco A, Wong CS, Price S, Ye P, Niemela J, Anderson M, et al. Paradoxical CD4 lymphopenia in autoimmune

- lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Front Immunol.* 2019;10:1193.
20. Oikonomou V, Break TJ, Gaffen SL, Moutsopoulos NM, Lionakis MS. Infections in the monogenic autoimmune syndrome APECED. *Curr Opin Immunol.* 2021;72:286-97.
 21. Elkadri AA, Muise A. Inflammatory bowel disease in primary immunodeficiencies. In Segal B (ed). *Management of Infections in the Immunocompromised Host.* Cham: Springer; 2018:167-81.
 22. Sharifinejad N, Zaki-Dizaji M, Sepahvandi R, Fayyaz F, Vilela MM, ElGhazali G, et al. The clinical, molecular, and therapeutic features of patients with IL10/IL10R deficiency: A systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2022;208(3):281-91.
 23. Marsh RA, Haddad E. How I treat primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2018;182(2):185-99.
 24. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309-18.
 25. Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine.* 2014;32(30):3725-31.
 26. Fekrvand S, Yazdani R, Olbrich P, Gennery A, Rosenzweig SD, Condino-Neto A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Vaccine-Derived Complications: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1371-86.
 27. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Hum Genet.* 2020;139(6-7):993-1000.
 28. Sohani M, Habibi S, Delavari S, Shahkarami S, Yazdani R, Shirmast P, et al. Evaluation of patients with primary immunodeficiency associated with Bacille Calmette-Guerin (BCG)-vaccine-derived complications. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(6):729-37.
 29. Gay J, Johnson N, Kavuru V, Phillips M. Utility of the Human Papillomavirus Vaccination in Management of HPV-associated Cutaneous Lesions. *Skin Therapy Lett.* 2021;26(2):6-8.
 30. Geier CB, Ellison M, Cruz R, Pawar S, Leiss-Piller A, Zmajkovicova K, et al. Disease Progression of WHIM Syndrome in an International Cohort of 66 Pediatric and Adult Patients. *J Clin Immunol.* 2022;42(8):1748-65.
 31. Zampella J, Cohen B. Consideration of underlying immunodeficiency in refractory or recalcitrant warts: A review of the literature. *Skin Health Dis.* 2022;2(1):e98.
 32. Handisurya A, Schellenbacher C, Reiningger B, Koszik F, Vyhnanek P, Heitger A, et al. A quadrivalent HPV vaccine induces humoral and cellular immune responses in WHIM immunodeficiency syndrome. *Vaccine.* 2010;28(30):4837-41.
 33. Le Voyer T, Sakata S, Tsumura M, Khan T, Esteve-Sole A, Al-Saud B, et al. Genetic, Immunological, and Clinical Features of 32 Patients with Autosomal Recessive STAT1 Deficiency. *J Immunol.* 2021;207(1):133-52.
 34. Abolhassani H, Landegren N, Bastard P, Materna M, Modaresi M, Du L, et al. Inherited IFNAR1 Deficiency in a Child with Both Critical COVID-19 Pneumonia and Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Clin Immunol.* 2022;42(3):471-83.
 35. Zhang Q. Human genetics of life-threatening influenza pneumonitis. *Hum Genet.* 2020;139(6-7):941-8.
 36. Pöyhönen L, Bustamante J, Casanova JL, Jouanguy E, Zhang Q. Life-Threatening Infections Due to Live-Attenuated Vaccines: Early Manifestations of Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2019;39(4):376-90.
 37. Karananiou P, Alataki A, Papadopoulou-Alataki E. Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 4 Deficiency in a Greek Teenager. *Case Reports Immunol.* 2020;2020:8846827.
 38. Baghdad B, Benhsaien I, El Fatoiki FZ, Migaud M, Puel A, Chiheb S, et al. Candidose cutanéomuqueuse chronique avec mutation gain-de-fonction du gène STAT1 associée a des infections herpétiques et a mycobactérie. *Ann Dermatol Venerol.* 2020;147(1):41-5.
 39. Montealegre Sanchez GA, Almeida de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic Autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger sensing and cytokine dysregulation. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(4):701-34.
 40. Massaro M, Caldarelli M, Franza L, Candelli M, Gasbarrini A, Gambassi G, et al. Current evidence on vaccinations in pediatric and adult patients with systemic autoinflammatory diseases. *Vaccines (Basel).* 2023;11(1):151.
 41. De Jesus A, Hou Y, Brooks S, Malle L, Biancotto A, Huang Y, et al. Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoinflammatory diseases. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1669-82.
 42. Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(4):222-37.
 43. Rollet-Cohen V, Mirete J, Dingulu G, Hofer F, Hofer M, Woerner A, et al. Suboptimal vaccination coverage of recommended vaccines among French children with recurrent autoinflammatory fever syndromes: a study from the Juvenile Inflammatory Rheumatism cohort. *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2855-64.
 44. Friedman M, Curtis J, Winthrop K. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1255-65.
 45. Ostrov B, Amsterdam D. Interplay of Anti-Viral Vaccines with Biologic Agents and Immunomodulators in Individuals with Autoimmune and Autoinflammatory Diseases. *Immunol Invest.* 2021;50(7):833-56.
 46. Jansen M, Rondaan C, Legger G, Minden K, Uziel Y, Toplak N, et al. Efficacy, Immunogenicity and Safety of Vaccination in Pediatric Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (pedAIIRD): A Systematic Literature Review for the 2021 Update of the EULAR/PRES Recommendations. *Front Pediatr.* 2022;10:910026.
 47. Kanhutu K, Jones P, Cheng AC, Grannell L, Best E, Spelman D. Spleen Australia guidelines for the prevention of sepsis in patients with asplenia and hyposplenism in Australia and New Zealand. *Intern Med J.* 2017;47(8):848-55.
 48. España. Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Vacunación de pacientes con asplenia anatómica o funcional o en aquellos que van a sufrir esplenectomía. [Consulta: 1 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/300464-Esplenectomizados.pdf>
 49. van Sleen Y, van der Geest KSM, Huckriede ALW, van Baarle D, Brouwer E. Effect of DMARDs on the immunogenicity of vaccines. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(9):560-75.
 50. Engel ER, Walter JE. Rituximab and eculizumab when treating nonmalignant hematologic disorders: Infection risk, immunization recommendations, and antimicrobial prophylaxis needs. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;20(1):312-8.
 51. Calvet X, Carpio D, Rodríguez-Lago I, García-Vicuña R, Barreiro de Acosta M, Juanola X, et al. Riesgo de infección asociado a los inhibidores de las quinasas Janus (JAK) y las terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide. Estrategias de prevención. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(8):587-98.
 52. Ifversen M, Meisel R, Sedlacek P, Kalwak K, Sisinni L, Hutt D, et al. Supportive Care During Pediatric Hematopoietic

- Stem Cell Transplantation: Prevention of Infections. A Report from Workshops on Supportive Care of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Front Pediatr*. 2021;9:705179.
53. Conrad A, Alcazer V, Valour F, Ader F; Lyon HEMINF Study Group. Vaccination post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: what is feasible? *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(4):299-309.
 54. Organización Panamericana de la Salud. Chau Polio, gracias Sabin. Desde el 1 de junio, nuevo esquema de vacunación contra la poliomielitis en Argentina. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://argentina.campusvirtualsp.org/chau-polio-gracias-sabin-desde-el-1-de-junio-nuevo-esquema-de-vacunacion-contra-la-poliomielitis-en>
 55. American Academy of Pediatrics. Rotavirus. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:700-5.
 56. Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de Vacunas. Recomendaciones sobre vacunas: Actualización 2019. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/797-recomendaciones-sobre-vacunas-actualizacion-2019>
 57. Argentina. Ministerio de Salud. Guía rápida vacunación antigripal 2023. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-02/Guia_Vacunacion_Antigripal_2023.pdf
 58. Argentina. Ministerio de Salud. Lineamientos Técnicos: introducción de la segunda dosis de vacuna contra varicela al Calendario Nacional de Inmunizaciones. 2021. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-introduccion-de-la-segunda-dosis-de-la-vacuna-contra-varicela>
 59. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica: Sarampión, 8 de febrero 2023. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-sarampion-8-febrero-2023>
 60. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Vaccine-Specific Recommendations. [Consulta: 18 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/index.html>

Criptorquidia: una revisión de los avances más recientes en su diagnóstico y tratamiento

Cryptorchidism: An update of advances in its diagnosis and treatment

Viviana R. Pipman¹ , Andrea Arcari¹ , Guillermo F. Alonso¹ , Sonia V. Bengolea¹ ,
Elisabeth Boulgourdjian¹ , Silvia P. D'Amato¹, Ana C. Keselman¹ , Sabrina P. Martín Benítez¹,
Silvia E. Martín¹ , M. Sol Rodríguez Azrak¹ , Mariana Costanzo¹ 

RESUMEN

Se define como criptorquidia, o criptorquidismo, a la ausencia de uno o ambos testículos en la posición escrotal. Se presenta en el 1-8 % de los recién nacidos de término y hasta en el 45 % de los pretérmino. Es de gran importancia su detección oportuna por su asociación con alteraciones de la fertilidad y el riesgo de malignidad. El Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría decidió elaborar un documento de actualización sobre los avances en el diagnóstico y tratamiento de la criptorquidia, útil para la práctica pediátrica y que permita identificar condiciones que puedan acompañarse de criptorquidia, pero que merezcan una evaluación más profunda y derivación al especialista (alteraciones/diferencias en el desarrollo sexual, anorquia, síndromes genéticos).

El tratamiento de primera línea es la orquidopexia temprana (antes de los 12 a 18 meses), siempre en manos de cirujanos pediátricos.

Palabras clave: criptorquidismo; testículo; anomalías congénitas; orquidopexia.

ABSTRACT

The absence of one or both testicles in the scrotal position is defined as cryptorchidism. It occurs in 1 - 8 % of full-term newborns and up to 45 % of preterm newborns. Its detection is of great importance due to its association with fertility disorders and the risk of malignancy. The National Endocrinology Committee of the Sociedad Argentina de Pediatría decided to prepare an update document on advances in the diagnosis and treatment of cryptorchidism that contributes to the performance of pediatric practice and allows recognition of conditions that may be accompanied by cryptorchidism, but need more evaluation and referral to a specialist, such as alterations/differences in sexual development, anorchia, genetic syndromes, among others. The first-line treatment is early orchiopey before 12 to 18 months, always in the hands of pediatric surgeons.

Keywords: cryptorchidism; testes; congenital abnormalities; orchidopexy.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10441>

Cómo citar: Pipman VR, Arcari A, Alonso GF, Bengolea SV, Boulgourdjian E, D'Amato SP, et al. Criptorquidia: una revisión de los avances más recientes en su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr.* 2025;123(3):e202410441.

¹ Comité Nacional de Endocrinología 2021-2023, Sociedad Argentina de Pediatría.

Correspondencia para Viviana Pipman: vivipipman@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-5-2024

Aceptado: 5-8-2024



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 criptorquidia, o criptorquidismo, a la ausencia de uno o de ambos testículos en la posición escrotal.¹ La criptorquidia congénita es una anomalía frecuente, presente en el 1-8 % de los recién nacidos de término y hasta en el 45 % de los pretérmino.²

La importancia de detectar y abordar esta condición radica en su asociación con el compromiso futuro de la fertilidad y, particularmente, con el riesgo de malignidad.³

Dada la importancia del tema, en el año 2001 este Comité publicó "Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la criptorquidia".⁴ En los años siguientes, se manifestaron controversias respecto a las estrategias terapéuticas y edad óptima de inicio de tratamiento a nivel internacional. En 2006, se realizó un encuentro de expertos pediátricos nórdicos donde se propuso evitar el uso del tratamiento hormonal, por sus pobres resultados y el potencial de daño espermatogénico, y se recomendó la cirugía como tratamiento de primera línea. Con respecto a la edad, la recomendación de ese consenso fue la orquidopexia temprana (entre los 6 y 12 meses) y en manos de especialistas pediátricos.⁵

En nuestro país, no existía consenso entre las posiciones de los expertos en el tema, por lo que este Comité los convocó para un análisis crítico de la bibliografía que concluyó con la redacción de un documento conjunto publicado en 2009 ("Tendencias actuales en el tratamiento y seguimiento de la criptorquidia").¹

Trascurrida una década y media, el Comité Nacional de Endocrinología de la Sociedad Argentina de Pediatría efectuó en 2024 esta actualización sobre los avances en el diagnóstico y tratamiento de la criptorquidia.

DIFERENCIACIÓN Y DESCENSO TESTICULAR

La diferenciación testicular se inicia alrededor de la 5.^a-6.^a semana de edad gestacional, a partir de primordios gonadales indiferenciados ubicados en el mesonefros, a ambos lados de la línea media. Los testículos fetales tienen un rol activo en la producción de las señales necesarias para la diferenciación de los genitales internos y externos típicos del sexo masculino.⁶ El descenso de los testículos al escroto es un evento tardío en la diferenciación sexual, que ocurre durante el tercer trimestre del embarazo.⁶ Este proceso puede dividirse en dos etapas: la migración transabdominal y el descenso

inguinoescrotal. La migración transabdominal se facilita por la regresión del ligamento suspensorio craneal que fija el testículo a la pared del abdomen e involucra el desarrollo y contracción del *gubernaculum testis* que conecta el polo inferior del testículo al fondo del escroto. En esta primera fase, intervienen el factor simil relaxina INSL3 (*insulin-like 3*) producido por las células de Leydig testiculares y su receptor acoplado a proteína G (RXFP2), y se completa hacia la semana 15 de gestación. Finalmente, el descenso inguinoescrotal se produce por la retracción del *gubernaculum* estimulado por la testosterona testicular. El nervio genitofemoral y su neurotransmisor CGRP (péptido relacionado con el gen de calcitonina) han sido implicados en este proceso. Esta fase usualmente se completa al final de la semana 35 de gestación, pero puede extenderse a los primeros meses de vida posnatal.⁶

DEFINICIONES

Para un mejor abordaje del problema, es importante considerar las siguientes definiciones.

Criptorquidia: (testículos no descendidos o mal descendidos) es una condición en la cual uno o ambos testículos fallan en su descenso al fondo del escroto. La criptorquidia puede estar presente en forma aislada o asociada a alteraciones de la diferenciación sexual, enfermedades endocrinas y cuadros malformativos o genéticos.

La criptorquidia también puede ser congénita o adquirida.

La criptorquidia congénita es la anomalía más frecuente en el sexo masculino, presente en el 1,8-8,4 % de los recién nacidos de término y hasta en un 45 % de los pretérmino.³ El descenso testicular espontáneo suele ocurrir en los primeros 6 meses de vida posnatal y solo el 0,8-1,1 % presenta persistencia de la criptorquidia más allá de los 3 meses de vida.² Los testículos criptórquidos pueden encontrarse en distintas posiciones a lo largo de la ruta normal de descenso: intrabdominales, inguinales, supraescrotales o en una posición alta en el escroto.⁷

La criptorquidia adquirida hace referencia a los testículos que estaban en el escroto y ascendieron después del nacimiento.⁷

Ectopia testicular: es la situación infrecuente en la que la ubicación del testículo o los testículos se encuentra por fuera de la vía de descenso, y se relaciona con un descenso aberrante luego de dejar el canal inguinal. En este caso, pueden

estar localizados en área perineal, femoral o pubopeneana o en posición escrotal cruzada.⁷

Testículos retráctiles: son aquellos que no se encuentran en la posición escrotal, pero pueden ser descendidos a la posición baja escrotal con maniobras manuales y permanecen al soltarlos en dicha posición. Se caracterizan por la presencia de un reflejo cremasteriano vivo, que es máximo entre los 5-7 años de edad.^{3,7}

FACTORES ETIOLÓGICOS Y POSIBLES CAUSAS DE LA CRIPTORQUIDIA^{3,8}

En la criptorquidia se ha reportado segregación familiar, lo que sugiere la importancia de factores genéticos en su etiología. En un porcentaje menor de los casos, se han identificado variantes en los genes de INSL3 y su receptor, sin embargo, su rol en el desarrollo de criptorquidia no es claro. Los defectos en la función del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (hipogonadismos hipogonadotróficos aislados o asociados a otras deficiencias hipofisarias), los defectos en la diferenciación testicular, en la síntesis de testosterona y en su acción, presentan criptorquidia usualmente acompañada de otros hallazgos incluidos dentro del grupo de los desarrollos sexuales diferentes/ alteraciones del desarrollo sexual (DSD). Defectos anatómicos como el síndrome de Prune Belly asocian frecuentemente criptorquidia. En la mayoría de los casos, la criptorquidia es una condición aislada, cuya etiología subyacente no puede ser identificada.

Algunos factores asociados a mayor riesgo de criptorquidia incluyen: el antecedente de retardo de crecimiento intrauterino, prematuridad, tabaquismo materno y/o de convivientes, consumo materno de cafeína pregestacional o durante el embarazo, exposición a disruptores químicos endocrinos, diabetes gestacional. Se postula que todos estos factores están relacionados con el desarrollo del síndrome de disgenesia testicular que puede presentarse no solo con criptorquidia, sino también con otros signos como hipospadias, acortamiento de la distancia anogenital, menor calidad del semen, bajos niveles de testosterona, infertilidad y tumores testiculares de células germinales.

DIAGNÓSTICO DE LA CRIPTORQUIDIA^{2,9-11}

Es de gran importancia registrar una historia gestacional completa, dada la asociación existente entre la presencia de testículos no descendidos, la edad gestacional y el peso al nacer. El diagnóstico se sustenta

fundamentalmente en un detallado y cuidadoso examen físico. Se recomienda realizar la palpación e identificación gonadal dentro del examen de rutina en el recién nacido (dentro de las primeras 72 horas de vida) y en la 6.^a-8.^a semana posnatal. Debe realizarse en un ambiente tranquilo, con temperatura agradable y las manos templadas.

En recién nacidos y lactantes, el examen físico debe realizarse en posición supina, pero puede realizarse en la posición de pie o en cucullas en niños más grandes. La maniobra de Valsalva puede ser útil para exponer testículos cercanos al anillo inguinal profundo. Ante la palpación negativa, debe recordarse la posibilidad de una ubicación ectópica, y buscar en región perineal o femoral. El uso de lubricación en las manos puede ser de utilidad para identificar gónadas en posición inguinal o ectópica.

En recién nacidos con criptorquidia bilateral, es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones diagnósticas. Por un lado, si ambos testículos son no palpables, es posible estar ante una paciente de sexo femenino expuesta a exceso de andrógenos en la vida intrauterina, siendo la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 21 hidroxilasa (HSC) la principal etiología. La realización de una evaluación del medio interno en estos pacientes es muy importante y urgente, ya que en el 75 % de los casos esta entidad compromete la síntesis mineralo-corticoidea. Los recién nacidos pueden presentar mal progreso ponderal, deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, hipoglucemia, que puede llevar a la muerte por insuficiencia adrenal y crisis de pérdida salina entre la segunda y cuarta semana de vida.¹² En Argentina, esta entidad se detecta en la pesquisa neonatal que incluye la determinación de su marcador bioquímico (17OH progesterona). La presencia de acidosis metabólica, hiponatremia e hiperpotasemia, y una ecografía abdominopelviana que visualice la presencia de estructuras müllerianas son sugestivas de este diagnóstico.

Otro diagnóstico para tener en cuenta en niños con testículos no palpables bilaterales es la anorquia (ausencia de tejido testicular funcionante). Esta entidad es indistinguible clínicamente de la criptorquidia bilateral con testículos intraabdominales. Los niveles de hormona antimülleriana (AMH) permiten evidenciar la presencia de tejido testicular con gran precisión.¹³ Durante el periodo

de minipubertad y peripuberal, además de observarse valores de AMH indetectables, los valores de gonadotrofinas estarán elevados.¹⁴ En segundo lugar, es importante evaluar la presencia de otras características atípicas y de variaciones sugestivas de alteraciones/diferencias en el desarrollo sexual (DSD) como hipospadias, micropene, o testículos no palpables bilaterales, y solicitar la evaluación de un equipo interdisciplinario con experiencia.¹⁵

En tercer lugar, en pacientes con criptorquidia bilateral, la asociación con otros hallazgos (micropene, defectos de línea media, alteraciones del medio interno como hipoglucemias o hipernatremias, poliuria) sugiere hipogonadismo hipogonadotrófico y debe orientar a la oportuna evaluación de la función hipofisaria.³

En cuarto lugar, dado que la presencia de criptorquidia puede ser un signo compartido por síndromes genéticos diversos, es de vital importancia la realización de un examen físico completo y exhaustivo en la búsqueda de dismorfias o asociaciones comórbidas que pudieran sugerir estos diagnósticos.

La evaluación periódica permite identificar niños con criptorquidia adquirida. Los niños con testículos retráctiles presentan un mayor riesgo de ascenso testicular.⁷

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Se recomienda la derivación al especialista en endocrinología infantil para la evaluación y solicitud de determinaciones hormonales, frente a testículos no palpables bilaterales, en variantes del desarrollo sexual, y ante sospecha de hipogonadismo hipogonadotrófico.^{2,9,10,16} Si bien no está recomendado el estudio de rutina, Grinspon y colaboradores evidenciaron niveles más bajos de AMH en niños prepúberes con criptorquidia, en especial si es bilateral o asociada a hipospadia.¹³ Algunos autores han comunicado alteraciones en los niveles de hormonas reproductivas en recién nacidos con criptorquidia, sin embargo, estos hallazgos no son consistentes.¹⁷

En casos de anorquia se constatará un patrón gonadotrófico bifásico exagerado, con altos niveles de LH y FSH e indetectables valores de AMH e inhibina B, en comparación con niños sanos.¹⁴

La realización de estudios por imágenes no está recomendada como estudio de rutina, a excepción de los casos en los que se sospecha HSC o DSD¹⁶, ya que la ecografía tiene una

sensibilidad del 45 % y una especificidad del 78 % para localizar testículos no palpables. El uso de tomografía o resonancia magnética no se justifica por el balance de costos en relación a los beneficios, y exposición a radiación o anestesia.^{9,10,16}

TRATAMIENTOS

Tratamiento hormonal

Los andrógenos son cruciales para el descenso testicular en la vida fetal. A su vez, durante la minipubertad el pico de testosterona juega un rol importantísimo en la transformación de los gonocitos en espermatogonias Ad (tipo A, *dark*), que son *stem cells* para la futura espermatogénesis.¹⁸ Sobre esta base, se han utilizado diferentes dosis y regímenes de tratamiento con gonadotrofina coriónica humana (hCG) o factor liberador de gonadotrofinas (GnRH) considerando que después de su administración los niveles de testosterona aumentan significativamente. Sin embargo, los estudios sobre el tratamiento de criptorquidia con hCG o GnRH han demostrado baja tasas de éxito y una alta tasa de reascenso testicular.¹⁹

Desde el Consenso Nórdico hasta la actualidad, la gran mayoría de las guías y consensos desaconsejan el tratamiento hormonal y recomiendan la orquidopexia temprana. Fundamenta esta recomendación la baja eficacia de los tratamientos hormonales, la falta de datos a largo plazo, la mala calidad de los estudios, la variedad de los protocolos de tratamiento y diferencias en las poblaciones estudiadas.^{5,7,9,20} Por otra parte, hay informes sobre un aumento de la apoptosis de células germinales después del tratamiento con hCG con posibles efectos nocivos sobre estas.²¹

Tratamiento quirúrgico

La base del tratamiento de los testículos no descendidos es quirúrgica, en manos de cirujanos pediátricos con experiencia. Por lo general, no se recomiendan las imágenes ni la terapia hormonal preoperatorias, excepto en circunstancias específicas. El crecimiento testicular y el potencial de fertilidad mejoran cuando la orquidopexia se realiza antes del año de edad.^{7,9,10,16,22} La orquidopexia temprana es beneficiosa para el crecimiento testicular prepuberal. En niños con antecedentes de criptorquidia unilateral congénita operados a los 9 meses de edad, se constató aumento significativo del volumen testicular entre los 6 meses y 4 años de la orquidopexia

comparado con ningún crecimiento en aquellos operados a los 3 años de edad.²³ Asimismo, en caso de descenso espontáneo de un testículo criptórquido, se vio que este fue de menor tamaño que el contralateral escrotal, durante un seguimiento a lo largo de 5 años.²⁴

La orquidopexia temprana en los pacientes con criptorquidia se asocia con niveles más altos de inhibina B sérica y/o niveles más bajos de FSH, lo que sugiere una mejor función de las células de Sertoli, en comparación con la orquidopexia tardía.²⁵ Un gran estudio de casos y controles realizado en Alemania informó que la edad en la corrección de la criptorquidia (incluidos los pacientes tratados con orquidopexia, hCG o análogos de GnRH) se correlaciona positivamente con los niveles séricos de FSH y LH, y negativamente con el volumen testicular y concentración de esperma. No hubo correlación entre la edad en el momento de la corrección de la criptorquidia y el nivel de testosterona sérica.²⁶

La criptorquidia se asocia con un aumento de la pérdida de células germinales, con consecuente afectación de la fertilidad, que empeora con el tiempo de permanencia del testículo fuera de la posición escrotal. La orquidopexia temprana se asoció con una mayor concentración de esperma y mejor volumen testicular.

En conclusión, la orquidopexia temprana se asocia con un mejor resultado para la función de las células de Sertoli y mayor número de células germinales, pero con respecto a las células de Leydig, como lo demuestran los niveles de testosterona y LH, los beneficios son controvertidos.

En condiciones normales, la cantidad máxima de células germinales se encuentra a los 3 meses de edad, luego el número disminuye significativamente durante los primeros 3 años de vida. Este descenso es más marcado en los testículos criptórquidos que en los normalmente descendidos. Por lo tanto, las guías actuales para el manejo de la criptorquidia recomiendan la orquidopexia antes de los 12 o 18 meses de vida.^{5,7,9,20}

CONCLUSIÓN

La criptorquidia es una condición frecuente que debe ser oportunamente detectada y tratada para evitar el compromiso de la fertilidad y el riesgo de transformación maligna. Las recomendaciones actuales refuerzan la importancia del examen físico como principal herramienta diagnóstica y la relevancia de reconocer condiciones que puedan

acompañarse de criptorquidia, pero merezcan evaluación más profunda, solicitud de estudios y derivación a especialistas, como los cuadros de DSD, anorquia, síndromes genéticos, entre otros. La orquidopexia temprana (antes de los 12-18 meses), en manos de cirujanos pediátricos, es el tratamiento de elección. ■

AFILIACIONES

Los autores del presente documento pertenecen a las siguientes instituciones:

Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (MC); Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (AA, AK); Hospital Italiano de Buenos Aires (GA); Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Buenos Aires (SB); Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza (SD, SMB); Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba (SM); Hospital General de Agudos Dr. E. Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (MRA).

REFERENCIAS

1. Comité Nacional de Endocrinología. Tendencias actuales en el tratamiento y seguimiento de la criptorquidia. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):176-80.
2. Shin J, Jeon GW. Comparison of diagnostic and treatment guidelines for undescended testis. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(11):415-21.
3. Rodprasert W, Virtanen HE, Mäkelä JA, Toppari J. Hypogonadism and Cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;10:906.
4. Comité Nacional de Endocrinología. Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento de la criptorquidia. *Arch Argent Pediatr.* 2001;99(4):372-4.
5. Martin Ritzén E, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr.* 2007;96(5):638-43.
6. Matsumoto AM, Anawalt B. Testicular Disorders. En Melmed S, Auchus RJ, Goldfin AB, Koenig RJ, Rosen CJ, (eds). *Williams Textbook of Endocrinology.* 14th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:668-755.
7. Chedrawe ER, Keefe DT, Romao RLP. Diagnosis, Classification, and Contemporary Management of Undescended Testicles. *Urol Clin North Am.* 2023;50(3):477-90.
8. Niedzielski JK, Oszkowska E, Słowikowska-Hilczek J. Undescended testis - Current trends and guidelines: A review of the literature. *Arch Med Sci.* 2016;12(3):667-77.
9. Kolon TF, Herndon CDA, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, et al. Evaluation and treatment of Cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol.* 2014;192(2):337-45.
10. Kim JK, Chua ME, Ming JM, Dos Santos J, Zani-Ruttenstock E, Marson A, et al. A critical review of recent clinical practice guidelines on management of cryptorchidism. *J Pediatr Surg.* 2018;53(10):2041-7.
11. Braga LH, Lorenzo AJ. Cryptorchidism: A practical review for all community healthcare providers. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(1-2 Suppl 1):S26-32.
12. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to

- steroid 21-hydroxylase deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043-88.
13. Grinspon RP, Gottlieb S, Bedecarrás P, Rey RA. Anti-Müllerian hormone and testicular function in prepubertal boys with cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:182.
 14. Jespersen K, Ljubicic ML, Johannsen TH, Christiansen P, Skakkebaek NE, Juul A. Distinguishing between hidden testes and anorchia: the role of endocrine evaluation in infancy and childhood. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(1):107-17.
 15. Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): A Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(7):415-29.
 16. Braga LH, Lorenzo AJ, Romao RLP. Canadian Urological Association-Pediatric Urologists of Canada (CUA-PUC) guideline for the diagnosis, management, and followup of cryptorchidism. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(7):E251-60.
 17. Renault CH, Aksglaede L, Wojdemann D, Hansen AB, Jensen RB, Juul A. Minipuberty of human infancy – A window of opportunity to evaluate hypogonadism and differences of sex development? *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;25(2):84-91.
 18. Hadziselimovic F. On the descent of the epididymo-testicular unit, cryptorchidism, and prevention of infertility. *Basic Clin Androl.* 2017;27:21.
 19. Wei Y, Wang Y, Tang X, Liu B, Shen L, Long C, et al. Efficacy and safety of human chorionic gonadotropin for treatment of cryptorchidism: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(8):900-6.
 20. Radmayr C. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology guidelines. *J Pediatr Urol.* 2017;13(5):550.
 21. Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, Tilly JL, Wikström S. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest.* 1997;100(9):2341-6.
 22. Gates RL, Shelton J, Diefenbach KA, Arnold M, St Peter SD, Renaud EJ, et al. Management of the undescended testis in children: An American Pediatric Surgical Association Outcomes and Evidence Based Practice Committee Systematic Review. *J Pediatr Surg.* 2022;57(7):1293-308.
 23. Kollin C, Karpe B, Hesser U, Granholm T, Ritzén EM. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchidopexy at age 9 months or 3 years. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 2):1589-93.
 24. Kollin C, Granholm T, Nordenskjöld A, Ritzén EM. Growth of spontaneously descended and surgically treated testes during early childhood. *Pediatrics.* 2013;131(4):e1174-80.
 25. Trsinar B, Muravec UR. Fertility potential after unilateral and bilateral orchidopexy for cryptorchidism. *World J Urol.* 2009;27(4):513-9.
 26. Rohayem J, Luberto A, Nieschlag E, Zitzmann M, Kliesch S. Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility. *Endocrine.* 2017;55(3):914-24.

**Sociedad Argentina
de Pediatría**



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor