




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

Deshojando la margarita: la competencia del niño/adolescente para participar en el proceso de toma de decisiones

M. S. Ciruzzi

Comentario

¿Qué pueden enseñarnos los pigmeos sobre la baja talla de los lactantes muy prematuros?

E. Cuestas, et al.

Artículos originales

Perfil de prescripción de levetiracetam en niños menores de cuatro años atendidos en un hospital de alta complejidad de Chile

M. Kyonen, et al.

Virus entéricos distintos de rotavirus y norovirus en menores de 5 años con gastroenteritis en Argentina, 2010-2021.

Estudio descriptivo

J. I. Degiuseppe, et al.

Bacteriemia asociada a catéteres venosos centrales no tunelizados en niños en hemodiálisis crónica

D. Di Pinto, et al.

Adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria durante la pandemia por COVID-19: cambios en vínculos sociales y modalidades de atención

M. E. López, et al.

Desigualdad en las prácticas de lactancia y alimentación complementaria en la Argentina, según nivel de ingresos del hogar en 2018-19

M. E. Zapata, et al.

Diabetes tipo 1 en pediatría durante la pandemia por COVID-19: tiempo de evolución de síntomas y formas de presentación en un centro de referencia

M. E. Andrés, et al.

Comunicaciones breves

Estudio epidemiológico de rinitis alérgica en una población de niños atendidos en el servicio de pediatría de un hospital general. Corte transversal

N. A. Petriz, et al.

Mnemotecnias para la aplicación e interpretación del electroencefalograma de amplitud integrada en recién nacidos

C. G. Sánchez-Acosta

Artículo especial

El embarazo gemelar monocorial desde la perspectiva de la teoría de la complejidad

C. Meller, et al.

Actualización

Tumores del sistema nervioso central. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2021. Hacia un cambio de paradigma

R. J. del Río, et al.

Reportes de casos

Síndrome de Herlyn-Werner Wunderlich: reporte de dos casos

V. Fontana, et al.

Hiperostosis cortical congénita: una causa infrecuente de llanto inconsolable del lactante. Presentación de caso clínico

A. Braslavsky, et al.

Púrpura fulminante postinfecciosa: a propósito de un caso

R. F. Pombar, et al.

Síndrome de la costilla deslizante en la edad pediátrica.

Serie de casos

V. Álvarez-Muñoz, et al.

El tumor inflamatorio de Pott: una complicación infrecuente de la sinusitis. Reporte de caso

I. Viana, et al.

Celulitis eosinofílica (síndrome de Wells) en una paciente en edad pediátrica

M. J. Aráoz, et al.

Cartas al Editor

La crisis de la profesión médica: una ventana de oportunidad

P. Young

Roberto Luis Shimabuku Azato

J. Tantalean Da Fieno, et al.

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios

Archivos hace 75 años

Las fosfatasa en el diagnóstico precoz del raquitismo

N. D. Iribarne

Sociedad Argentina de Pediatría

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Alergia a las proteínas de la leche de vaca: proceso diagnóstico. Consenso interdisciplinario de expertos

M. del C. Toca, et al.

**NUEVO
SABOR**

Mebutar



CONTRA LOS PARÁSITOS

Fórmula renovada
SABOR FRUTILLA



MEBUTAR 200
Suspensión oral x 30 ml
Comprimidos masticables x 6 un



MEBUTAR COMPUESTO
Suspensión extemporánea x 18 g

**LA FAMILIA DE MEBENDAZOL MÁS COMPLETA
PARA TRATAR LA PARASITOSIS INTESTINAL**

Mebutar 200

Mebendazol



Suspensión oral x 30 ml
Comprimidos masticables x 6 un.
Comprimidos x 6 un.

Mebutar Compuesto

Mebendazol - Tinidazol



Suspensión extemporánea x 18 g
Comprimidos recubiertos x 6 un.

Sea parte de nuestra comunidad de Profesionales:

andromaco.com/profesionales - 0800-333-0033 - contacto@andromaco.com.ar



Andrómaco

NUEVO

Bepanthol con dexpanthenol



- Protege la piel del bebé de la dermatitis del pañal. Regenera la piel desde el primer uso.
- Puede utilizarse desde el primer día de vida en recién nacidos y prematuros.



Bepanthol ungüento por 100 g

dura hasta **430 cambios** de pañales.

Bepanthol ungüento por 30 g

dura hasta **130 cambios** de pañales.



Regeneración desde adentro hacia afuera.



Libre de perfumes, colorantes y conservantes.



Testeado por pediatras y dermatólogos.



No testeado en animales.

VENTA BAJO RECETA

Disponible para su prescripción en Swiss Medical (PMI), Sancor Salud, Unión Personal/Accord Salud, La Segunda ART, OSEP Mendoza, OMINT UOM-Forjar Salud.

Más información en el prospecto >>>



Información completa para prescribir disponible en prospecto. Para más información llame al 0800-888-8020 de 09 a 16 hs. Si ud tien una inquietud médico-científica sobre un producto de Bayer, o desea informar una reacción adversa relacionada a un producto de Bayer, puede reportarla a contactoCHconosur@bayer.com

(1) D Atherton, E Proksch et al. DERMATITIS DIAPÉTICA IRRITANTE: MANEJO DE MEJORES PRÁCTICAS. *SellCare* 2015; 6 (5): 1-11 (2) Lisa Merrill (2015), Prevención, tratamiento y educación de los padres sobre pañales, enfermería para la salud de la mujer. (3) Perdoski. 2017. Panduan Praktik Klinis bagi Dokter Spesialis kulit dan kelamin di Indonesia. Jakarta: PP Perdoski. (4) Zahra Sharifi-Her's et. al (2018) Review Paper: A Review Study of Diaper Rash Dermatitis Treatments, *Journal of Client-Centered, Nursing Care*, ISSN: 2476-4132, Volume4.

LIBRE
DE DEET

AULO GELIO®



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

PROTECCIÓN
NATURAL

REPELENTE NATURAL DE INSECTOS A BASE
DE ACEITE ESENCIAL DE CITRONELA

SEGUINOS



PROTECCIÓN PARA TODA LA FAMILIA



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

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



REFORZAR
CADA 120 min.



SE PUEDE APLICAR
SOBRE LA PIEL



A PARTIR DE
LOS 6 MESES.



NO MANCHA
LA ROPA



LABORATORIOS FELIPE BAJER

Más de 60 años al servicio de la salud

bajerlaboratorios.com.ar

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

Hipoglós

Sabemos de piel

EXPERTOS EN LA DERMATITIS DEL PAÑAL

Cicatrizante
Antiséptica



Cicatrizante
Antiséptica
Antimicótica



Cicatrizante
Antiséptica
Antiinflamatoria



Cicatrizante
Antiséptico
Protector dérmico



Más de **80 años** cuidando la piel de los que más querés | Marca **#1** recomendada por médicos pediatras¹





farm-x[®]

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

Cicatrizante

Reparadora



Farm-X Polvo

FÓRMULA

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

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 50 g.

Indicaciones

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



Farm-X Crema

FÓRMULA

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

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 50 g.

Indicaciones

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



MACRIL

Betametasona - Gentamicina - Miconazol

NO ES LO MISMO

Su formulación es clave en la eficacia del tratamiento.¹

✓ **ESTABILIDAD DE SUS COMPONENTES**
asegura su eficacia de principio a fin.²

✓ **PROPIEDADES EMOLIENTES**
complementan su acción terapéutica.³⁻⁶

✓ **PH LIGERAMENTE ÁCIDO**
restaura la defensa natural de la dermis.^{2,6}



Presentación: pomo x 20 g

Ref.: 1. Bergstrom KG, Strober BE. Principios del tratamiento tópico. Fitzpatrick. Dermatología en medicina general. 7 edición. Capítulo 217, Tomo 4. 2091 - 2096. 2. Prospecto Macril. 3. Rawlings, A.V. and Lombard, K.J. A review on the extensive skin benefits of mineral oil. Int J Cosmet Sci. 34: 511-518. (2012). 4. Czarnowicki, Tali et al. Petrolatum: Barrier repair and antimicrobial responses underlying this "inert" moisturizer. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 137, Issue 4, 1091 - 1102.e7. 5. Ghadially, R., Halkier-Sorensen, L., & Elias, P. M. Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. Journal of the American Academy of Dermatology, 26(3): 387-396. (1992). 6. <https://www.cosmeticsinfo.org/ingredient/cetearyl-alcohol>. Proksch E. Department of Dermatology, University of Kiel, Kiel, Germany. pH in nature, humans and skin. J Dermatol. 2018 Sep;45(9):1044-1052. doi: 10.1111/1346-8138.14489. Epub 2018 Jun 4.

Sea parte de la comunidad de profesionales:
andromaco.com/profesionales
0800 333 0033 - contacto@andromaco.com.ar



Andrómaco

**Sociedad Argentina
de Pediatría**



Por una niñez y
adolescencia sanas.
en un mundo mejor

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

**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

Producción gráfica

IDEOGRAFICA
SERVICIOS EDITORIALES

ideografica1988@gmail.com

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 (Brasilia, 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

Deshojando la margarita: la competencia del niño/adolescente para participar en el proceso de toma de decisiones
María S. Ciruzzi e202410400

Comentario

¿Qué pueden enseñarnos los pigmeos sobre la baja talla de los lactantes muy prematuros?
Eduardo Cuestas, Alina Rizzotti e202410367

Artículos originales

Perfil de prescripción de levetiracetam en niños menores de cuatro años atendidos en un hospital de alta complejidad de Chile
Mónica Kyonen, Lily Acuña, Bárbara Ramos, Jocelyn Gutiérrez, R. Mauricio Barría e202310233

Virus entéricos distintos de rotavirus y norovirus en menores de 5 años con gastroenteritis en Argentina, 2010-2021. Estudio descriptivo
Juan I. Degiuseppe, María T. Soto, Christian Barrios Mathieur, Karina A. Gomes, Juan A. Stupka, Red Argentina de Vigilancia de Gastroenteritis Virales e202310148

Bacteriemia asociada a catéteres venosos centrales no tunelizados en niños en hemodiálisis crónica
Diana Di Pinto, Marta Adragna, Jorge Mamani, Laura Mendoza, Gabriel Maita, Silvia Rodríguez, Marcela Álvarez, Rudy Bustamante, Pablo D'Alessandro, Laura López e202310259

Adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria durante la pandemia por COVID-19: cambios en vínculos sociales y modalidades de atención
María E. López, Alfredo Eymann, María S. Dawson, Martina Heller, María B. Saad, Natalia Granados, Alicia Cibeira, Marcela Paz e202310275

Desigualdad en las prácticas de lactancia y alimentación complementaria en la Argentina, según nivel de ingresos del hogar en 2018-19
María E. Zapata, Alicia Roviroso, María C. Nessier, Natalia Romero Mathieu, Julieta R. Gijena, Ana M. Bonet e202310221

Diabetes tipo 1 en pediatría durante la pandemia por COVID-19: tiempo de evolución de síntomas y formas de presentación en un centro de referencia
María E. Andrés, Nuria Grimberg, Fernando Torres, Mabel Ferraro, Verónica Jiménez, María A. Linari e202310291

Comunicaciones breves

Estudio epidemiológico de rinitis alérgica en una población de niños atendidos en el servicio de pediatría de un hospital general. Corte transversal
Natalia A. Petriz, Carolina Antonietti, Cecilia Parente, Claudio A. S. Parisi e202310173

Mnemotecnias para la aplicación e interpretación del electroencefalograma de amplitud integrada en recién nacidos
César G. Sánchez-Acosta e202410340

Artículo especial

El embarazo gemelar monocorial desde la perspectiva de la teoría de la complejidad
César Meller, Soledad Kleppe, Horacio Aiello, Lucas Otaño e202310097

Actualización

Tumores del sistema nervioso central. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2021. Hacia un cambio de paradigma
Ramiro J. del Río, Santiago E. Cicutti, Javier D. González Ramos e202310219

Reportes de casos

Síndrome de Herlyn-Werner Wunderlich: reporte de dos casos
Victoria Fontana, Gabriela S. Aboud, Liliana Sabbaj e202310138

Hiperostosis cortical congénita: una causa infrecuente de llanto inconsolable del lactante. Presentación de caso clínico
Ana Braslavsky, María E. López e202310220

Púrpura fulminante postinfecciosa: a propósito de un caso
Romina F. Pombar, Romina L. Tellería, Belén Bianco, María del V. Centeno, Andrea B. Cervini e202310137

Síndrome de la costilla deslizante en la edad pediátrica. Serie de casos
Victor Álvarez-Muñoz, Ángeles Prado, Nataliz Vega, David Crehuet, Laura Sánchez, Luis Vega e202310141

El tumor inflamatorio de Pott: una complicación infrecuente de la sinusitis. Reporte de caso
Ignacia Viana, María L. Nucifora, Luciana Vera, Agustina B. Vietri, Alejandra Ariovich e202310151

Celulitis eosinofílica (síndrome de Wells) en una paciente en edad pediátrica
María J. Aráoz, María M. Buján, María del V. Centeno, Andrea B. Cervini e202310187

Cartas al Editor

La crisis de la profesión médica: una ventana de oportunidad
Pablo Young

Roberto Luis Shimabuku Azato
José Tantalean Da Fieno, Justo Padilla Ygreda, Fernando Ferrero e202410338

Artículos seleccionados

Resúmenes y comentarios e202410322

Archivos hace 75 años

Las fosfatasa en el diagnóstico precoz del raquitismo
N. D. Iribarne e202410457

**Sociedad Argentina de Pediatría
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo**

Alergia a las proteínas de la leche de vaca: proceso diagnóstico. Consenso interdisciplinario de expertos
María del Carmen Toca, Claudio Parisi, Adriana Fernández, Omar Tabacco, Cecilia Zubiri, Raquel Funes, Mónica Del Compare, Karina López, Patricia Sosa, Verónica Busoni, Julieta Hernández, Betania Jauregui, Romina Mehaudy, Leonardo Meinarde, Carolina Méndez, Débora Sabatelli, Graciela Saieg, Etevlina Soria, Rocío Viollaz, Marina Orsi e202410403

Editorial

To flip the coin: around children's and adolescents' capacity to participate in the decision-making process

María S. Ciruzzi e202410400

Comment

What may Pygmies teach us about short stature in very preterm infants?

Eduardo Cuestas, Alina Rizzotti e202410367

Original articles

Levetiracetam prescription profile in children younger than 4 years treated at a tertiary care hospital in Chile

Mónica Kyonen, Lily Acuña, Bárbara Ramos, Jocelyn Gutiérrez, R. Mauricio Barría e202310233

Enteric viruses other than rotavirus and norovirus in children under 5 years of age with gastroenteritis in Argentina, 2010–2021. A descriptive study

Juan I. Degiuseppe, María T. Soto, Christian Barrios Mathieur, Karina A. Gomes, Juan A. Stupka, Red Argentina de Vigilancia de Gastroenteritis Virales e202310148

Bacteremia associated with non-tunneled central venous catheters in children undergoing chronic hemodialysis

Diana Di Pinto, Marta Adragna, Jorge Mamani, Laura Mendoza, Gabriel Maita, Silvia Rodríguez, Marcela Álvarez, Rudy Bustamante, Pablo D'Alessandro, Laura López e202310259

Adolescents with eating disorders during the COVID-19 pandemic: Changes in social ties and healthcare modalities

María E. López, Alfredo Eymann, María S. Dawson, Martina Heller, María B. Saad, Natalia Granados, Alicia Cibeira, Marcela Paz e202310275

Inequality in breastfeeding and complementary feeding practices in Argentina by household income level in 2018-2019

María E. Zapata, Alicia Roviroso, María C. Nessier, Natalia Romero Mathieu, Julieta R. Gijena, Ana M. Bonet e202310221

Type 1 diabetes in pediatrics during the COVID-19 pandemic: Time from symptom onset and forms of presentation at a referral hospital

María E. Andrés, Nuria Grimberg, Fernando Torres, Mabel Ferraro, Verónica Jiménez, María A. Linari e202310291

Brief reports

Epidemiological study of allergic rhinitis in a population of children seen at the Department of Pediatrics of a general hospital. Cross-sectional study

Natalia A. Petriz, Carolina Antonietti, Cecilia Parente, Claudio A. S. Parisi e202310173

Mnemonics for the use and interpretation of amplitude-integrated electroencephalography in newborn infants

César G. Sánchez-Acosta e202410340

Special article

Monochorionic twin pregnancy from the perspective of the theory of complexity

César Meller, Soledad Kleppe, Horacio Aiello, Lucas Otaño e202310097

Review

Tumors of the central nervous system. Classification of the World Health Organization 2021. Towards a paradigm shift

Ramiro J. del Río, Santiago E. Cicutti, Javier D. González Ramos e202310219

Case reports

Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: Two case report

Victoria Fontana, Gabriela S. Aboud, Liliana Sabbaj e202310138

Congenital cortical hyperostosis: a rare cause of inconsolable crying in a baby. Clinical case report

Ana Braslavsky, María E. López e202310220

Postinfectious purpura fulminans: A case report

Romina F. Pombar, Romina L. Tellería, Belén Bianco, María del V. Centeno, Andrea B. Cervini e202310137

Slipping rib syndrome in childhood. A case series

Victor Álvarez-Muñoz, Ángeles Prado, Nataliz Vega, David Crehuet, Laura Sánchez, Luis Vega e202310141

Pott's puffy tumor: A rare complication of sinusitis. A case report

Ignacia Viana, María L. Nucifora, Luciana Vera, Agustina B. Vietri, Alejandra Ariovich e202310151

Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) in a female pediatric patient

María J. Aráoz, María M. Buján, María del V. Centeno, Andrea B. Cervini e202310187

Letters

The crisis of the medical profession: A window of opportunity
Pablo Young

Roberto Luis Shimabuku Azato

José Tantalean Da Fieno, Justo Padilla Ygreda, Fernando Ferrero e202410338

Selected papers from current literature

Abstracts and commentaries e202410322

Archivos 75 years ago

Phosphatases in early diagnosis of rickets
N. D. Iribarne e202410457

SAP Committees and Working Group

Cow's milk allergy: diagnostic process. Expert consensus

María del Carmen Toca, Claudio Parisi, Adriana Fernández, Omar Tabacco, Cecilia Zubiri, Raquel Furnes, Mónica Del Compare, Karina López, Patricia Sosa, Verónica Busoni, Julieta Hernández, Betania Jauregui, Romina Mehaudy, Leonardo Meinarde, Carolina Méndez, Débora Sabatelli, Graciela Saieg, Etevlina Soria, Rocío Violaz, Marina Orsi e202410403

Deshojando la margarita: la competencia del niño/adolescente para participar en el proceso de toma de decisiones

María S. Ciruzzi^a 

Un reciente artículo titulado “*Must the capacitous young person also be competent to provide consent for treatment and research?*” (¿El joven con capacidad para dar su consentimiento para el tratamiento y la investigación, también debe ser competente para hacerlo?) de Robert Wheeler¹ me convoca a compartir algunas reflexiones en este espacio editorial.

La primera, más obvia pero imprescindible, es que un enfoque netamente jurídico seguramente aportará más confusión que claridad a la palabra de Wheeler. Gran Bretaña y Argentina (y otros países del ámbito iberoamericano) se encuentran a años luz: un sistema de *Common Law* fundado en precedentes judiciales, es completamente distinto al sistema codificado argentino. En el primero, los jueces van creando el derecho a través de sus pronunciamientos; en el segundo, los jueces cuentan con un corpus legal (códigos) sobre los cuales fundamentan sus decisiones por medio de la interpretación judicial y doctrinaria.

La segunda cuestión, más procesal o de procedimiento legal, es que el activismo judicial británico lleva a la intervención judicial en casos que en estas pampas jamás ocurriría. Puesto en otras palabras, en Gran Bretaña la intervención judicial en el proceso de toma de decisiones médicas en pediatría suele ser bastante común, mientras que por aquí resulta excepcional. No es este el espacio para adentrarnos en sus razones, que sin dudas enriquecen el debate y el abordaje del tema, y que solo dejo planteado.

La tercera cuestión es semántica: si bien en la lengua anglosajona se emplean los términos *capacity and competence*, y en nuestra lengua española empleamos las palabras *capacidad y competencia*, se enciende una luz roja frente a lo contraintuitivo: es cierto que ambos conceptos difieren entre sí (*capacidad/capacity* no es lo mismo que *competencia/competence*), pero el problema radica en que nuestro concepto de *capacidad* es similar al concepto de *competence* inglés, y nuestro concepto de *competencia* es similar al concepto de *capacity* inglés..... parece un galimatías, y ciertamente lo es. *Capacity* es un término de las ciencias médicas (para nosotros es *competencia bioética*) por el cual se determina la habilidad del paciente para poder autodeterminarse en el proceso de toma de decisiones respecto a su cuidado y a la elección (aceptación o rechazo) de los tratamientos médicos. Esa *capacity/competencia* es dinámica y variable conforme las distintas circunstancias personales del paciente y la trayectoria de la enfermedad. Mientras que *competence* es el símil de nuestra *capacidad* para la realización de actos jurídicos (persona mayor de edad, que goza de libertad, voluntad y discernimiento).

Tanto en el mundo anglosajón como en nuestro ámbito iberoamericano, la *capacity/competencia* valora muy especialmente el nivel de madurez y comprensión del niño/adolescente para poder participar en el proceso de toma de decisiones. Es lo que en Gran Bretaña se conoce

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10400>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10400.eng>

Cómo citar: Ciruzzi MS. Deshojando la margarita: la competencia del niño/adolescente para participar en el proceso de toma de decisiones. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202410400.

^a St Jude Children's Research Hospital, Memphis, EE. UU.

Correspondencia para María S. Ciruzzi: dra.msCiruzzi@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.

como *Gillick Competent* (basado justamente en un precedente jurisprudencial) y para nosotros es la *Doctrina del Menor Maduro* o *Autonomía Progresiva*, expresamente reconocida por nuestro ordenamiento jurídico desde el año 2015 (Código Civil y Comercial -CCC- art. 26). Tanto el precedente jurisprudencial británico como nuestro artículo 26 del CCC establecen los 16 años como el hito etario que marca la adquisición de la plena *capacity/competencia* para la toma de decisiones médicas.

El artículo de Wheeler analiza una serie de precedentes jurisprudenciales británicos para poder determinar la existencia de pautas claras y precisas acerca de la *capacity/competencia* de adolescentes menores a 16 años, a través de las decisiones judiciales. En especial, plantea una duda seria en la franja etaria entre los 16 y 17 años, donde entiende que puede existir una colisión entre la evaluación clínica de la madurez y comprensión del joven frente a la ponderación de la capacidad jurídica de un paciente, y destaca que la ausencia de incapacidad (jurídica) no necesariamente implica la existencia de competencia (bioética).

Hay otra gran diferencia “de público y notorio”, como solemos decir los abogados: en nuestro país en especial, y en el mundo iberoamericano en general, hay un gran desarrollo de los Comités de Ética Hospitalarios como el lugar adecuado donde abordar los conflictos y dilemas que se presentan en la relación asistencial. El activismo bioético resulta así inversamente proporcional al activismo judicial, y permite que estas decisiones sean abordadas dentro de la relación médico/paciente, sin interferencias de terceros, como aparenta ser el caso inglés. Esto no quiere decir que, frente al desconocimiento o vulneración de derechos, “la justicia” no deba tomar cartas en el asunto.

Un detalle no menor que ha llamado mi atención es que en el título del artículo, Wheeler menciona el consentimiento para tratamiento e investigación. Empero, casi todo su breve pero riquísimo desarrollo se centra en el consentimiento para tratamiento en jóvenes y solo dedica el último párrafo a investigación, cuando sostiene que “*la afirmación positiva de la capacidad tal vez sea un mayor reaseguro para el médico que la mera confirmación de la ausencia*

de competencia, particularmente cuando nos enfrentamos con la complejidad de la revelación de la información en investigación. El uso de una herramienta clínica mejor para evaluar la extensión de la comprensión y de la información compleja en un joven competente, será de ayuda para los investigadores y médicos mientras aguardan la clarificación de la ley”.

Ya en una anterior oportunidad me he referido a la aplicación de los conceptos de autonomía progresiva, al campo de la investigación, siendo absolutamente crítica de las corrientes que propugnan una interpretación extensiva del art. 26 del CCC,² ya que bajo el eslogan de ampliación de derechos terminan exponiendo al niño sujeto de investigación a una mayor vulnerabilidad y desprotección; olvidan que una cosa es la relación clínica asistencial y otra muy diferente (aunque con puntos de contacto) es el campo de la investigación en salud, al punto tal que su regulación específica es propia de cada área.

Más allá de estos matices que destaco, la preocupación de Wheeler es la de todo profesional de la salud dedicado a la atención de niños y adolescentes: la permanente tensión entre garantizar su voz y al mismo tiempo su protección; dicho de otro modo, la necesidad de encontrar el justo medio del paternalismo benevolente, y la imposibilidad de hallar una herramienta que brinde absoluta certeza acerca de esa ponderación. Pensar que la ley esté llamada a ser esa herramienta, o peor aún, los jueces sus intérpretes, además de ilusorio resulta improcedente. La complejidad es la esencia de todo proceso de toma de decisiones; pone en valor la riqueza de la diversidad del ser humano frente a la experiencia vital. Por eso solo podemos contar con parámetros o pautas, más o menos precisas, más o menos amplias pero que nunca podrán llegar a convertirse en sentencia ni en ley universal. Ese es nuestro hermoso y difícil desafío cotidiano. ■

REFERENCIAS

1. Wheeler R. Must the capacitous young person also be competent to provide consent for treatment and research? *Arch Dis Child*. 2024;109(4):265-6.
2. Ciruzzi MS. El consentimiento informado del sujeto de investigación pediátrico a la luz de las disposiciones del art. 26 del Código Civil y Comercial argentino. *Revista Patagónica de Bioética*. 2017;3(6):6-18.

To flip the coin: around children's and adolescents' capacity to participate in the decision-making process

María S. Ciruzzi^a 

A recent article by Robert Wheeler¹ entitled “*Must the capacitous young person also be competent to provide consent for treatment and research?*” calls on me to share some reflections.

The first, more obvious but essential reflection is that a purely legal approach is likely to bring more confusion than clarity to Wheeler's words. Great Britain and Argentina (and other Latin American countries) are light years apart: a common law system based on judicial precedents is completely different from the Argentine civil law system based on legal codes. In common law, judges create the law through their rulings; in civil law, judges have a legal corpus (codes) on which they base their decisions through judicial and doctrinal interpretation.

The second issue is related to legal procedures and is that British judicial activism leads to judicial intervention in cases that would never occur in this part of the world. In Great Britain, judicial intervention in the medical decision-making process in pediatrics is quite common, whereas in Argentina and most Latin America it is exceptional. This is not the place to delve into the reasons, which undoubtedly enrich the debate and the approach to the subject, and which I am only raising.

The third issue is semantic: although the English language uses the terms *capacity* and *competence*, and both “*capacidad*” and “*competencia*” are used in Spanish, a red light goes on in the face of what would be expected:

it is true that both concepts differ (*capacidad/capacity* is not the same as *competencia/competence*), but the problem lies in the fact that the concept behind the Spanish definition of *capacidad* is similar to the English concept of *competence*, whereas the Spanish concept of *competencia* is similar to the English *capacity*... It sounds like a muddle, and it certainly is. *Capacity* is a term from the medical sciences (in Spanish, it refers to “*competencia bioética*”) that establishes a patient's ability to self-determination in the decision-making process regarding their care and choice (acceptance or refusal) of medical treatments. Such *capacity/competencia* is dynamic and varies depending on the patient's different individual circumstances and the course of their disease. However, *competence* is the simile of our *capacidad*, a person's competence to perform legal acts (any individual of legal age who enjoys their freedom, will, and discernment).

Both in the Anglo-Saxon world and in our Ibero-American setting, *capacity/competencia* especially values the level of maturity and understanding of the child/adolescent to be able to participate in the decision-making process. This is what in Great Britain is known as Gillick competence (based precisely on jurisprudence) and in Argentina is represented by the mature minor doctrine or progressive autonomy, expressly recognized by our legal system since 2015 (Civil and Commercial Code, section 26). Both the British jurisprudence and section 26

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10400>.eng

To cite: Ciruzzi MS. To flip the coin: around children's and adolescents' capacity to participate in the decision-making process. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202410400.

^a St Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA.

Correspondence to María S. Ciruzzi: dra.msCiruzzi@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.

of the Civil and Commercial Code of Argentina establish 16 years of age as the age milestone that marks the acquisition of full *capacity/competencia* to make medical decisions.

Wheeler's paper analyzes a series of British legal precedents in order to determine the existence of clear and precise guidelines on the *capacity/competencia* of adolescents under 16 years of age, through judicial decisions. In particular, Wheeler raises a serious doubt in the age range between 16 and 17 years, where he understands that there may be a clash between the clinical assessment of the maturity and understanding of a young person versus the weighing of a patient's legal competence, and stresses that the absence of (legal) incompetence does not necessarily imply the existence of (bioethical) capacity.

There is another great difference that should be "judicially noticed as public and common knowledge," as we, lawyers, usually say: in Argentina in particular, and in Latin America in general, there is a great development of Hospital Ethics Committees as the appropriate place to deal with the conflicts and dilemmas that arise in the healthcare relationship. Bioethical activism is thus inversely proportional to judicial activism, and allows these decisions to be addressed within the physician-patient relationship, without interference from third parties, as appears to be the case in Great Britain. This does not mean that, in the face of disregard or violation of rights, "justice" should not act.

A significant detail that has caught my attention is that Wheeler's article title mentions consent for treatment and research. However, almost all his brief but very rich text focuses on consent for treatment of young people and only devotes the last paragraph to research, when he argues that "positive affirmation of capacity may be a greater reassurance to the physician than mere confirmation of lack of competence, particularly when faced with the complexity of disclosure of information in research. The use of a better clinical

tool to assess the extent of comprehension and complex information in a competent young person will be helpful to researchers and physicians as they await clarification of the law."

I have previously already referred to the use of the progressive autonomy concept in the field of research and have been absolutely critical of the trends that advocate an extensive interpretation of section 26 of the Civil and Commercial Code (Argentina)² given that, in the name of the expansion of civil rights, it ends up exposing the child who is a research subject to greater vulnerability and lack of protection; it forgets that —although there are points of contact—, there is a big difference between the clinical care relationship and the field of health research, to such an extent that its specific regulation is specific to each area.

Other than these nuances, Wheeler's concern is the same as that of every healthcare provider dedicated to the care of children and adolescents: the permanent tension between ensuring their voice and at the same time, their protection; in other words, the need to find the right balance between benevolent paternalism and the impossibility of finding a tool that provides absolute certainty about that balance. Considering that the law is called upon to be that tool, or even worse, that judges should be its interpreters, is not only an illusion, but also inappropriate. Complexity is the essence of any decision-making process; it highlights the richness of human diversity in the face of life experience. That is why we can only count on more or less precise and more or less broad parameters or guidelines, but which should never become a sentence or a universal law. That is our wonderful yet difficult daily challenge. ■

REFERENCES

1. Wheeler R. Must the capacitous young person also be competent to provide consent for treatment and research? *Arch Dis Child*. 2024;109(4):265-6.
2. Ciruzzi MS. El consentimiento informado del sujeto de investigación pediátrico a la luz de las disposiciones del art. 26 del Código Civil y Comercial argentino. *Revista Patagónica de Bioética*. 2017;3(6):6-18.

¿Qué pueden enseñarnos los pigmeos sobre la baja talla de los lactantes muy prematuros?

Eduardo Cuestas^{a,b}, Alina Rizzotti^a

La baja talla (BT) se observa frecuentemente en los prematuros hasta la edad adulta.¹ El crecimiento lineal (CL) representa, predominantemente, acreción de proteínas, masa magra y masa ósea, e indica el crecimiento de los órganos, que depende del eje somatotropina-somatomedina. El aumento de peso representa la masa corporal total, incluida la masa grasa, e indica el equilibrio entre la ingesta y el gasto energético, que depende del eje insulina-glucosa.² Aunque las causas del retraso ponderal de los prematuros se conocen y se han estudiado extensamente, los orígenes y las consecuencias del retraso del CL en esta población no se han investigado en forma acabada.²

En este escrito, tenemos la intención de comentar las sorprendentes similitudes que encontramos entre las estrategias evolutivas de los pigmeos y las estrategias adaptativas neonatales de los prematuros durante nuestras investigaciones para tratar de comprender el origen del retraso del crecimiento lineal posnatal en los prematuros.

Los seres humanos presentan una variación considerable de la talla. Entre nuestros contemporáneos, los cazadores-recolectores Efe en la selva tropical de Ituri (República Democrática del Congo) son los más bajos estudiados en el mundo.³ El origen de la BT de

los pigmeos ha sido un enigma hasta época muy reciente y su conocimiento, según nuestra experiencia, aporta datos fundamentales para entender la biología evolutiva neonatal.

Los pigmeos nacen con una talla y un peso normal para su edad gestacional, al igual que los prematuros sin retraso del crecimiento intrauterino. Este hecho permite descartar las causas genéticas y prenatales de CL deficiente. Durante la vida posnatal, los pigmeos crecen en un ecosistema aislado con recursos limitados y se enfrentan a infecciones gastrointestinales recurrentes por la carencia de agua potable, lo que conduce a inflamación sistémica sostenida (ISS) con niveles séricos permanentemente elevados de proteína C-reactiva.³ Existe abundante evidencia que relaciona la ISS causada por infecciones recurrentes con la presencia de BT y resistencia a la somatotropina, tanto en los pigmeos como en niños de comunidades sumidas en la pobreza.^{3,4} En forma similar, los prematuros crecen aislados en incubadoras sometidos a procedimientos invasivos que facilitan el advenimiento de complicaciones como la sepsis, la enterocolitis necrotizante y la displasia broncopulmonar que provocan ISS asociada a BT.²

El eje somatotropina-somatomedina constituyó un candidato atractivo para comprender los

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10367>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10367.eng>

Cómo citar: Cuestas E, Rizzotti A. ¿Qué pueden enseñarnos los pigmeos sobre la baja talla de los lactantes muy prematuros? *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202410367.

^a Servicio de Pediatría y Neonatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Cátedra de Pediatría, Instituto de Ciencias Biomédicas de Córdoba, Argentina; ^b II Cátedra de Clínica Pediátrica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba (INICSA-UNC-CONICET), Argentina.

Correspondencia para Eduardo Cuestas: ecuestas@hospitalprivadosa.com.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.

mecanismos subyacentes del fenotipo pigmeo. Recientemente, se ha demostrado que los pigmeos tienen una deficiencia de somatomedina con resistencia periférica a la somatotropina al igual que los lactantes prematuros con BT en comparación con los controles.^{3,5} Los niveles reducidos de somatotropina en los pigmeos se asocian con una disminución de la expresión epigénética del gen receptor de la somatotropina. Esto explica por qué los pigmeos, y probablemente los prematuros, crecen lentamente durante la infancia y la adolescencia sin experimentar crecimiento compensatorio, pese a que presentan un estirón normal durante la pubertad y llegan a la edad adulta con una talla ~10 cm menor que sus vecinos bantúes, en el caso de los pigmeos, y ~4 cm menor que sus coetáneos a término, en el caso de los prematuros. Esto es compatible con el hecho de que el momento de la pubertad afecta la intensidad del crecimiento adolescente, pero no la altura final.^{1,3}

Debido a que la desnutrición crónica puede provocar concentraciones bajas de somatotropina y somatomedina, es importante evaluar el impacto del estado nutricional sobre el CL. Está probado que, pese a las diferencias en la talla adulta, el grosor promedio de los pliegues cutáneos de los pigmeos y de los vecinos agricultores más altos no difirió, lo que indica un nivel comparable de salud nutricional en ambas poblaciones, de la misma manera que se observa al comparar el estado nutricional entre los prematuros con y sin retraso del CL.^{2,3,5} Estos hallazgos son obviamente incompatibles con un modelo simple de retraso en el crecimiento debido a una nutrición deficiente. Los factores no nutricionales que subyacen al retraso del CL en los prematuros no se conocen bien. Otros autores y nosotros presentamos evidencias de que las enfermedades inflamatorias neonatales graves, principalmente sepsis, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrotizante, se asocian con una talla reducida a los 12 meses de edad corregida y recientemente propusimos un mecanismo fisiopatológico para explicar la asociación entre la ISS y el retraso del CL en lactantes prematuros.^{2,6,7} Posteriormente, demostramos el efecto inhibitorio que ejerce la ISS sobre el eje somatotropina-somatomedina tanto a nivel sistémico como local al afectar la formación de masa ósea en los lactantes prematuros.⁵

Al analizar datos en el marco de la historia de vida de los pigmeos, los antropólogos han formulado una explicación elegante para

comprender la evolución del fenotipo pigmeo. Específicamente, para maximizar la aptitud reproductiva en condiciones muy adversas de vida, los pigmeos experimentan un cese muy temprano del CL.³ Esta explicación predice una relación inversa entre la esperanza de vida adulta y la talla final; de hecho, se observa entre los pigmeos centroafricanos contemporáneos una esperanza de vida muy corta, que no supera en promedio los 32 años.³ Existe en el ámbito clínico un interés creciente en saber cómo envejecen, enferman y mueren las personas nacidas prematuramente. Algunos estudios muestran que los prematuros adultos con BT tienen una carga de enfermedad cardiovascular similar a los individuos que duplican su edad y presentan una mayor proporción de telómeros cortos que indican una evidencia molecular de envejecimiento adelantado. Estos marcadores indican una mayor susceptibilidad a enfermedades relacionadas con la edad y proporcionan elementos que prueban el desarrollo continuo de una elevada carga de morbilidad y mortalidad tempranas en esta población.¹

Los factores hereditarios, ambientales y estocásticos determinan el crecimiento de un niño en su entorno único, pero se desconoce su contribución relativa al resultado fenotípico y el grado de programación estocástica que se requiere para alterar los fenotipos de la talla de los prematuros porque hay pocos datos disponibles.

En resumen y para finalizar, esta ha sido una breve crónica de nuestro intento de utilizar la teoría evolutiva de la historia de vida para comprender el retraso del CL de los prematuros con ISS desde estrategias neonatales adaptativas. ■

REFERENCIAS

1. Marlow N, Johnson S, Hurst JR. The extremely preterm young adult - State of the art. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2022;27(3):101365.
2. Cuestas E, Aguilera B, Cerutti M, Rizzotti A. Sustained neonatal inflammation is associated with poor growth in infants born very preterm during the first year of life. *J Pediatr.* 2019;205:91-7.
3. Little MA. Evolutionary Strategies for Body Size. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:107.
4. DeBoer MD, Scharf RJ, Leite AM, Ferrer A, et al. Systemic inflammation, growth factors, and linear growth in the setting of infection and malnutrition. *Nutrition.* 2017;33:248-53.
5. Cuestas E, Hillman M, Galetto S, Gaido MI, et al. Inflammation induces stunting by lowering bone mass via GH/IGF-1 inhibition in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2023;94(3):1136-44.
6. Ramel SE, Demerath EW, Gray HL, Younge N, et al. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal

- illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology*. 2012;102(1):19-24.
7. Belfort MB, Ramel SE, Martin CR, Fichorova R, et al. Systemic Inflammation in the First 2 Weeks after Birth as a

Determinant of Physical Growth Outcomes in Hospitalized Infants with Extremely Low Gestational Age. *J Pediatr*. 2022;240:37-43.e1.

What may Pygmies teach us about short stature in very preterm infants?

Eduardo Cuestas^{a,b} , Alina Rizzotti^a 

Short stature is frequently observed in preterm infants until adulthood.¹ Linear growth represents predominantly protein, lean mass, and bone mass accretion and indicates organ growth, which is dependent on the growth hormone-somatomedin axis. Weight gain represents total body mass, including fat mass, and indicates the balance between energy intake and expenditure, which is dependent on the glucose-insulin axis.² Although the causes of preterm weight retardation are known and have been extensively studied, the origins and consequences of linear growth retardation in this population have not been fully investigated.²

The objective of this article is to discuss the striking similarities observed between the evolutionary strategies of Pygmies and the neonatal adaptive strategies of preterm infants that we noted during our investigations to understand the origin of postnatal linear growth retardation in preterm infants.

Humans show considerable variations in height. In our contemporary setting, Efe hunter-gatherers in the Ituri Rainforest (Democratic Republic of Congo) are the shortest people studied in the world.³ The origin of Pygmy short stature has been an enigma until very recently and, in our experience, knowledge about it provides fundamental data for understanding neonatal evolutionary biology.

Pygmies are born with a normal length and weight for their gestational age, as are preterm infants without intrauterine growth retardation. Based on this, it is possible to rule out genetic and prenatal causes of linear growth deficiency. During postnatal life, Pygmies grow in an isolated ecosystem with limited resources and face recurrent gastrointestinal infections due to lack of access to drinking water, leading to sustained systemic inflammation (SSI) with permanently elevated serum levels of C-reactive protein.³ There is plenty evidence linking SSI caused by recurrent infections with the presence of short stature and growth hormone resistance in both Pygmies and children from poverty-stricken communities.^{3,4} Similarly, preterm infants grow in isolation in incubators undergoing invasive procedures that promote the development of complications, such as sepsis, necrotizing enterocolitis, and bronchopulmonary dysplasia, leading to SSI associated with short stature.²

The growth hormone-somatomedin axis was an attractive candidate for understanding the mechanisms underlying the Pygmy phenotype. Recently, Pygmies have been shown to have somatomedin deficiency with peripheral growth hormone resistance, as do premature infants with short stature compared to controls.^{3,5} Reduced growth hormone levels in Pygmies are associated

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10367.eng>

To cite: Cuestas E, Rizzotti A. What may Pygmies teach us about short stature in very preterm infants? *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202410367.

^a Department of Pediatrics and Neonatology, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Chair of Pediatrics, Institute of Biomedical Sciences of Córdoba, Argentina; ^b Second Chair of Clinical Pediatrics, School of Medical Sciences, Universidad Nacional de Córdoba (INICSA-UNC-CONICET), Argentina.

Correspondence to Eduardo Cuestas: ecuestas@hospitalprivadosa.com.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.

with decreased epigenetic expression of the growth hormone receptor gene. This explains why Pygmies, and probably premature infants, grow slowly during childhood and adolescence without compensatory growth, even though they have a normal growth spurt during puberty and reach adulthood ~10 cm shorter than their Bantu neighbors in the case of Pygmies and ~4 cm shorter than their full-term peers in the case of premature babies. This is consistent with the fact that the timing of puberty affects the intensity of adolescent growth, but not the final height.^{1,3}

Given that chronic malnutrition may lead to low growth hormone and somatomedin levels, it is important to assess the impact of nutritional status on linear growth. It has been proven that, despite differences in adult height, the average skinfold thickness of Pygmies and their taller farmer neighbors did not differ, indicating a comparable level of nutritional health in both populations, in the same way as observed when comparing the nutritional status between preterm infants with and without linear growth retardation.^{2,3,5} These findings are obviously incompatible with a simple model of growth retardation due to poor nutrition. The non-nutritional factors underlying linear growth retardation in preterm infants are not well understood. We and other authors have presented evidence that severe neonatal inflammatory diseases, mainly sepsis, bronchopulmonary dysplasia, and necrotizing enterocolitis, are associated with reduced height at 12 months of corrected age, and we recently proposed a pathophysiological mechanism to explain the association between SSI and linear growth retardation in preterm infants.^{2,6,7} Subsequently, we demonstrated the inhibitory effect exerted by SSI on the growth hormone-somatomedin axis both systemically and locally by affecting bone mass formation in preterm infants.⁵

By analyzing data in the context of Pygmy life history, anthropologists have developed an elegant explanation to understand the evolution of the Pygmy phenotype. Specifically, to maximize reproductive fitness in very adverse living conditions, Pygmies experience a very early cessation of linear growth.³ This explanation predicts an inverse relationship between adult life expectancy and final height; in fact, among

contemporary Central African Pygmies, life expectancy is observed to be very short, averaging no more than 32 years.³ There is a growing clinical interest in how people born prematurely age, get sick, and die. Some studies show that preterm adults with short stature have a burden of cardiovascular disease similar to that of individuals twice their age and have a higher proportion of short telomeres, indicating molecular evidence of advanced aging. These markers indicate an increased susceptibility to age-related diseases and provide evidence for the continued development of a high burden of early morbidity and mortality in this population.¹

Hereditary, environmental, and stochastic factors determine a child's growth in its unique environment, but their relative contribution to phenotypic outcome and the degree of stochastic programming required to alter preterm length phenotypes are unknown because few data are available.

In summary and in conclusion, this has been a brief chronicle of our attempt to use evolutionary life history theory to understand linear growth retardation in preterm infants with SSI from adaptive neonatal strategies. ■

REFERENCES

1. Marlow N, Johnson S, Hurst JR. The extremely preterm young adult - State of the art. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2022;27(3):101365.
2. Cuestas E, Aguilera B, Cerutti M, Rizzotti A. Sustained neonatal inflammation is associated with poor growth in infants born very preterm during the first year of life. *J Pediatr.* 2019;205:91-7.
3. Little MA. Evolutionary Strategies for Body Size. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:107.
4. DeBoer MD, Scharf RJ, Leite AM, Ferrer A, et al. Systemic inflammation, growth factors, and linear growth in the setting of infection and malnutrition. *Nutrition.* 2017;33:248-53.
5. Cuestas E, Hillman M, Galetto S, Gaido MI, et al. Inflammation induces stunting by lowering bone mass via GH/IGF-1 inhibition in very preterm infants. *Pediatr Res.* 2023;94(3):1136-44.
6. Ramel SE, Demerath EW, Gray HL, Younge N, et al. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology.* 2012;102(1):19-24.
7. Belfort MB, Ramel SE, Martin CR, Fichorova R, et al. Systemic Inflammation in the First 2 Weeks after Birth as a Determinant of Physical Growth Outcomes in Hospitalized Infants with Extremely Low Gestational Age. *J Pediatr.* 2022;240:37-43.e1.

Perfil de prescripción de levetiracetam en niños menores de cuatro años atendidos en un hospital de alta complejidad de Chile

Mónica Kyonen^a, Lily Acuña^a, Bárbara Ramos^b, Jocelyn Gutiérrez^b, R. Mauricio Barría^c

RESUMEN

Introducción. El levetiracetam (LEV) es un antiepiléptico aprobado por el Instituto de Salud Pública de Chile como terapia concomitante en crisis epilépticas en niños mayores de cuatro años. Sin embargo, es ampliamente indicado desde el periodo neonatal, lo que hace necesario evaluar su utilización fuera de ficha técnica.

Objetivo. Determinar el perfil de prescripción-indicación de LEV en el tratamiento de las crisis epilépticas en menores de cuatro años en un hospital de alta complejidad del sur de Chile.

Población y método. Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de quienes iniciaron tratamiento con LEV entre 2014 y 2019, y se recopilaron datos sobre variables sociodemográficas, farmacológicas y clínicas. El análisis se basó en la descripción del perfil de los pacientes, prescripción, seguimiento y seguridad.

Resultados. Se incluyeron 68 pacientes: 40 (58,8 %) de sexo masculino, 49 (72,1 %) con edad gestacional \geq 37 semanas. La etiología principal de la epilepsia fue de tipo estructural (35,3 %); el LEV se utilizó principalmente en niños diagnosticados con malformación del sistema nervioso central (17,6 %) y predominó la monoterapia (55,9 %). En el 50 % se usó LEV para crisis focales. Cinco niños (7,3 %) presentaron trastornos de tipo psiquiátrico clasificados como probables reacciones adversas al medicamento.

Conclusión. El LEV se utilizó en niños con diferentes diagnósticos con baja frecuencia de eventos adversos. El perfil de utilización varió en los diferentes grupos etarios. Es necesario identificar en futuros estudios la efectividad especialmente en el recién nacido y en epilepsias refractarias.

Palabras clave: levetiracetam; revisión de la utilización de medicamentos; utilización de medicamentos; recién nacido; lactante.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10233>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10233.eng>

Cómo citar: Kyonen M, Acuña L, Ramos B, Gutiérrez J, Barría RM. Perfil de prescripción de levetiracetam en niños menores de cuatro años atendidos en un hospital de alta complejidad de Chile. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310233.

^a Servicio de Farmacia, Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile; ^b Servicio de Pediatría y Policlínico de Neurología, Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile; ^c Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Correspondencia para R. Mauricio Barría: rbarria@uach.cl

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 30-9-2023

Aceptado: 5-12-2023



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

INTRODUCCIÓN

Las crisis epilépticas en niños son un desorden neurológico frecuente que alcanza alrededor del 1 % de las atenciones de urgencia pediátrica.¹ Se ha demostrado que casi dos tercios de los niños con epilepsia logran estar libres de convulsiones durante más de tres a cinco años, y casi la mitad de todos los pacientes pueden dejar de tomar antiepilépticos con éxito. Los avances en neuroimagen y genética han permitido clasificar a las crisis epilépticas según su etiología en estructurales, genéticas, infecciosas, inmunomediadas, metabólicas y desconocidas.^{2,3} En el contexto neonatal, a nivel internacional hay cifras que informan de una incidencia general de convulsiones de 0,4 por 1000 nacidos vivos; oscila en prematuros desde 0,2 a 1 por 1000 nacidos vivos en comparación con 0,4 por 1000 nacidos vivos de término.⁴

En el manejo farmacológico, se respalda de manera limitada el uso de antiepilépticos (AE) en el periodo neonatal. El fenobarbital es de primera línea en el tratamiento y resolución completa de las crisis neonatales, con una eficacia variable entre el 33 % y el 77 %; sin embargo, no está exento de efectos adversos e interacciones que afectan en el transcurso a la niñez y adultez, como el daño motor y cognitivo.⁵⁻⁷ En relación con otras crisis epilépticas, como las sintomáticas, no existe consenso sobre cuándo y qué fármaco utilizar, ni la duración del tratamiento. Estudios sobre terapias antiepilépticas con mecanismos de acción innovadores continúan siendo necesarios especialmente en el grupo infante-neonatal para demostrar eficacia y disminuir los efectos adversos a largo plazo.

El levetiracetam (LEV) es un medicamento AE de segunda generación aprobado formalmente por el Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile en 2004 para el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización en adultos, adolescentes y niños mayores de cuatro años. Actualmente, se emplea antes de esta edad en niños con crisis focal y crisis focal con evolución a tónico clónico bilateral, probablemente relacionado con su amplio margen de seguridad, perfil farmacocinético lineal y menor incidencia de reacciones adversas a medicamento (RAM) e interacciones, comparativamente con otros AE.⁸⁻¹¹

Sus características farmacocinéticas/farmacodinámicas incluyen una absorción casi completa tras la administración oral y biodisponibilidad cercana al 100 %. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren

en una hora y las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en dos días. La farmacocinética es lineal, proporcional a la dosis e independiente del tiempo, presenta baja unión a proteínas (< 10 %) y no se metaboliza por el sistema citocromo P450 (CYP) hepático. El aclaramiento corporal del LEV en niños es del 30 % al 40 % superior comparado con adultos y, por tanto, se recomienda que los niños tengan una dosis diaria de mantenimiento por peso corporal total (20-60 mg/kg/día) dividida en dos dosis.^{10,11} El buen perfil del LEV, dada su farmacología, parece prometedor y lo harían un AE "ideal", sin embargo, todavía existe la necesidad de demostrar la efectividad y seguridad sostenida en el tiempo.

En este contexto, y en vista de que no hay estudios de utilización de este medicamento para el grupo de menores de cuatro años en Chile, determinar la forma en que están siendo empleados los AE en relación con la indicación, la dosificación, las modificaciones del tratamiento farmacológico y la identificación con análisis de causalidad de las RAM constituye el aporte de estudiar estos pacientes para un mayor conocimiento de la utilización del LEV en este rango etario.

Consecuentemente, este estudio tuvo como objetivo determinar el perfil de prescripción-indicación de LEV en el tratamiento de las convulsiones en menores de cuatro años en un centro asistencial de alta complejidad en Valdivia, Chile.

POBLACIÓN Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo sobre uso de LEV en pacientes menores de cuatro años atendidos en un centro de referencia regional en el sur de Chile que iniciaron tratamiento en el periodo mayo 2014-diciembre 2019. El seguimiento se extendió durante todo el periodo hasta diciembre de 2020, es decir, un año después del inicio de la terapia del último paciente ingresado.

La selección inicial se ejecutó desde el sistema de registro computacional de entrega de medicamentos a través de recetas médicas del Servicio de Farmacia del establecimiento y a partir de allí se revisaron expedientes clínicos. Se revisaron los registros de todos los pacientes con indicación de LEV fuera como tratamiento intrahospitalario o ambulatorio. De esta manera, se incluyó a la población o universo de estudio. Se excluyeron aquellos pacientes a los que se

indicó LEV, pero no se utilizó o no fue posible un seguimiento mayor a 24 horas.

Las principales variables de estudio fueron las siguientes:

- i) Perfil de utilización: rango etario, dosis, etiologías involucradas, asociaciones con otros AE, selección de uso como primera o segunda línea de tratamiento, y motivo de suspensión. Para tener una aproximación de la duración del tratamiento, se especifican los meses de terapia en que se constató su uso o suspensión durante el seguimiento.
- ii) Perfil de seguridad: se evaluó la causalidad de RAM utilizando el algoritmo de la Organización Mundial de la Salud.¹² Esta es una herramienta de evaluación estructurada, sistemática y armonizada que permite definir la causalidad de una sospecha de RAM individual. Evalúa los criterios de temporalidad, conocimiento previo de la RAM, su evolución, reexposición al fármaco y descarte de causas no farmacológicas, estableciendo las categorías de causalidad: definitiva, probable, posible, improbable, condicional/no clasificada y no evaluable/inclasificable.

Las crisis fueron definidas según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) como focales, generalizadas (inicio focal y generalizado) y estatus epiléptico. En tanto las etiologías fueron clasificadas como metabólica, estructural, genética, infecciosa y de causa desconocida.

Los datos fueron exportados desde planillas Excel (Microsoft® Excel, 2010) al programa estadístico SPSS v.15.01 (SPSS, Inc.). El análisis se basó en estadística descriptiva usando distribución de frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas (nominales y categóricas).

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valdivia (Ord. 320, 30 de septiembre de 2021). Dado que se emplean datos de pacientes a partir de registros retrospectivos y la difusión de resultados se hace de manera anonimizada, se solicitó y aprobó la dispensa de uso de consentimiento informado. El manejo de datos y el estudio en general se ajustó a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y del Informe Belmont.

RESULTADOS

Se registraron 74 pacientes entre cero días y cuatro años que iniciaron tratamiento con LEV en el centro asistencial durante el periodo de

estudio. Se excluyeron 6 pacientes: fallecimiento antes de recibir el medicamento (2), diagnóstico no confirmado de epilepsia en que se indicó, pero no se usó LEV porque se diagnosticó luego meningitis bacteriana (1) y traslado precoz, en que solo recibieron una dosis al egreso del hospital (3). Quedaron disponibles 68 pacientes para el análisis. De estos, 47 iniciaron terapia con LEV durante la hospitalización y 21 iniciaron tratamiento durante el control ambulatorio en Policlínico de Neurología Infantil.

De los 68 pacientes, 40 (58,8 %) eran varones, con mayor proporción de edad gestacional \geq 37 semanas (49 [72,1 %]), y 35 nacidos por parto vaginal (51,5 %). El tipo de crisis más frecuente fue la crisis focal (50 %) y la etiología estructural (35,3 %) (*Tabla 1*).

La indicación de LEV con mayor frecuencia ocurrió en pacientes con malformación del sistema nervioso central (N = 12; 17,6 %), seguidos por aquellos con encefalopatía hipóxico-isquémica y epilepsia idiopática, ambos con el 16,2 % (N = 11); en los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica, se destacaron 6 pacientes con síndrome de West (*Figura 1*).

Las edades de inicio de tratamiento (*Tabla 2*) más frecuentes fueron mayor de 12 meses (38,2 %) y menor de un mes (29,4 %). El LEV fue la primera elección en 17 pacientes (25 %) y en 37 (54,4 %), segunda línea de tratamiento. Veinte neonatos fueron tratados con LEV. Solo en 5 recién nacidos fue la primera opción. En 11 casos fue indicado como segunda línea de tratamiento (9/11 después de fenobarbital). (*Figura 2*). Recibieron dosis de carga solo 6 pacientes (8,8 %). La dosis más utilizada fue entre 30 mg/kg y 35 mg/kg (38,2 %). Iniciaron tratamiento preferentemente por vía oral (70,6 %) y, en la mayoría de los casos (55,9 %), los pacientes recibieron monoterapia (*Tabla 3*).

En 19 pacientes (27,9 %), se suspendió la terapia por ausencia de crisis en un periodo mayor de un año con normalización del electroencefalograma (EEG); en 11 (16,2 %) no fue posible determinar suspensión porque fueron trasladados; en 7 (10,3 %) no hubo respuesta al tratamiento; 7 fallecieron (10,3 %) y 5 presentaron sospecha de RAM (7,3 %), que determinó la suspensión del medicamento.

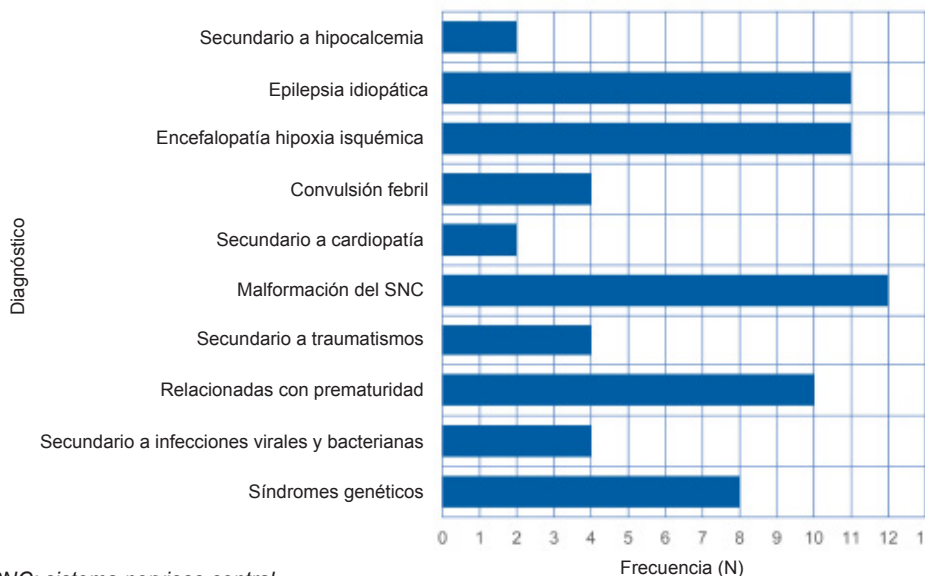
La duración del tratamiento con LEV fue en 25 casos (36,8 %) mayor a 24 meses. En los pacientes que continuaron en tratamiento con LEV, se utilizó asociado a dos o tres AE, principalmente en diagnósticos relacionados con

TABLA 1. Características de los pacientes tratados con levetiracetam (N = 68)

Variables	Frecuencia	
	N	%
Sexo		
Masculino	40	58,8
Femenino	28	41,2
Tiempo de gestación		
< 37 semanas	19	27,9
≥ 37 semanas	49	72,1
Tipo de parto		
Cesárea	33	48,5
Vaginal	35	51,5
Asfixia		
Sí	9	13,2
No	59	86,8
Retraso desarrollo psicomotor		
Sí	23	33,8
No	45	66,2
Ventilación mecánica		
Sí	21	30,9
No	47	69,1
Tipo de crisis		
Estatus epiléptico	7	10,3
Crisis focal	34	50,0
Crisis generalizada	27	39,7
Etiología		
Estructural	24	35,3
Genética	20	29,4
Infecciosa	3	4,4
Desconocida	7	10,3
No aplica clasificación*	14	20,6

*Corresponden a síndrome convulsivo neonatal (N = 10) y convulsión febril (N = 4). N: número.

FIGURA 1. Distribución de pacientes tratados con levetiracetam según indicaciones de uso



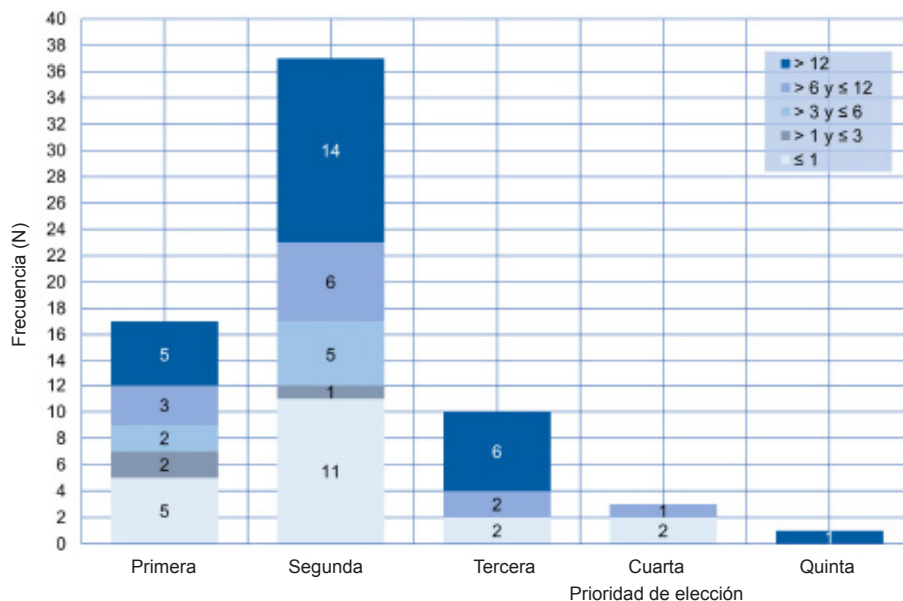
N: número. SNC: sistema nervioso central.

TABLA 2. Prescripción de levetiracetam

Criterios	Frecuencia	
	N	%
Edad de inicio de LEV (meses)		
≤ 1	20	29,4
> 1 y ≤ 3	3	4,4
> 3 y ≤ 6	7	10,3
> 6 y ≤ 12	12	17,6
> 12	26	38,2
Prioridad de elección		
Primera	17	25
Segunda	37	54,4
Tercera	10	14,7
Cuarta	3	4,4
Quinta	1	1,5
Dosis de carga		
Sí	6	8,8
No	62	91,2
Dosis de inicio (mg/kg)		
20-25	10	14,8
30-35	26	38,2
40	20	29,4
50	9	13,2
> 50	3	4,4
Vía de administración inicial		
Intravenosa	16	23,5
Oral	48	70,6
Otra vía (SNG, GGT)	4	5,9

LEV: levetiracetam. SNG: sonda nasogástrica. GGT: gastrostomía. N: número.

FIGURA 2. Prioridad de elección y edad de inicio del tratamiento con levetiracetam



N: número.

TABLA 3. Características del tratamiento con levetiracetam

Régimen	Frecuencia	
	N	%
Monoterapia o sin asociación	38	55,9
Asociado a 1 antiepiléptico	21	30,9
Fenobarbital	20	29,4
Ácido valproico	1	1,5
Asociado a 2 antiepilépticos	7	10,4
Fenobarbital + midazolam	1	1,5
Clobazam + ácido valproico	1	1,5
Fenobarbital + fenitoína	1	1,5
Clobazam + topiramato	1	1,5
Fenobarbital + ácido valproico	3	4,4
Asociado a 3 o más antiepilépticos	2	2,8
Fenobarbital + topiramato + fenitoína + vigabatrina + ACTH + ácido valproico	1	1,4
Topiramato + vigabatrina + ACTH + ácido valproico	1	1,4
Duración del tratamiento (meses)		
0-6	18	26,4
7-12	11	16,2
13-24	3	4,4
> 24	25	36,8
Se desconoce	11	16,2
Motivo de suspensión		
Sin crisis	19	27,9
Con EEG normal	8	42,1
24 meses	4	21,0
No cumple criterios (EEG/24 meses)	7	36,9
Falta de respuesta	7	10,3
Fallecimiento	7	10,3
Reacción adversa a medicamento	5	7,3
Diagnóstico descartado	1	1,5
Abandono de tratamiento	1	1,5
Continúa	17	25,0
Traslado con tratamiento	11	16,2

ACTH: hormona adrenocorticotrófica. EEG: electroencefalograma. N: número.

encefalopatías epilépticas. En relación con las dosis de los 5 pacientes que presentaron RAM, estas fueron variables: 40 mg/kg/día (3), 30 mg/kg/día (1), 20 mg/kg/día (1).

Las RAM fueron categorizadas como probables, dado que cumplían con la temporalidad (entre 6 y 15 meses); todos los casos se encontraban en monoterapia y se descartaron causas alternativas. La RAM de los 5 pacientes fue clasificada como trastorno psiquiátrico y se manifestó como irritabilidad, lo que hizo suspender el LEV y cambiar por otro AE. En los 5 casos en el control siguiente, que ocurrió entre 3 y 6 meses después, ya no se describió la irritabilidad en la evaluación clínica.

DISCUSIÓN

Este estudio permitió establecer la utilización de LEV en niños menores de cuatro años

en relación con la indicación por la cual fue prescrito y otras variables asociadas con su uso en un centro asistencial del sur de Chile. El LEV presenta el registro autorizado por la entidad reguladora en Chile para ser utilizado en niños mayores de cuatro años aun cuando en la práctica igualmente se utiliza en niños más pequeños. En este sentido, actualmente las agencias regulatorias internacionales (EE. UU., Europa) han autorizado el LEV como monoterapia para niños a partir de un mes de vida con crisis focales. En nuestro estudio, el LEV fue prescrito mayormente en pacientes neonatos (29,4 %) y lactantes mayores (38,2 %), acorde con lo informado por Le *et al.*,¹³ quienes observaron un incremento del uso de LEV en neonatos del 7,9 % al 39,6 % entre 2007 y 2016. Asimismo, se reporta un incremento del uso de LEV como terapia de primera línea para las convulsiones

neonatales del 11 % en 2009 al 18 % en 2018.¹⁴

En este estudio, el LEV fue indicado principalmente como segunda línea de tratamiento, lo cual coincide con reportes en neonatos, en que se utiliza mayoritariamente como segunda línea tras fenobarbital (73,9 %) y como primera línea solo en el 17,4 %.¹⁵ En nuestro caso, se usó como primera línea en el 25 %. El uso de LEV como primera línea por parte de los prescriptores podría deberse a su perfil de seguridad, mayor flexibilidad en la monitorización plasmática y formas farmacéuticas disponibles para un fácil tránsito de terapia intravenosa a oral que lo diferencia de fenobarbital; esto sumado a las ventajas comparativas descritas, que incluyen una baja incidencia de efectos secundarios y mejores resultados en el neurodesarrollo.^{16,17} Por otro lado, en los pacientes estudiados, el 55,9 % recibió LEV como monoterapia, comparable al 64 % reportado en recién nacidos.¹⁸ Cuando no fue monoterapia, se asoció principalmente a fenobarbital.

En otro escenario, en pacientes con estatus epiléptico, el LEV fue indicado en 7 pacientes como tratamiento de segunda línea, siguiendo las recomendaciones actuales en niños mayores de un mes de administrar una benzodiazepina, y como segunda línea una dosis de carga de LEV entre 20 mg/kg y 40 mg/kg intravenoso.¹⁹

Las asociaciones con más de tres AE con diferentes mecanismos de acción se observaron en pocos pacientes de nuestro estudio. Un recién nacido con síndrome de West fue tratado con LEV asociado a cinco AE; el LEV se seleccionó como tercera línea de tratamiento en altas dosis (70 mg/kg/día), sin reacciones adversas. En el síndrome de West, no se utiliza de rutina como primera línea de tratamiento, ya que no logra reducir las crisis; resultan de elección la vigabatrina o la hormona adrenocorticotrópica.²⁰⁻²²

El LEV ha demostrado un perfil favorable y seguro con bajo potencial de interacciones medicamentosas, alta biodisponibilidad y un aclaramiento el 30 % al 40 % más alto en niños que en adultos. Se sugiere usar dosis iniciales de 20 mg/kg/día dividido en dos dosis, que normalmente se titulan hasta un máximo de 40-60 mg/kg/día.²³ En nuestra serie, se utilizaron dosis en este mismo rango; las más utilizadas fueron entre 30 mg/kg/día y 35 mg/kg/día, y la máxima fue de 70 mg/kg/día en un paciente con malformación del sistema nervioso central, sin reacciones adversas.

Los datos sugieren que el LEV puede ser

eficaz para el tratamiento de las convulsiones neonatales, con una tolerabilidad y un perfil de efectos adversos favorables comparado con fenobarbital (OR = 5,61; IC95 % 2,53-12,44).²⁴

Una revisión sistemática²⁵ describe los efectos conductuales más frecuentes en pacientes tratados con LEV en comparación con otros AE. En general, los efectos secundarios conductuales más informados fueron problemas de conducta en general (5,0 %), irritabilidad (4,2 %) e hiperexcitabilidad (3,4 %) que llevaron a discontinuar el LEV. En nuestro trabajo, los efectos adversos reportados espontáneamente de tipo trastorno psiquiátrico, irritabilidad, que determinaron suspensión del fármaco, fueron mayores a lo descrito en la revisión sistemática. En el análisis de causalidad para LEV, los casos clasificados como probables no fueron nuevamente expuestos al medicamento y se recuperaron al suspender su administración.¹² La seguridad del LEV se asocia a buena tolerabilidad en niños, sin embargo, se requiere continuar monitorizando los efectos a corto y largo plazo para ampliar el uso de LEV en el grupo estudiado.^{15,25}

Algunas limitaciones deben ser consideradas al evaluar nuestros hallazgos:

- i) El número acotado de pacientes estudiados, aunque hayan correspondido al universo de estudio del periodo.
- ii) Tiempos de seguimiento diferenciales y falta de seguimiento por traslado, que no permitieron una estimación certera de la duración del tratamiento, lo que impide predecir el resultado a largo plazo y afecta la decisión racional de cuál fármaco AE utilizar.²⁶
- iii) No se analizó la respuesta clínica ni electroencefalográfica al LEV; la falta de información y subregistro del número de crisis no permite determinar la efectividad del LEV.

No obstante, aun con estas limitaciones comentadas, este estudio tiene la fortaleza de ser pionero en analizar el perfil de prescripción de LEV en menores de cuatro años y, además, analizar su perfil de seguridad mediante la aplicación de algoritmo de causalidad de RAM.

En conclusión, definimos el perfil de prescripción de LEV: mayoritariamente indicado en menores de un mes y principalmente en niños con diagnóstico de malformación del sistema nervioso central. De manera predominante, se usó como monoterapia para el control de las crisis focales con baja notificación de RAM. Es necesario contar con estudios adicionales para

establecer la efectividad y los efectos adversos a largo plazo de este medicamento. ■

REFERENCIAS

- Mesa T, López I, Förster J, Carvajal M, et al. Consenso Chileno de Manejo de Fármacos Antiepilepticos en algunos Síndromes Electro-clínicos y otras Epilepsias en Niños y Adolescentes. *Rev Soc Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc*. 2011;22(3):232-74.
- Fine A, Wirrell EC. Seizures in Children. *Pediatr Rev*. 2020;41(7):321-47.
- Yıldırım M, Bektaş Ö, Akıncı Göktaş Ö, Yüksel MF, et al. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy: Experience from a tertiary pediatric neurology center. *Epilepsy Behav*. 2021;116:107745.
- Padiyar S, Nusairat L, Kadri A, Abu-Shaweesh J, Aly H. Neonatal seizures in the U.S. National Inpatient Population: Prevalence and outcomes. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(3):300-5.
- El-Dib M, Soul JS. The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(5):321-7.
- Arıcan P, Olgac Dundar N, Mete Atasever N, Akkaya Inal M, et al. Comparison of the neurocognitive outcomes in term infants treated with levetiracetam and phenobarbital monotherapy for neonatal clinical seizures. *Seizure*. 2020;80:71-4.
- Karaoğlu P, Hız S, İşcan B, Polat AI, et al. Intravenous Levetiracetam for Treatment of Seizures in Term and Preterm Neonates. *J Pediatr Neurosci*. 2020;15(1):15-20.
- Contreras-García IJ, Cárdenas-Rodríguez N, Romo-Mancillas A, Bandala C, et al. Levetiracetam mechanisms of action: from molecules to systems. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(4):475.
- Agrawal A, Banerjee A. A review on pharmacokinetics of Levetiracetam in neonates. *Curr Drug Metab*. 2017;18(8):727-34.
- Tan J, Paquette V, Levine M, Ensom MHH. Levetiracetam clinical pharmacokinetic monitoring in pediatric patients with epilepsy. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(11):1267-85.
- Machado-Alba JE, Calvo-Torres LF, García-Betancur S, Aguirre-Novoa A, Bañol-Giraldo AM. Estudio de prescripción-indicación en pacientes que reciben antiepilepticos en Colombia. *Neurología*. 2016;31(2):89-96.
- World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. 2013. [Consulta: 18 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>
- Le VT, Abdi HH, Sánchez PJ, Yossef L, et al. Neonatal antiepileptic medication treatment patterns: a decade of change. *Am J Perinatol*. 2021;38(5):469-76.
- Sewell EK, Hamrick SEG, Patel RM, Bennett M, et al. Association between anti-seizure medication and outcomes in infants. *J Perinatol*. 2022;42(3):359-64.
- Lloreda García JM, Fernández Fructuoso JR, Gómez Santos E, García-González A, Leante-Castellanos JL. Uso de Levetiracetam en crisis convulsivas neonatales. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(5):286-8.
- McHugh DC, Lancaster S, Manganas LN. A systematic review of the efficacy of Levetiracetam in neonatal seizures. *Neuropediatrics*. 2018;49(1):12-7.
- Hooper RG, Ramaswamy VV, Wahid RM, Satodia P, Bhulani A. Levetiracetam as the first-line treatment for neonatal seizures: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(11):1283-93.
- Kanmaz S, Altun Koroğlu Ö, Terek D, Serin HM, et al. Efficacy of levetiracetam as first-line therapy for neonatal clinical seizures and neurodevelopmental outcome at 12 months of age. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(6):1495-503.
- Weijenberg A, Brouwer OF, Callenbach PM. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy: a systematic review. *CNS Drugs*. 2015;29(5):371-82.
- Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(1):1-7.
- He Y, Tang J, Zhang M, Xiong T, et al. Efficacy of antiepileptic drugs in neonatal seizures: a systematic review protocol. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000683.
- Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62(3):615-28.
- Obeid M, Pong AW. Efficacy and tolerability of high oral doses of levetiracetam in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010;91(1):101-5.
- Qiao MY, Cui HT, Zhao LZ, Miao JK, Chen QX. Efficacy and safety of Levetiracetam vs. Phenobarbital for neonatal seizures: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;12:747745.
- Halma E, de Louw AJ, Klinkenberg S, Aldenkamp AP, et al. Behavioral side-effects of levetiracetam in children with epilepsy: a systematic review. *Seizure*. 2014;23(9):685-91.
- Liu BK, Jiang L, Li XJ, Hong SQ, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in the off-label treatment of neonatal seizures. *Int J Neurosci*. 2020;130(4):336-42.

Levetiracetam prescription profile in children younger than 4 years treated at a tertiary care hospital in Chile

Mónica Kyonen^a , Lily Acuña^a, Bárbara Ramos^b, Jocelyn Gutiérrez^b, R. Mauricio Barría^c 

ABSTRACT

Introduction. Levetiracetam (LEV) is an antiepileptic drug approved by the Chilean Institute of Public Health as concomitant therapy for epileptic seizures in children older than 4 years of age. However, it is widely prescribed from the neonatal period, which makes it necessary to evaluate its off-label use.

Objective. To determine the prescription-indication profile of LEV in the treatment of epileptic seizures in children younger than 4 years in a tertiary care hospital in southern Chile.

Population and method. Observational, descriptive, and retrospective study. The medical records of patients who started treatment with LEV between 2014 and 2019 were reviewed, and data on sociodemographic, pharmacological, and clinical variables were collected. The analysis was based on the description of the profile of patients, prescriptions, follow-up, and safety.

Results. A total of 68 patients were included: 40 (58.8%) were males, 49 (72.1%) were born at a gestational age ≥ 37 weeks. The main etiology of epilepsy was structural (35.3%); LEV was mostly used in children diagnosed with central nervous system malformation (17.6%), and monotherapy was the prevailing dosage (55.9%). LEV was used for focal seizures in 50% of cases. Five children (7.3%) had psychiatric disorders, classified as probable adverse drug reactions.

Conclusion. LEV was used in children with various diagnoses, with a low rate of adverse events. The profile of drug use varied in the different age groups. Future studies are needed to identify effectiveness, especially in newborn infants and patients with refractory epilepsy.

Keywords: levetiracetam; review of drug use; drug use; newborn; infant.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10233>.eng

To cite: Kyonen M, Acuña L, Ramos B, Gutiérrez J, Barría RM. Levetiracetam prescription profile in children younger than 4 years treated at a tertiary care hospital in Chile. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310233.

^a Department of Pharmacy, Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile; ^b Department of Pediatrics and Polyclinic of Neurology, Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile; ^c School of Medicine, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Correspondence to R. Mauricio Barría: rbarría@uach.cl

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-30-2023

Accepted: 12-5-2023



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

Epileptic seizures in children are a common neurological disorder accounting for approximately 1% of pediatric emergencies.¹ It has been shown that nearly two-thirds of children with epilepsy manage to be seizure free for more than 3 to 5 years, and nearly half of all patients successfully stop taking antiepileptic drugs. Advances in neuroimaging and genetics have made it possible to classify seizures according to their etiology as structural, genetic, infectious, immune-mediated, metabolic, and unknown.^{2,3} In the neonatal context, the overall incidence of seizures reported worldwide is 0.4 per 1000 live births; it ranges from 0.2 to 1 per 1000 preterm live births compared to 0.4 per 1000 term live births.⁴

In relation to its pharmacological treatment, there is limited support for the use of antiepileptic drugs (AEDs) in the neonatal period. Phenobarbital is the first-line of treatment and achieves complete resolution of neonatal seizures, with an efficacy varying between 33% and 77%; however, it is not free of adverse effects and interactions during childhood and adulthood, such as motor and cognitive impairment.⁵⁻⁷ In relation to other epileptic seizures, such as symptomatic seizures, there is no consensus on when and which drug to use, nor the duration of treatment. Further studies on antiepileptic therapies with innovative mechanisms of action continue to be necessary, especially in the infant-neonatal group, to demonstrate their efficacy and reduce long-term adverse effects.

Levetiracetam (LEV) is a second-generation AED formally approved by the Chilean Institute of Public Health in 2004 for the treatment of partial-onset seizures with or without generalization in adults, adolescents, and children older than 4 years. LEV is currently used before this age in children with focal seizures and focal seizures that progress to bilateral tonic-clonic seizures, probably related to its broad safety margin, linear pharmacokinetic profile, and lower incidence of adverse drug reactions (ADRs) and interactions, compared to other AEDs.⁸⁻¹¹

Its pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics include almost complete absorption after oral administration and a bioavailability close to 100%. Peak plasma concentrations occur within 1 hour and steady state concentrations are reached within 2 days. The pharmacokinetics of LEV are linear, dose-proportional, and time-independent; it has low protein binding (< 10%) and is not metabolized by the liver cytochrome

P450 (CYP) system. The body clearance of LEV in children is 30% to 40% higher compared to adults and, therefore, it is recommended that children receive a daily maintenance dose per total body weight (20–60 mg/kg/day) divided into 2 doses.^{10,11} The adequate profile of LEV, given its pharmacology, seems promising and would make it an “ideal” AED; however, it is still necessary to demonstrate its sustained effectiveness and safety over time.

In this context, and in view of the fact that there are no studies on the use of LEV in children younger than 4 years in Chile, establishing the way in which AEDs are being used in relation to their indication, dosage, modifications of pharmacological treatment, and the identification with causality analysis of ADRs marks the contribution of studying these patients for a better understanding of the use of LEV in this age group.

Consequently, the objective of this study was to determine the profile of LEV prescription-indication in the treatment of seizures in children younger than 4 years in a tertiary care hospital in Valdivia, Chile.

POPULATION AND METHOD

This was an observational, descriptive, and retrospective study on LEV use in patients younger than 4 years seen at a regional referral hospital in southern Chile who started their treatment in the May 2014–December 2019 period. Follow-up was extended throughout that period until December 2020, i.e., 1 year after the last patient included in the study started their therapy.

The initial screening was made using the drug dispensing information system based on prescriptions issued by the hospital's Department of Pharmacy; then, medical records were reviewed. The records of all patients with an indication for LEV, either as inpatients or outpatients, were reviewed. Thus, the study population or universe was included. Patients in whom LEV was indicated, but was not used or for whom follow-up for more than 24 hours was not possible were excluded.

The main study variables were:

- Profile of drug use: age range, dosage, etiologies involved, associations with other AEDs, selection as first- or second-line of treatment, and reason for discontinuation. In order to have an approximation of treatment duration, we specified the months of therapy during which LEV use or discontinuation

during follow-up was observed.

- Safety profile: the causality of ADRs was assessed based on the World Health Organization's algorithm.¹² This is a structured, systematic, and harmonized assessment tool that allows to define the causality of an individual suspected ADR. It assesses the criteria of temporality, previous knowledge of the ADR, course, re-exposure, and ruling out non-pharmacological causes, establishing the categories of causality: certain, probable, possible, unlikely, conditional/unclassified, and unassessable/unclassifiable.

Seizures were defined according to International League Against Epilepsy (ILAE) criteria as focal, generalized (focal onset and generalized), and status epilepticus. The etiology was classified as metabolic, structural, genetic, infectious, and of unknown cause.

Data were exported from Excel spreadsheets (Microsoft® Excel, 2010) to the SPSS v.15.01 statistical software (SPSS, Inc.). The analysis was based on descriptive statistics using absolute and relative frequency distribution for qualitative variables (nominal and categorical).

This study was approved by the Scientific Ethics Committee of the Valdivia Health Service (Regulation 320, dated September 30th, 2021). Given that patient data were collected retrospectively from medical records and that the dissemination of results is anonymized, an informed consent waiver was requested and authorized. Data management and the study in general were conducted in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki and the Belmont Report.

RESULTS

A total of 74 patients aged 0 days to 4 years started treatment with LEV at our hospital during the study period. Six patients were excluded: death before receiving LEV (2); indication of LEV for an unconfirmed diagnosis of epilepsy which was then confirmed to be bacterial meningitis (1); and early referral, for which only a dose was given at hospital discharge (3). The analysis included 68 patients. Of these, 47 started treatment with LEV during their hospitalization and 21 started treatment during their outpatient follow-up at the Pediatric Neurology Polyclinic.

Of the 68 patients, 40 (58.8%) were males; there was a higher proportion of gestational age \geq 37 weeks (49 [72.1%]); and 35 had been born

via vaginal delivery (51.5%). The most common type of seizures were focal seizures (50%) and the most common etiology was structural (35.3%) (*Table 1*).

Most LEV indications were in patients with central nervous system malformations (N = 12, 17.6%), followed by those with hypoxic ischemic encephalopathy and idiopathic epilepsy, both with 16.2% (N = 11); among the cases of hypoxic ischemic encephalopathy, it is worth noting that 6 had West syndrome (*Figure 1*).

The most common age at treatment initiation (*Table 2*) was older than 12 months (38.2%) and younger than 1 month (29.4%). LEV was the first-line choice in 17 patients (25%) and the second-line of treatment in 37 (54.4%). Twenty newborn infants were treated with LEV. LEV was the first-line choice in only 5 newborn infants. LEV was the second-line of treatment in 11 cases (9/11 after phenobarbital) (*Figure 2*). A loading dose was given only in 6 patients (8.8%). The most common dose was 30 mg/kg to 35 mg/kg (38.2%). At initiation, treatment was preferably oral (70.6%) and, in most cases (55.9%), as monotherapy (*Table 3*).

In 19 patients (27.9%), treatment was discontinued due to the absence of seizures for over a year with normal electroencephalogram (EEG); in 11 patients (16.2%), discontinuation was not recorded because they were referred to another facility; in 7 patients (10.3%), due to lack of response; 7 patients (10.3%) died; and 5 had suspected ADR (7.3%), which led to drug discontinuation.

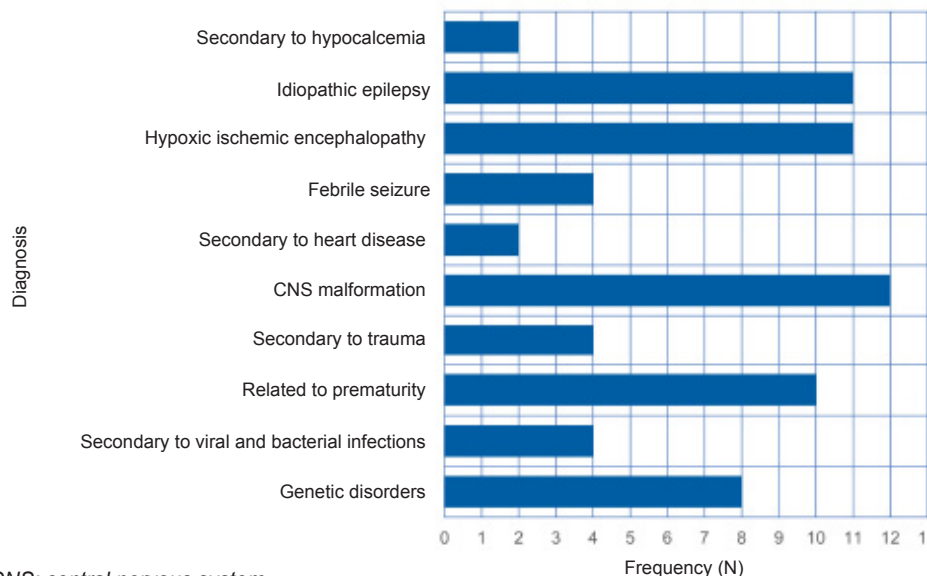
The duration of LEV treatment was over 24 months in 25 patients (36.8%). In patients who continued with their LEV treatment, it was associated with 2 or 3 AEDs, mostly in relation to an epileptic encephalopathy diagnosis. The doses of the 5 patients who developed an ADR varied: 40 mg/kg/day (3), 30 mg/kg/day (1), 20 mg/kg/day (1).

ADRs were classified as probable because they met the temporality criterion (between 6 and 15 months); all patients were receiving monotherapy and other potential causes were ruled out. In the 5 patients, the ADR was described as psychiatric disorder, which manifested as irritability, leading to LEV discontinuation and shifting to another AED. In the next follow-up visit of the 5 patients, which was conducted between 3 and 6 months later, irritability was no longer described in the clinical examination.

TABLE 1. Characteristics of patients treated with levetiracetam (N = 68)

Variables	Frequency	
	N	%
Sex		
Male	40	58.8
Female	28	41.2
Weeks of gestation		
< 37 weeks	19	27.9
≥ 37 weeks	49	72.1
Type of delivery		
C-section	33	48.5
Vaginal	35	51.5
Asphyxia		
Yes	9	13.2
No	59	86.8
Delayed psychomotor development		
Yes	23	33.8
No	45	66.2
Mechanical ventilation		
Yes	21	30.9
No	47	69.1
Type of seizure		
Status epilepticus	7	10.3
Focal seizure	34	50.0
Generalized seizure	27	39.7
Etiology		
Structural	24	35.3
Genetic	20	29.4
Infectious	3	4.4
Unknown	7	10.3
Unclassified*	14	20.6

*Corresponding to neonatal seizure syndrome (N = 10) and febrile seizure (N = 4). N: number.

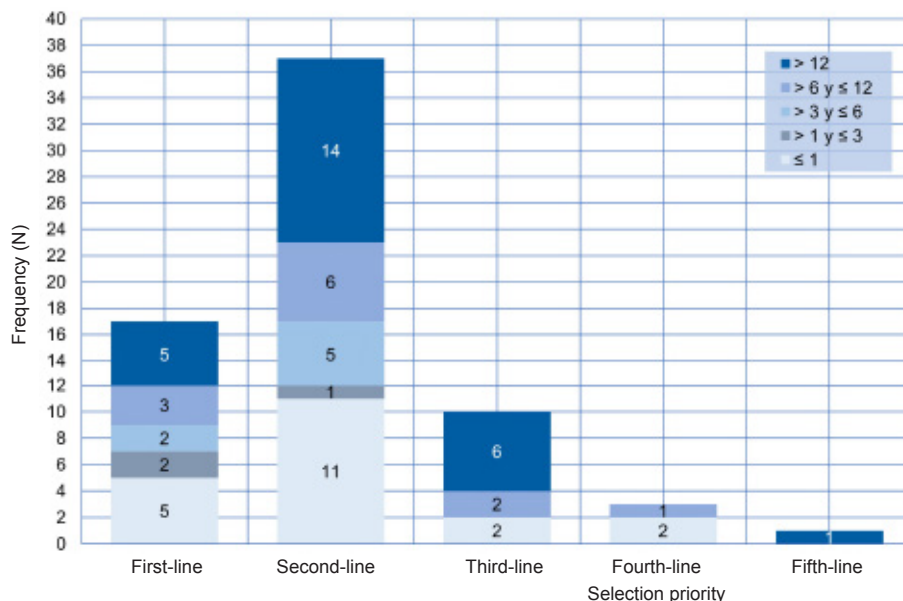
FIGURE 1. Distribution of patients treated with levetiracetam by indication

N: number. CNS: central nervous system.

TABLE 2. Levetiracetam prescription

Criteria	Frequency	
	N	%
Age at initiation of LEV (months old)		
≤ 1	20	29.4
> 1 to ≤ 3	3	4.4
> 3 to ≤ 6	7	10.3
> 6 to ≤ 12	12	17.6
> 12	26	38.2
Selection priority		
First-line	17	25
Second-line	37	54.4
Third-line	10	14.7
Fourth-line	3	4.4
Fifth-line	1	1.5
Loading dose		
Yes	6	8.8
No	62	91.2
Initial dose (mg/kg)		
20–25	10	14.8
30–35	26	38.2
40	20	29.4
50	9	13.2
> 50	3	4.4
Initial route of administration		
Intravenous	16	23.5
Oral	48	70.6
Other (NGT, GT)	4	5.9

LEV: levetiracetam. NGT: nasogastric tube. GT: gastrostomy tube. N: number.

FIGURE 2. Selection priority and age at initiation of levetiracetam treatment

N: number.

TABLE 3. Characteristics of levetiracetam treatment

Dosage	Frequency	
	N	%
Monotherapy or not associated with other drug	38	55.9
Associated with 1 antiepileptic drug	21	30.9
Phenobarbital	20	29.4
Valproic acid	1	1.5
Associated with 2 antiepileptic drugs	7	10.4
Phenobarbital + midazolam	1	1.5
Clobazam + valproic acid	1	1.5
Phenobarbital + phenytoin	1	1.5
Clobazam + topiramate	1	1.5
Phenobarbital + valproic acid	3	4.4
Associated with 3 or more antiepileptic drugs	2	2.8
Phenobarbital + topiramate + phenytoin + vigabatrin + ACTH + valproic acid	1	1.4
Topiramate + vigabatrin + ACTH + valproic acid	1	1.4
Treatment duration (months)		
0–6	18	26.4
7–12	11	16.2
13–24	3	4.4
> 24	25	36.8
Unknown	11	16.2
Reason for discontinuation		
No seizures	19	27.9
Normal EEG	8	42.1
24 months	4	21.0
Unmet criteria (EEG/24 months)	7	36.9
Lack of response	7	10.3
Death	7	10.3
Adverse drug reaction	5	7.3
Ruled out diagnosis	1	1.5
Treatment withdrawal	1	1.5
Ongoing	17	25.0
Referral under treatment	11	16.2

ACTH: adrenocorticotrophic hormone. EEG: electroencephalogram. N: number.

DISCUSSION

This study allowed establishing the use of LEV in children younger than 4 years in relation to the indication for which it was prescribed and other variables associated with its use in a health care center in southern Chile. LEV is registered by the regulatory agency of Chile for its use in children older than 4 years, although, in practice, it is also used in younger children. In this regard, international regulatory agencies (USA, Europe) have currently approved LEV as monotherapy for children from 1 month of age who have focal seizures. In our study, LEV was mostly prescribed in neonatal patients (29.4%) and older infants (38.2%), in line with what was reported by Le et al.,¹³ who observed an increase in LEV use among neonates from 7.9% to 39.6% between 2007 and 2016. In addition, an increase in the use of LEV as first-line therapy for neonatal seizures

from 11% in 2009 to 18% in 2018 has also been reported.¹⁴

In that study, LEV was mainly indicated as a second-line of treatment, which is consistent with reports in neonates, in which it is mostly used as second-line after phenobarbital (73.9%) and as first-line in only 17.4%.¹⁵ In our study, LEV was the first-line of treatment in 25% of patients. The use of LEV as first-line by prescribers may be due to its safety profile, greater flexibility in plasma monitoring, and available dosage forms for an easy transition from intravenous to oral therapy that differentiates it from phenobarbital; this is in addition to the comparative advantages described, which include a low incidence of side effects and better neurodevelopmental outcomes.^{16,17} In addition, in the study patients, 55.9% received LEV as monotherapy, similar to the 64% reported in neonates.¹⁸ When not used as monotherapy, it was

mainly associated with phenobarbital.

In another scenario, in patients with status epilepticus, LEV was indicated in 7 patients as a second-line treatment, in accordance with current recommendations of benzodiazepine administration in children older than 1 month, and as second-line treatment with a LEV loading dose of between 20 mg/kg and 40 mg/kg intravenously.¹⁹

Associations with more than 3 AEDs with different mechanisms of action were observed in few patients in our study. A newborn infant with West syndrome was treated with LEV associated with 5 AEDs; LEV was selected as the third-line of treatment in high doses (70 mg/kg/day), with no adverse reactions. In the case of West syndrome, LEV is not routinely used as first-line, as it fails to reduce seizures; vigabatrin or adrenocorticotropic hormone (ACTH) are the treatment of choice.^{20–22}

LEV has demonstrated a favorable and safe profile, with a low potential for drug interactions, a high bioavailability, and 30% to 40% higher clearance in children compared to adults. The recommendation is to start with an initial dose of 20 mg/kg/day divided into 2 doses, which are usually titrated up to a maximum of 40–60 mg/kg/day.²³ In our series, doses in this same range were used; the most commonly used doses were between 30 mg/kg/day and 35 mg/kg/day, and the maximum dose was 70 mg/kg/day in a patient who had central nervous system malformation, with no adverse reactions.

The data suggest that LEV may be effective for the treatment of neonatal seizures, with a favorable tolerability and adverse effect profile compared to phenobarbital (OR = 5.61, 95% CI: 2.53–12.44).²⁴

A systematic review²⁵ described the most frequent behavioral effects in patients treated with LEV compared to other AEDs. Overall, the most common behavioral side effects reported were general behavioral problems (5.0%), irritability (4.2%), and hyperexcitability (3.4%), which led to LEV discontinuation. In our study, the rate of adverse effects of psychiatric disorder and irritability, which were reported spontaneously and led to LEV discontinuation, was greater than those described in the systematic review. In the causality analysis for LEV, the cases classified as probable were not re-exposed to the drug, and patients recovered once LEV was discontinued.¹² The safety of LEV is associated with good tolerability in children; however, further monitoring of short- and long-term effects is

required to expand the use of LEV in the study group.^{15,25}

Some limitations should be considered when assessing our findings:

- The limited number of patients studied, even though they corresponded to the study universe for the study period.
- Differential follow-up periods and lack of follow-up after a referral, which did not allow an accurate estimation of the duration of treatment, thus preventing the prediction of long-term outcomes and affecting the rational decision of which AED to use.²⁶
- The clinical and EEG response to LEV was not analyzed; the lack of information and underreporting of the number of seizures does not allow to determine the effectiveness of LEV.

However, even with these limitations, the strength of this study is that it was the first to analyze the prescription profile of LEV in children younger than 4 years and, in addition, it studied its safety profile by applying the ADR causality algorithm.

To conclude, we defined the prescription profile of LEV: it was mostly indicated in children under 1 month of age and mainly in children diagnosed with central nervous system malformations. It was predominantly used as monotherapy for the control of focal seizures, with a low rate of ADRs. Further studies are required to establish the effectiveness and long-term adverse effects of this drug. ■

REFERENCES

1. Mesa T, López I, Förster J, Carvajal M, et al. Consenso Chileno de Manejo de Fármacos Antiepilepticos en algunos Síndromes Electro-clínicos y otras Epilepsias en Niños y Adolescentes. *Rev Soc Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc.* 2011;22(3):232-74.
2. Fine A, Wirrell EC. Seizures in Children. *Pediatr Rev.* 2020;41(7):321-47.
3. Yıldırım M, Bektaş Ö, Akıncı Göktaş Ö, Yüksel MF, et al. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy: Experience from a tertiary pediatric neurology center. *Epilepsy Behav.* 2021;116:107745.
4. Padiyar S, Nusairat L, Kadri A, Abu-Shaweesh J, Aly H. Neonatal seizures in the U.S. National Inpatient Population: Prevalence and outcomes. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(3):300-5.
5. El-Dib M, Soul JS. The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(5):321-7.
6. Arican P, Olgac Dundar N, Mete Atasever N, Akkaya Inal M, et al. Comparison of the neurocognitive outcomes in term infants treated with levetiracetam and phenobarbital monotherapy for neonatal clinical seizures. *Seizure.* 2020;80:71-4.
7. Karaoğlu P, Hız S, İşcan B, Polat AI, et al. Intravenous

- Levetiracetam for Treatment of Seizures in Term and Preterm Neonates. *J Pediatr Neurosci*. 2020;15(1):15-20.
8. Contreras-García IJ, Cárdenas-Rodríguez N, Romo-Mancillas A, Bandala C, et al. Levetiracetam mechanisms of action: from molecules to systems. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(4):475.
 9. Agrawal A, Banerjee A. A review on pharmacokinetics of Levetiracetam in neonates. *Curr Drug Metab*. 2017;18(8):727-34.
 10. Tan J, Paquette V, Levine M, Ensom MHH. Levetiracetam clinical pharmacokinetic monitoring in pediatric patients with epilepsy. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(11):1267-85.
 11. Machado-Alba JE, Calvo-Torres LF, García-Betancur S, Aguirre-Novoa A, Bañol-Giraldo AM. Estudio de prescripción-indicación en pacientes que reciben antiepilépticos en Colombia. *Neurología*. 2016;31(2):89-96.
 12. World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. 2013. [Accessed on: May 18th, 2022]. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>
 13. Le VT, Abdi HH, Sánchez PJ, Yossef L, et al. Neonatal antiepileptic medication treatment patterns: a decade of change. *Am J Perinatol*. 2021;38(5):469-76.
 14. Sewell EK, Hamrick SEG, Patel RM, Bennett M, et al. Association between anti-seizure medication and outcomes in infants. *J Perinatol*. 2022;42(3):359-64.
 15. Lloreda García JM, Fernández Fructuoso JR, Gómez Santos E, García-González A, Leante-Castellanos JL. Uso de Levetiracetam en crisis convulsivas neonatales. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(5):286-8.
 16. McHugh DC, Lancaster S, Manganas LN. A systematic review of the efficacy of Levetiracetam in neonatal seizures. *Neuropediatrics*. 2018;49(1):12-7.
 17. Hooper RG, Ramaswamy VV, Wahid RM, Satodia P, Bhulani A. Levetiracetam as the first-line treatment for neonatal seizures: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(11):1283-93.
 18. Kanmaz S, Altun Koroğlu Ö, Terek D, Serin HM, et al. Efficacy of levetiracetam as first-line therapy for neonatal clinical seizures and neurodevelopmental outcome at 12 months of age. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(6):1495-503.
 19. Weijnenberg A, Brouwer OF, Callenbach PM. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy: a systematic review. *CNS Drugs*. 2015;29(5):371-82.
 20. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(1):1-7.
 21. He Y, Tang J, Zhang M, Xiong T, et al. Efficacy of antiepileptic drugs in neonatal seizures: a systematic review protocol. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000683.
 22. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021;62(3):615-28.
 23. Obeid M, Pong AW. Efficacy and tolerability of high oral doses of levetiracetam in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010;91(1):101-5.
 24. Qiao MY, Cui HT, Zhao LZ, Miao JK, Chen QX. Efficacy and safety of Levetiracetam vs. Phenobarbital for neonatal seizures: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;12:747745.
 25. Halma E, de Louw AJ, Klinkenberg S, Aldenkamp AP, et al. Behavioral side-effects of levetiracetam in children with epilepsy: a systematic review. *Seizure*. 2014;23(9):685-91.
 26. Liu BK, Jiang L, Li XJ, Hong SQ, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in the off-label treatment of neonatal seizures. *Int J Neurosci*. 2020;130(4):336-42.

Virus entéricos distintos de rotavirus y norovirus en menores de 5 años con gastroenteritis en Argentina, 2010-2021. Estudio descriptivo

Juan I. Degiuseppe^a , María T. Soto^b, Christian Barrios Mathieur^a, Karina A. Gomes^a, Juan A. Stupka^a , Red Argentina de Vigilancia de Gastroenteritis Virales^a

RESUMEN

Introducción. Los datos de frecuencia de los adenovirus entéricos, sapovirus y astrovirus en casos de gastroenteritis aguda esporádica en Argentina son escasos.

Métodos. Diseño descriptivo sobre una selección de muestras de heces de menores de 5 años con diarrea remitidas durante el período 2010-2021, con resultado previo negativo para rotavirus y norovirus. Se estudió la presencia de adenovirus entéricos, sapovirus y astrovirus por métodos moleculares, con posterior genotipificación de las muestras positivas.

Resultados. De 574 muestras seleccionadas, en 226 (39,4 %) se identificó al menos uno de los virus estudiados. En particular, se detectaron adenovirus, sapovirus y astrovirus en el 30,7 %, el 5,6 % y el 3,1 %, respectivamente. El adenovirus 41, los sapovirus GI.1 y GI.2, y el astrovirus 1 fueron los más frecuentemente detectados. Se identificaron dos muestras con astrovirus no clásicos.

Conclusiones. A pesar de ser menos frecuentes, estos enteropatógenos son responsables de un número considerable de episodios de diarrea esporádica. Por lo tanto, su estudio y vigilancia contribuye significativamente a reducir la brecha de casos no diagnosticados.

Palabras clave: infecciones por adenovirus humanos; sapovirus; astrovirus humano; diarrea; Argentina.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10148>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10148.eng>

Cómo citar: Degiuseppe JI, Soto MT, Barrios Mathieur C, Gomes KA, et al. Virus entéricos distintos de rotavirus y norovirus en menores de 5 años con gastroenteritis en Argentina, 2010-2021. Estudio descriptivo. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310148.

^a Laboratorio de Gastroenteritis Virales; ^b Residencia de Microbiología Clínica; Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (INES-ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Juan I. Degiuseppe: jdegiuseppe@anlis.gob.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 3-7-2023

Aceptado: 20-12-2023



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

INTRODUCCIÓN

La gastroenteritis aguda representa una de las principales patologías de importancia en salud pública en la infancia a nivel mundial.¹ En Argentina, previo a la introducción de la vacuna contra el rotavirus al Programa Ampliado de Inmunizaciones (año 2015), se notificaban al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud alrededor de 500 000 a 600 000 casos por año en menores de 5 años.² Sin embargo, luego de la implementación de esta estrategia, se observó una rápida disminución del 20 % de los casos de diarrea aguda de cualquier etiología.³

Ante un cuadro de diarrea aguda no inflamatoria en un menor de 5 años, diversos estudios señalan que la etiología más frecuente de este evento se supone viral. Los enteropatógenos más frecuentemente detectados en este grupo etario son los rotavirus A (RVA) y los norovirus (NV).^{4,6} Antes de la incorporación de una vacuna específica, el RVA se identificaba en alrededor del 25 % al 30 % de las muestras estudiadas,⁷ con posterior disminución de más del 50 % en su prevalencia a partir del año 2016.^{3,7} Por otra parte, en los últimos años los norovirus han captado la atención debido a su elevada frecuencia de detección, principalmente asociada con la implementación de métodos moleculares y por un aumento a expensas de la disminución de los casos asociados a rotavirus en aquellos lugares con coberturas aceptables de vacunación.⁸ Sin embargo, aún se mantiene elevada la proporción de diarreas agudas no inflamatorias de etiología desconocida.^{4,6} Otros virus productores de diarrea descritos desde hace décadas son los adenovirus (AdV) entéricos, los sapovirus (SaV) y los astrovirus (AstV), pero estos se encuentran subestimados, en ocasiones, por desconocimiento y/o por no considerar de importancia el diagnóstico diferencial, ya que el tratamiento de los casos de diarrea aguda no inflamatoria es sintomático.

Los AdV producen un amplio espectro de enfermedades, que incluyen infecciones neurológicas, respiratorias, oculares y gastroentéricas. Se los clasifica en 7 subgéneros (AdV A a F) y al momento se han identificado más de 50 serotipos en humanos. Los pertenecientes a la especie F (serotipos 40 y 41) son los más frecuentemente asociados a cuadros gastroentéricos. Su circulación no es influenciada por patrones estacionales y, aunque presentan distribución mundial, su prevalencia varía entre el 2 % y el 15 %.^{9,10} Recientemente,

los AdV entéricos del serotipo 41 se detectaron en numerosos casos de hepatitis aguda grave en niños inmunocompetentes, aunque se desconoce su rol patogénico.¹¹

El SaV produce gastroenteritis aguda principalmente en menores de 5 años. Sin embargo, se lo ha detectado como agente causal de brotes epidémicos en todos los grupos etarios.¹² Debido a que pertenece a la misma familia que los norovirus, presenta características similares y se lo identifica con mayor frecuencia en otoño e invierno. Desde el punto de vista molecular, se dividen en 5 genogrupos; cuatro de ellos (GI, GII, GIV y GV) infectan humanos y estos, a su vez, se subclasifican en 18 genotipos.¹³

Los AstV humanos presentan distribución mundial, con mayor incidencia en el invierno. Afectan principalmente a menores de 2 años, pero, al igual que la mayoría de los enteropatógenos virales, la infección representa un mayor riesgo en pacientes inmunosuprimidos y adultos mayores. Genéticamente, se los clasifica en 2 grupos: i) AstV clásicos, que incluyen 8 serotipos, y ii) nuevos AstV, de los cuales se han documentado en muestras de materia fecal humana los clados MLB y VA. Los AstV clásicos son aquellos detectados en forma mayoritaria, con una prevalencia global entre el 2 % y el 9 %, mientras que los nuevos AstV se han aislado muy esporádicamente a nivel mundial.¹⁴

En Argentina, si bien se han descrito estos patógenos como agentes causales de brotes de gastroenteritis aguda,¹ no existen estudios actuales sobre su frecuencia en los cuadros de diarrea aguda esporádica en menores de 5 años. El único antecedente es un estudio de la etiología viral en 66 pacientes sintomáticos hace más de dos décadas, en el que los agentes más frecuentemente detectados fueron rotavirus y norovirus.¹⁶

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue analizar la frecuencia de detección de los AdV entéricos, SaV y AstV en muestras de materia fecal con resultado negativo para rotavirus y norovirus en menores de 5 años de Argentina con sintomatología diarreica.

MÉTODOS

Se condujo un estudio descriptivo sobre muestras de materia fecal de menores de 5 años con sintomatología diarreica que fueron remitidas al Laboratorio de Gastroenteritis Virales del INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán durante el

período comprendido entre 2010 y 2021, con resultado negativo previo para rotavirus A y norovirus. Dichas muestras forman parte de la colección de archivo que los integrantes de la Red Nacional de Vigilancia por Laboratorios de Gastroenteritis Virales envían al Laboratorio Nacional de Referencia para estudios especiales y con fines epidemiológicos.

Para la selección, en primer lugar se relevaron aquellas muestras que registraban en la base de datos un resultado negativo para rotavirus y norovirus. De ellas, para cada año del período mencionado, se seleccionó una muestra de cada cinco (que representaba aproximadamente un 20 %) para ser estudiadas mediante una estrategia de muestreo sistemático. En el caso de que alguna de las muestras seleccionadas no contara con el volumen suficiente, se reemplazó por la siguiente, de acuerdo al registro.

Las muestras fueron previamente diluidas en una relación 1:10 con solución fisiológica estéril y posteriormente centrifugadas. El sobrenadante se utilizó para realizar la extracción de ácidos nucleicos en forma semiautomatizada utilizando el sistema KingFisher™ Flex (Thermo Scientific, Massachusetts, Estados Unidos). Los extractos fueron agrupados de a cuatro y, posteriormente, a cada uno de los *pools* se les realizó la detección de AdV entéricos por PCR, y de SaV y AstV clásicos por RT-PCR, en tiempo real.¹⁷ Los AstV no clásicos (MLB1 y VA1) fueron estudiados mediante una RT-PCR a punto final con visualización de los productos de amplificación en un gel de agarosa al 2 %.¹⁸ En el caso de la detección de alguno de los agentes virales, se llevó a cabo el mismo procedimiento para cada muestra individualmente.

Posteriormente, aquellas muestras con resultado positivo para alguno de los enteropatógenos estudiados fueron posteriormente genotipificadas mediante la amplificación y secuenciación de la región de variabilidad genética (exón, solapamiento entre marco abierto de lectura –ORF– 1 y 2, y ORF1b para AdV entéricos, SaV y AstV, respectivamente).¹⁹⁻²¹ Se describieron las proporciones de frecuencia de detección para cada uno de los agentes virales bajo estudio y los genotipos identificados.

Si bien el presente estudio utilizó muestras clínicas humanas cuyos datos filiatorios y/o epidemiológicos podrían vincularse con individuos, la obtención del consentimiento resultó impracticable o hubiera sido muy difícil

debido a que fueron pacientes que consultaron por un solo evento de carácter agudo de 3 a 10 años antes de llevar a cabo la investigación. Asimismo, las muestras clínicas fueron anonimizadas y, como en este estudio no se consideraron datos vinculables al paciente como variables de análisis, su desarrollo no representó riesgo alguno, por lo que no se consideró necesario obtener el consentimiento informado.²² El presente trabajo contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Epidemiología INE-ANLIS Dr. Juan H. Jara, bajo el código Degiuseppe B-03/2023.

RESULTADOS

Del panel de 2876 muestras de materia fecal con resultado negativo para rotavirus A y norovirus durante el período 2010-2021, se seleccionaron 574. De estas, en 226 (39,4 %) se detectó al menos uno de los virus bajo estudio. Los más frecuentes fueron los AdV entéricos (176, 30,7 %), seguido de SaV (32, 5,6 %) y AstV (18, 3,1 %) (*Tabla 1*). En 14 muestras (2,4 %), se identificaron infecciones mixtas, de las cuales la más frecuente fue la combinación de AdV y SaV en el 56,3 % de los casos. En solo una muestra se codetectaron los tres enteropatógenos virales.

En el análisis desagregado por año, se observó una detección de etiología viral que osciló entre el 13,0 % (año 2010) y el 53,3 % (año 2020). Los AdV entéricos fueron detectados durante la totalidad del período y en mayor proporción relativa, excepto en el año 2020 en que AstV fue identificado en un mayor número de casos (*Tabla 1*). Asimismo, el SaV fue detectado prácticamente durante todo el período, a excepción del grupo de muestras del año 2010. Por otra parte, la detección de AstV fue más irregular ya que se lo identificó en 8 de los 12 años del período estudiado (2011-2013, 2015-2016 y 2019-2021).

En cuanto al análisis de la diversidad genética, se pudieron genotipificar correctamente 140 AdV entéricos (79,5 %), 18 SaV (56,3 %) y 17 AstV (94,4 %). De los 2 tipos pertenecientes al subgénero F, el AdV-41 fue el más frecuentemente detectado. En las muestras positivas para SaV, se detectaron solamente los genotipos 1 y 2 del genogrupo I en la misma proporción. Por otra parte, el AstV demostró mayor diversidad debido a que se identificaron 7 genotipos, de los cuales el más frecuente fue el genotipo AstV-1. Asimismo, se considera importante destacar la detección de AstV no

TABLA 1. Distribución porcentual global y anual de la detección de adenovirus, sapovirus y astrovirus en muestras de materia fecal de menores de 5 años. Argentina, 2010-2021

Año	Muestras recibidas ^a	Muestras seleccionadas	AdV		SaV		AstV		Detección global		Infecciones mixtas ^b	
	n	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2010	230	46	6	13,0	0	0	0	0	6	13,0	0	0
2011	235	47	18	38,3	4	8,5	1	2,1	23	48,9	1	2,1
2012	141	28	2	7,1	1	3,6	1	3,6	4	14,3	0	0
2013	135	27	10	37,0	2	7,4	1	3,7	13	48,1	1	3,7
2014	320	64	22	34,4	6	9,4	0	0	28	43,8	2	3,1
2015	322	64	20	31,3	4	6,3	4	6,2	28	43,7	1	1,6
2016	325	65	23	35,4	4	6,2	5	7,7	32	49,2	4	6,1
2017	327	65	23	35,4	5	7,7	0	0	28	43,1	3	4,6
2018	316	63	20	31,7	2	3,2	0	0	22	34,9	0	0
2019	324	65	25	38,5	2	3,1	1	1,5	28	43,1	0	0
2020	74	15	3	20,0	1	6,7	4	26,7	8	53,3	2	13,3
2021	127	25	4	16,0	1	4,0	1	4,0	6	20,0	0	0
Total	2876	574	176	30,7	32	5,6	18	3,1	226	39,4	14	2,4

n: número. AdV: adenovirus. SaV: sapovirus. AstV: astrovirus.

^a Muestras recibidas en el Laboratorio de Gastroenteritis Virales con resultado negativo previo para rotavirus A y norovirus.

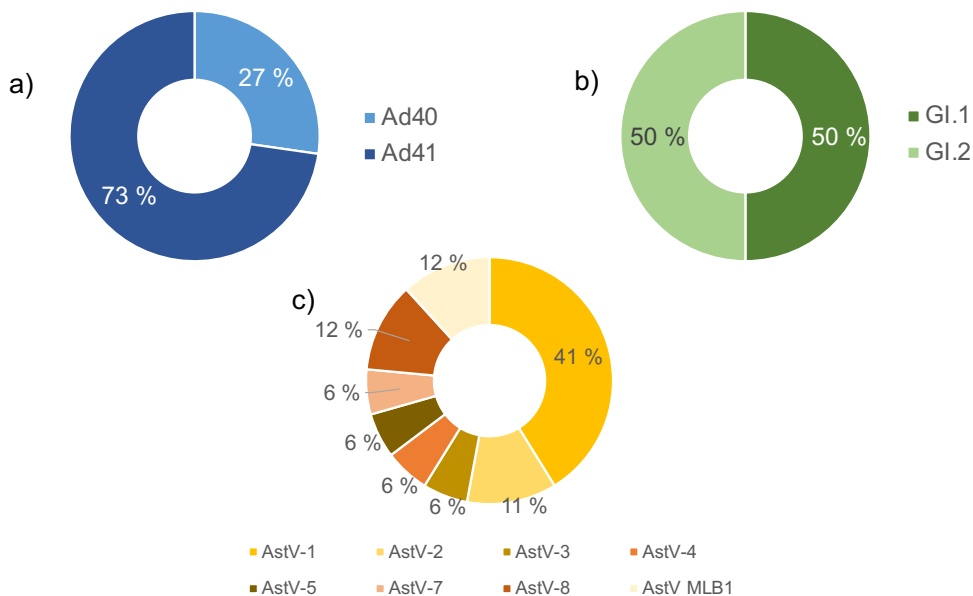
^b Las infecciones mixtas detectadas se distribuyeron de la siguiente manera: 8 AdV+SaV (1 en 2011, 2 en 2014, 1 en 2015, 1 en 2016 y 3 en 2017); 3 AdV+AstV (1 en 2013, 1 en 2016 y 1 en 2020); 2 SaV+AstV (1 en 2016 y 1 en 2020); 1 AdV+SaV+AstV (2016).

clásico MLB1 en dos muestras (uno en el año 2015 y otro en el año 2016) como único enteropatógeno viral presente (Figura 1). No se detectaron AstV no clásicos pertenecientes al clado VA.

DISCUSIÓN

Este estudio aporta evidencia sobre la detección y diversidad de enteropatógenos virales en casos de diarrea aguda en la población infantil. Los adenovirus entéricos fueron los

FIGURA 1. Distribución de genotipos de (a) adenovirus entéricos, (b) sapovirus y (c) astrovirus detectados en casos de diarrea aguda en menores de 5 años. Argentina, 2010-2021. Para cada genotipo, se muestran en el gráfico los porcentajes de acuerdo a las referencias de color



agentes detectados con mayor frecuencia (30,7 %). Algunos estudios en Turquía y Etiopía también han detectado este agente en mayores proporciones,^{9,23} mientras que en otros realizados en Brasil la frecuencia relativa fue menor.¹⁰ A pesar de la variabilidad en su prevalencia, el genotipo más frecuente fue el AdV41. Por su parte, el SaV fue detectado con menor frecuencia (5,6 %), semejante a experiencias realizadas en Estados Unidos y en el Reino Unido, en las cuales el genogrupo prevalente también fue el GI.²⁴ Los AstV fueron identificados con la menor proporción (3,1 %). Esta frecuencia relativa es comparable con la descrita en Brasil e Italia, a pesar de que en Uruguay se han observado valores superiores.²⁵ Cabe mencionar que este enteropatógeno es el que demostró mayor diversidad genética porque fueron identificados 7 de los 8 genotipos descritos hasta el momento, con un predominio del genotipo 1.

Por otra parte, el hallazgo de AstV no clásicos MLB1 representa el primer reporte de detección en nuestro país. Si bien su identificación fue esporádica, como se describió anteriormente en Brasil, Australia, Japón y Estados Unidos,¹⁴ aporta evidencia de su circulación a nivel mundial y sugiere su incorporación a los sistemas de vigilancia referenciales.

Una fracción de las muestras presentó infecciones mixtas (2,4 %), en línea con estudios anteriores en India y en Europa.^{26,27} Asimismo, sería de esperar una proporción aún mayor considerando la posibilidad de detectar alguno de estos tres agentes en muestras positivas para rotavirus y norovirus, o con algún patógeno bacteriano o parasitario. Este tipo de hallazgos aún representa un desafío debido a que no se conoce con claridad si la detección de más de un agente se asocia con mayor gravedad clínica o si alguno pudiese actuar como copatógeno, favoreciendo la infección de otro microorganismo.²⁸

Estos resultados resaltan la importancia de la contribución del diagnóstico de virus entéricos distintos de rotavirus y norovirus a la etiología de las diarreas no inflamatorias de origen desconocido. A nivel mundial, se observaron diferencias en las prevalencias relativas de estos virus.^{4,6} Por lo tanto, se considera importante que los centros asistenciales de referencia en atención pediátrica conozcan la epidemiología local o regional respecto de la circulación de AdV, SaV y AstV con el objetivo de evaluar la necesidad de incorporar su detección a los algoritmos

diagnósticos habituales y en qué tipo de pacientes justificaría su implementación. Principalmente, porque en un contexto de implementación de una vacuna específica contra rotavirus, la frecuencia relativa de estos agentes podría cambiar. Asimismo, un abordaje diagnóstico que considere la etiología viral más allá de rotavirus permitirá introducir mejoras en la práctica diaria y en el cuidado de los pacientes al reducir el potencial uso innecesario de antibióticos. En general, la detección de AdV en los laboratorios clínicos se realiza de manera más accesible debido al uso de pruebas inmunocromatográficas que determinan en simultáneo su identificación junto a rotavirus. En cambio, los métodos de elección para la detección de SaV y AstV involucran técnicas moleculares. Sin embargo, en los últimos años los avances metodológicos permitieron el desarrollo de kits de diseño molecular que detectan múltiples enteropatógenos mediante procedimientos rápidos y sencillos.^{29,30}

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, como el muestreo excluyó muestras con diagnóstico de rotavirus y norovirus, no es posible establecer una prevalencia neta entre los patógenos virales más frecuentes. Asimismo, en los dos últimos años del período la cantidad de muestras de la colección fue escasa debido a que, durante la pandemia por SARS-CoV-2, las actividades de vigilancia de eventos distintos de COVID-19 disminuyeron drásticamente por múltiples motivos, principalmente por el hecho de que el personal de salud se encontraba abocado a otras tareas y, además, por la disminución de consultas durante el período de aislamiento social. En segundo lugar, la detección molecular se realizó mediante la estrategia del testeado de *pools* de muestras. Esta es una práctica frecuente utilizada en estudios de vigilancia con el objetivo de optimizar recursos. Si bien se podría esperar un efecto de dilución que no haya permitido la detección de alguno de estos patógenos, la carga viral de la excreción en el período agudo de la patología diarreica es lo suficientemente elevada como para ser detectada. Además, en todos los *pools* positivos se detectó posteriormente, al momento de testear las cuatro muestras en forma individual, al menos una muestra positiva. Por otra parte, el panel contempló muestras de distintas regiones geográficas de Argentina debido al alcance nacional de la red de vigilancia. Sin embargo, el proceso de muestreo y las cantidades de los especímenes seleccionados y las positivas no permiten analizar la frecuencia de

detección a nivel provincial o regional.

A pesar de que tanto los procedimientos para el envío de muestras con fines de vigilancia epidemiológica y la naturaleza del muestreo no permiten interpretar los datos como una prevalencia, los hallazgos en este estudio son coincidentes con lo descrito en la literatura. Por lo tanto, refuerzan la evidencia de la circulación de estos agentes en la población infantil de Argentina y revelan una reducción de aproximadamente el 40 % de la brecha de aquellos casos de diarrea de etiología desconocida. Este tipo de trabajo representa entonces un punto de partida de estudios posteriores en los que se contemplen otros aspectos como la estacionalidad, el perfil sociodemográfico y su asociación con el riesgo de requerir internación para jerarquizar factores que permitan predecir no solo la etiología, sino también el pronóstico del cuadro. Pero, por sobre todo, con el fin último de monitorear la carga de enfermedad asociada para delinear estrategias de prevención y control con respecto a este evento de alto impacto en la población pediátrica. ■

Agradecimientos

Integran la Red Nacional de Vigilancia de Gastroenteritis Virales los siguientes investigadores: María Luz Benvenuti (Htal. Penna, Bahía Blanca), Graciela Cabral (Htal. Posadas, Buenos Aires), María José Cabral (Laboratorio de Biología Molecular, La Rioja), Silvia Correa (Htal. Carrillo, San Luis), Paulo Cortes (Htal. del Niño Jesús, Córdoba), Vanina Eibar (Htal. Notti, Mendoza), Leopoldo Fierro (Htal. Rawson, San Juan), Silvia Flores (Htal. Eva Perón, Tucumán), Claudia Fontan (Htal. 4 de Junio, Chaco), Silvia Larini (Htal. Vilela, Santa Fe), Lorena López (Htal. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires), Elena Lozano (Htal. Quintana, Jujuy), Noelia Lucero (Htal. Schestakow, Mendoza), Alejandra Millán (Htal. Alassia, Santa Fe), María Juliana Palau (Htal. Sor María Ludovica, Buenos Aires), Carlos Roldán (Htal. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires), Mariela Roncallo (Htal. Cipolletti, Río Negro), Gustavo Ruiz de Huidobro (Laboratorio de Salud Pública, Tucumán), Liliana Sánchez (CEDITET, La Rioja), Ivana Silveyra (Htal. Centeno, La Pampa), Graciela Sucin (Htal. Castelán, Chaco), Abel Zurschmitten (Htal. Junín de los Andes, Neuquén).

REFERENCIAS

1. Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*.

- 2013;381(9875):1405-16.
2. García Marti S, Gibbons L, Reidel S, Stupka J, et al. Rotavirus Vaccine Impact since Its Introduction in the National Immunization Program of Argentina. *Infect Dis Ther*. 2023;12(2):513-26.
 3. Degiuseppe JI, Stupka JA. First assessment of all-cause acute diarrhoea and rotavirus-confirmed cases following massive vaccination in Argentina. *Epidemiol Infect*. 2018;146(15):1948-54.
 4. Kotloff KL, Nasrin D, Blackwelder WC, Wu Y, et al. The incidence, aetiology, and adverse clinical consequences of less severe diarrhoeal episodes among infants and children residing in low-income and middle-income countries: a 12-month case-control study as a follow-on to the Global Enteric Multicenter Study (GEMS). *Lancet Glob Health*. 2019;7(5):e568-84.
 5. Operario DJ, Platts-Mills JA, Nadan S, Page N, et al. Etiology of Severe Acute Watery Diarrhea in Children in the Global Rotavirus Surveillance Network Using Quantitative Polymerase Chain Reaction. *J Infect Dis*. 2017;216(2):220-7.
 6. Platts-Mills JA, Babji S, Bodhidatta L, Gratz J, et al. Pathogen-specific burdens of community diarrhoea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED). *Lancet Glob Health*. 2015;3(9):e564-75.
 7. Degiuseppe JI, Stupka JA, Argentinean Rotavirus Surveillance Network. Emergence of unusual rotavirus G9P[4] and G8P[8] strains during post vaccination surveillance in Argentina, 2017-2018. *Infect Genet Evol*. 2021;93:104940.
 8. Gentile Á, Areso MS, Degiuseppe JI, Orqueda A, et al. Role of Noroviruses in Sporadic Acute Gastroenteritis Cases from Children Attending a Large Referral Children's Hospital in Buenos Aires City, Argentina. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(2):94-8.
 9. Ozsari T, Bora G, Kaya B, Yakut K. The Prevalence of Rotavirus and Adenovirus in the Childhood Gastroenteritis. *Jundishapur J Microbiol*. 2016;9(6):e34867.
 10. Souza EV de, Souza YFVP de, Medeiros RS, Azevedo LS de, et al. Diversity of enteric and non-enteric human adenovirus strains in Brazil, 2006-2011. *Arch Virol*. 2021;166(3):897-903.
 11. Namakin K, Naserghandi A, Allameh SF. Severe acute hepatitis of unknown etiology in children in 2022: A Narrative Review. *New Microbes New Infect*. 2023;51:101087.
 12. Diez Valcarce M, Kambhampati AK, Calderwood LE, Hall AJ, et al. Global distribution of sporadic sapovirus infections: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255436.
 13. Diez-Valcarce M, Castro CJ, Marine RL, Halasa N, et al. Genetic diversity of human sapovirus across the Americas. *J Clin Virol*. 2018;104:65-72.
 14. Xavier M da PTP, Costa FAC, Rocha MS, Andrade J da SR de, et al. Surveillance of Human Astrovirus Infection in Brazil: The First Report of MLB1 Astrovirus. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135687.
 15. Gomes KA, Stupka JA, Gómez J, Parra GI. Molecular characterization of calicivirus strains detected in outbreaks of gastroenteritis in Argentina. *J Med Virol*. 2007;79(11):1703-9.
 16. Bereciartu A, Bok K, Gómez J. Identification of viral agents causing gastroenteritis among children in Buenos Aires, Argentina. *J Clin Virol*. 2002;25(2):197-203.
 17. Grant L, Vinjé J, Parashar U, Watt J, et al. Epidemiologic and clinical features of other enteric viruses associated with acute gastroenteritis in American Indian infants. *J Pediatr*. 2012;161(1):110-5.e1.
 18. Finkbeiner SR, Holtz LR, Jiang Y, Rajendran P, et al. Human

- stool contains a previously unrecognized diversity of novel astroviruses. *Virology*. 2009;6:161.
19. Noel JS, Lee TW, Kurtz JB, Glass RI, Monroe SS. Typing of human astroviruses from clinical isolates by enzyme immunoassay and nucleotide sequencing. *J Clin Microbiol*. 1995;33(4):797-801.
 20. Xu W, McDonough MC, Erdman DD. Species-specific identification of human adenoviruses by a multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2000;38(11):4114-20.
 21. Okada M, Yamashita Y, Oseto M, Shinozaki K. The detection of human sapoviruses with universal and genogroup-specific primers. *Arch Virol*. 2006;151(12):2503-9.
 22. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Guía para investigaciones en Salud Humana. Buenos Aires, 2011. [Consulta: 23 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-para-investigaciones-en-salud-humana>
 23. Gelaw A, Pietsch C, Liebert UG. Genetic diversity of human adenovirus and human astrovirus in children with acute gastroenteritis in Northwest Ethiopia. *Arch Virol*. 2019;164(12):2985-93.
 24. Chhabra P, Payne DC, Szilagyi PG, Edwards KM, et al. Etiology of viral gastroenteritis in children <5 years of age in the United States, 2008-2009. *J Infect Dis*. 2013;208(5):790-800.
 25. Morillo SG, Luchs A, Cilli A, Carmona R de CC, et al. Detection and genetic characterization of classic human astroviruses in Brazil, 2010-2012. *Arch Virol*. 2018;163(5):1293-7.
 26. Chhabra P, Samoïlovich E, Yermalovich M, Chernyshova L, et al. Viral gastroenteritis in rotavirus negative hospitalized children <5 years of age from the independent states of the former Soviet Union. *Infect Genet Evol*. 2014;28:283-8.
 27. Mitra S, Lo M, Saha R, Deb AK, et al. Epidemiology of major entero-pathogenic viruses and genetic characterization of Group A rotaviruses among children (≤5 years) with acute gastroenteritis in eastern India, 2018-2020. *J Appl Microbiol*. 2022;133(2):758-83.
 28. Farfán-García AE, Imdad A, Zhang C, Arias-Guerrero MY, et al. Etiology of acute gastroenteritis among children less than 5 years of age in Bucaramanga, Colombia: A case-control study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(6):e0008375.
 29. Sever A, Ben Zvi H, Melamed SB, Sachs N, et al. Clinical impact of biofire gastrointestinal panel testing for hospitalised children with acute gastroenteritis. *Acta Paediatr*. 2023;112(3):505-9.
 30. Ferrer J, Giménez E, Carretero D, Buesa J, et al. BD MAX Enteric Bacterial, Bacterial Plus, and Virus Panels for Diagnosis of Acute Infectious Gastroenteritis: a Cost-Benefit Analysis. *Microbiol Spectr*. 2022;10(5):e0088022.

Enteric viruses other than rotavirus and norovirus in children under 5 years of age with gastroenteritis in Argentina, 2010–2021. A descriptive study

Juan I. Degiuseppe^a , María T. Soto^b, Christian Barrios Mathieur^a, Karina A. Gomes^a, Juan A. Stupka^a , Red Argentina de Vigilancia de Gastroenteritis Virales^a

ABSTRACT

Introduction. Data on the frequency of enteric adenoviruses, sapoviruses, and astroviruses in cases of sporadic acute gastroenteritis in Argentina are scarce.

Methods. Descriptive design of a selection of fecal samples of children with diarrhea younger than 5 years referred between 2010 and 2021, with a previous negative result for rotavirus and norovirus. The presence of enteric adenovirus, sapovirus, and astrovirus was tested by molecular methods, with subsequent genotyping of positive samples.

Results. At least 1 of the tested viruses was detected in 226 (39.4%) of the 574 selected samples. Specifically, adenovirus, sapovirus, and astrovirus were detected in 30.7%, 5.6%, and 3.1% of the samples, respectively. The most frequent viruses detected were adenovirus 41, sapoviruses GI.1 and GI.2, and astrovirus 1. Non-classic astroviruses were detected in 2 samples.

Conclusions. Despite being less frequent, these enteropathogens are responsible for a large number of sporadic diarrhea events. Therefore, their study and surveillance contribute significantly to reduce the gap of undiagnosed cases.

Keywords: human adenovirus infections; sapovirus; human astrovirus; diarrhea; Argentina.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10148>

To cite: Degiuseppe JI, Soto MT, Barrios Mathieur C, Gomes KA, et al. Enteric viruses other than rotavirus and norovirus in children under 5 years of age with gastroenteritis in Argentina, 2010–2021. A descriptive study. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310148.

^a Laboratory of Viral Gastroenteritis; ^b Residency Program of Clinical Microbiology; National Infectious Disease Institute (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, INEI)-National Administration of Health Institutes and Labs (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Juan I. Degiuseppe: jdegiuseppe@anlis.gob.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-3-2023

Accepted: 12-20-2023



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

Acute gastroenteritis is one of the most relevant diseases for pediatric public health worldwide.¹ In Argentina, prior to the introduction of the rotavirus vaccine into the Expanded Program of Immunization (2015), approximately 500 000 to 600 000 cases per year in children younger than 5 years were reported to the National Health Surveillance System.² However, after this strategy was implemented, a rapid decrease of 20% in acute diarrhea cases of any etiology was observed.³

In the case of acute non-inflammatory diarrhea in children younger than 5 years, several studies indicate that the most frequent etiology of this event is assumed to be viral. The most frequently detected enteropathogens in this age group are rotavirus A (RVA) and norovirus (NV).⁴⁻⁶ Prior to the introduction of a specific vaccine, RVA was identified in approximately 25% to 30% of the samples studied,⁷ with a subsequent decrease in prevalence of more than 50% as of 2016.^{3,7} In addition, noroviruses have attracted attention in recent years due to a high frequency of detection, mainly associated with the implementation of molecular methods and an increase at the expense of the decrease in rotavirus-associated cases in places with acceptable vaccination coverage.⁸ However, the proportion of acute, non-inflammatory diarrhea of unknown etiology remains high.^{4,6} Other diarrhea-causing viruses described for decades are enteric adenoviruses (AdV), sapoviruses (SaV), and astroviruses (AstV), but these are sometimes underestimated due to lack of knowledge or because the differential diagnosis is not considered important, since the treatment of cases of acute, non-inflammatory diarrhea is symptomatic.

AdVs cause a wide spectrum of diseases, including neurological, respiratory, eye, and gastrointestinal infections. AdVs are classified into 7 subgenera (AdV A-F) and more than 50 serotypes have been identified in humans. AdVs belonging to the F species (serotypes 40 and 41) are the most frequently associated with gastrointestinal conditions. Their circulation is not influenced by seasonal patterns and, although they are distributed worldwide, their prevalence varies between 2% and 15%.^{9,10} Recently, enteric AdV serotype 41 was detected in numerous cases of severe acute hepatitis in immunocompetent children, although their pathogenic role is unknown.¹¹

SaVs cause acute gastroenteritis mainly in children younger than 5 years. However, they have been detected as a causative agent of epidemic outbreaks in all age groups.¹² Given that SaV belongs to the same family as noroviruses, it has similar characteristics and is most frequently identified in autumn and winter. From a molecular perspective, SaV is divided into 5 genogroups; 4 of them (GI, GII, GIV, and GV) infect humans and these, in turn, are subclassified into 18 genotypes.¹³

Human AstVs are distributed worldwide, with a higher incidence in the winter. AstVs mainly affect children younger than 2 years, but, like most viral enteropathogens, infection poses a higher risk in immunosuppressed patients and older adults. Genetically, they are classified into 2 groups: i) classic AstVs, which include 8 serotypes, and ii) new AstVs, of which the MLB and VA variants have been documented in human fecal samples. Classic AstVs are those detected in the majority of cases, with an overall prevalence between 2% and 9%, while new AstVs have been isolated very sporadically worldwide.¹⁴

In Argentina, although these pathogens have been described as causative agents of acute gastroenteritis outbreaks,¹ there are no current studies on their frequency in acute sporadic diarrhea in children younger than 5 years. The only precedent is a study of viral etiology in 66 symptomatic patients more than 2 decades ago, in which the most frequently detected agents were rotavirus and norovirus.¹⁶

Therefore, the objective of this study was to analyze the frequency of detection of enteric AdVs, SaVs, and AstVs in fecal samples with negative results for rotavirus and norovirus in children younger than 5 years with symptoms of diarrhea in Argentina.

METHODS

This was a descriptive study on fecal samples from children younger than 5 years with symptoms of diarrhea; the samples were referred to the Laboratory of Viral Gastroenteritis of the National Institute for Infectious Diseases (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, INEI)-National Administration of Health Institutes and Laboratories (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán" in the period between 2010 and 2021, with a previous negative result for rotavirus A and norovirus. The samples belonged to the archival collection sent by

members of the National Surveillance Network for Viral Gastroenteritis to the National Reference Laboratory for special tests and/or epidemiological purpose.

For sample selection, samples with a negative result for rotavirus and norovirus were retrieved from the database. Of these, for each year of the aforementioned period, every fifth sample (accounting for approximately 20%) was selected to be studied through a systematic sampling strategy. In the event that the volume of any of the selected samples was not sufficient, it was replaced by the next one, according to the registry.

The samples were previously diluted in a 1:10 ratio with sterile saline solution and then centrifuged. The supernatant was used to perform semi-automated nucleic acid extraction using the KingFisher™ Flex system (Thermo Scientific, Massachusetts, United States). Extracts were pooled in groups of 4, then each pool was screened for enteric AdVs by PCR and for SaVs and classic AstVs by real-time RT-PCR.¹⁷ Non-classic AstVs (MLB1 and VA1) were tested by end-point RT-PCR with visualization of the amplification products on a 2% agarose gel.¹⁸ In the case of detection of any of the viruses, the same procedure was carried out for each sample within the pool, individually.

Subsequently, the genotype of the positive samples for any of the enteropathogens studied was assessed by amplification and sequencing of the region of genetic variability (hexon, overlapping open reading frame [ORF] 1 and 2, and ORF1b for enteric AdV, SaV, and AstV, respectively).^{19–21} The detection frequency proportion for each of the viruses studied and the identified genotypes were described.

Although this study used human clinical samples whose personal or epidemiological data could be linked to the subjects, obtaining a consent was impractical or would have been very difficult because these patients had consulted for a single acute event 3 to 10 years prior to conducting the study. Likewise, the clinical samples were anonymized and, since this study did not consider data linked to the patient as variables of analysis, its conduct did not represent any risk, so obtaining an informed consent was not deemed necessary.²² This study was approved by the Research Ethics Committee of the National Institute for Epidemiology (Instituto Nacional de Epidemiología, INE)-ANLIS “Dr. Juan H. Jara”, under code Degiuseppe B-03/2023.

RESULTS

Of the panel of 2876 fecal samples with a negative result for rotavirus A and norovirus in the 2010–2021 study period, 574 were selected. Of these, at least 1 of the viruses studied was detected in 226 samples (39.4%). The most frequent pathogen detected was enteric AdV (176, 30.7%), followed by SaV (32, 5.6%) and AstV (18, 3.1%) (*Table 1*). Mixed infections were identified in 14 samples (2.4%); the most frequent combination was AdV and SaV in 56.3% of cases. The 3 viral enteropathogens were detected in only 1 sample.

The analysis disaggregated by year showed that the detection of a viral etiology ranged from 13.0% (2010) to 53.3% (2020). Enteric AdVs were detected during the entire study period and in a higher relative proportion, except in 2020, when AstV was identified in a higher number of cases (*Table 1*). Likewise, SaV was detected practically throughout the entire study period, with the exception of the sample group from 2010. In addition, the detection of AstV was rather inconsistent: it was identified in 8 of the 12 years included in the study period (2011–2013, 2015–2016, and 2019–2021).

In relation to genetic diversity, the genotype of 140 enteric AdVs (79.5%), 18 SaVs (56.3%), and 17 AstVs (94.4%) was correctly identified. Of the 2 types belonging to subgenus F, AdV-41 was the most frequently detected. In the SaV-positive samples, only genotypes 1 and 2 of genogroup I were detected, in the same proportion. In addition, AstV showed greater diversity because 7 genotypes were identified, of which the most frequent one was the AstV-1 genotype. Likewise, it is worth highlighting the detection of non-classic AstV MLB1 in 2 samples (1 in 2015 and 1 in 2016) as the only viral enteropathogen present (*Figure 1*). No non-classic AstV VA strains were detected.

DISCUSSION

This study provides evidence on the detection and diversity of viral enteropathogens in cases of acute diarrhea in children. Enteric AdVs were the most frequently detected agents (30.7%). Some studies carried out in Turkey and Ethiopia also detected higher proportions of enteric AdVs,^{9,23} while others conducted in Brazil found a lower relative frequency.¹⁰ Despite the variability in prevalence, the most frequent genotype was AdV41. SaV was detected less frequently (5.6%), similar to the reports of studies carried out in the

TABLE 1. Overall and annual percent distribution of adenovirus, sapovirus, and astrovirus detection in fecal samples of children younger than 5 years. Argentina, 2010–2021

Year	Received samples ^a	Selected samples	AdV		SaV		AstV		Overall detection		Mixed infections ^b	
	n	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2010	230	46	6	13.0	0	0	0	0	6	13.0	0	0
2011	235	47	18	38.3	4	8.5	1	2.1	23	48.9	1	2.1
2012	141	28	2	7.1	1	3.6	1	3.6	4	14.3	0	0
2013	135	27	10	37.0	2	7.4	1	3.7	13	48.1	1	3.7
2014	320	64	22	34.4	6	9.4	0	0	28	43.8	2	3.1
2015	322	64	20	31.3	4	6.3	4	6.2	28	43.7	1	1.5
2016	325	65	23	35.4	4	6.2	5	7.7	32	49.2	4	6.1
2017	327	65	23	35.4	5	7.7	0	0	28	43.1	3	4.6
2018	316	63	20	31.7	2	3.2	0	0	22	34.9	0	0
2019	324	65	25	38.5	2	3.1	1	1.5	28	43.1	0	0
2020	74	15	3	20.0	1	6.7	4	26.7	8	53.3	2	13.3
2021	127	25	4	16.0	1	4.0	1	4.0	6	20.0	0	0
Total	2876	574	176	30.7	32	5.6	18	3.1	226	39.4	14	2.4

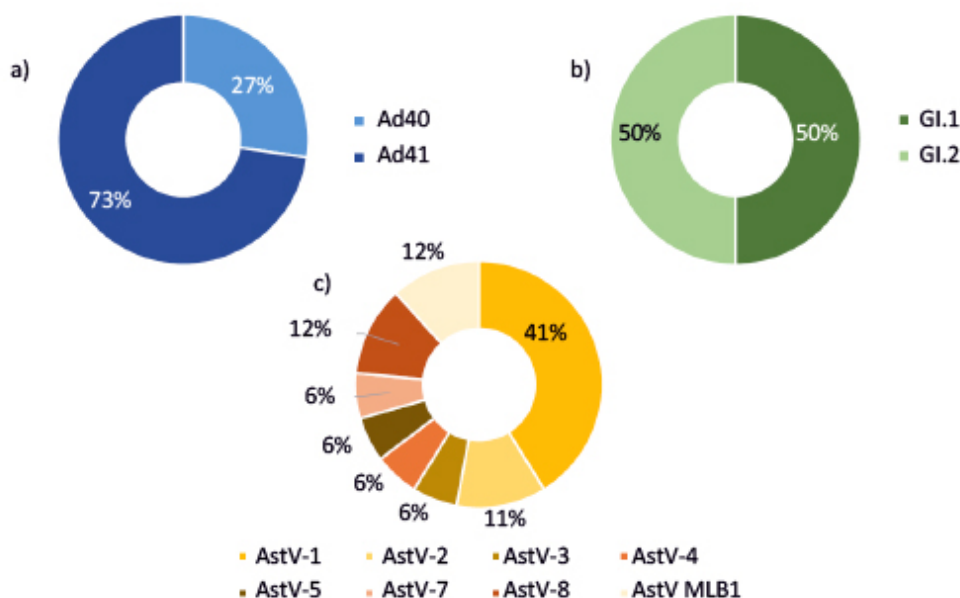
n: number. AdV: adenovirus. SaV: sapovirus. AstV: astrovirus.

^a Samples received at the Laboratory of Viral Gastroenteritis with a previous negative result for rotavirus A and norovirus.

^b The mixed infections detected distributed as follows: 8 AdV+SaV (1 in 2011, 2 in 2014, 1 in 2015, 1 in 2016, and 3 in 2017); 3 AdV+AstV (1 in 2013, 1 in 2016, and 1 in 2020); 2 SaV+AstV (1 in 2016 and 1 in 2020); 1 AdV+SaV+AstV (2016).

United States and the United Kingdom, in which the prevalent genogroup was also GI.²⁴ AstV was identified in the lowest proportion (3.1%). This relative frequency is similar to that described in Brazil and Italy, although higher values have been

observed in Uruguay.²⁵ It is worth mentioning that AstV showed the greatest genetic diversity because 7 of the 8 genotypes described so far were identified, with a predominance of genotype 1.

FIGURE 1. Distribution of genotypes of (a) enteric adenoviruses, (b) sapovirus, and (c) astrovirus detected in children younger than 5 years with acute diarrhea. Argentina, 2010–2021. The graph shows, for each genotype, percentage values based on color references

In addition, the finding of non-classic AstV MLB1 represents the first report of detection in our country. Although its identification was sporadic, as previously described in Brazil, Australia, Japan, and the United States,¹⁴ it evidences its worldwide circulation and suggests its introduction into baseline surveillance systems.

A fraction of the samples showed mixed infections (2.4%), which is in line with previous studies carried out in India and Europe.^{26,27} Likewise, an even higher proportion would be expected considering the possibility of detecting any of these 3 viruses in samples positive for rotavirus and norovirus, or with any bacterial or parasitic pathogen. This type of finding is still challenging because it is not clear whether the detection of more than 1 agent is associated with greater clinical severity or whether any of them could act as a co-pathogen, favoring the infection by another microorganism.²⁸

These results highlight the importance of the contribution of the diagnosis of enteric viruses other than rotavirus and norovirus to the etiology of noninflammatory diarrhea of unknown origin. Globally, differences have been observed in the relative prevalence of these viruses.^{4,6} Therefore, it is important for children's health care centers to be aware of the local or regional epidemiology regarding the circulation of AdV, SaV, and AstV to assess the need to include their detection into the usual diagnostic algorithms and in what type of patients it would be worth implementing them. Mainly, because in a context of implementation of a specific rotavirus vaccine, the relative frequency of these agents may change. Likewise, a diagnostic approach that considers viral etiology beyond rotavirus will allow for improvements in daily practice and patient care by reducing the potential unnecessary use of antibiotics. In general, the detection of AdV in clinical laboratories is more accessible due to the use of immunochromatographic tests that identify both AdV and rotavirus simultaneously. Instead, the methods of choice to detect SaV and AstV involve molecular techniques. However, in recent years, methodological advances have allowed the development of molecular design kits that detect multiple enteropathogens by rapid and simple procedures.^{29,30}

This study has certain limitations. First of all, since the sampling excluded samples diagnosed with rotavirus and norovirus, it is not possible to establish a net prevalence among the most frequent viral pathogens. Likewise, in the past

2 years of the study period, the number of samples in the collection was low because, during the SARS-CoV-2 pandemic, surveillance activities for events other than COVID-19 decreased drastically for multiple reasons, mainly due to the fact that healthcare providers were committed to other tasks and, in addition, due to the decrease in consultations during the period of social isolation. Secondly, molecular detection was performed using the sample pooling strategy. This is a frequent practice used in surveillance studies aimed at optimizing resources. While one might expect a dilution effect that would have prevented the detection of any of these pathogens, the viral load of excretion in the acute diarrhea period is high enough to be detected. In addition, in all positive pools, at least 1 positive sample was subsequently detected when the 4 samples were tested individually. Besides, the panel included samples from different geographical regions of Argentina due to the national nature of the surveillance network. However, the sampling process, the quantities of specimens selected, and the number of positive specimens do not allow us to analyze the frequency of detection at a provincial or regional level.

Although both the procedures for shipping samples for epidemiological surveillance purposes and the nature of the sampling do not allow the data to be interpreted as prevalence, the findings of this study are consistent with those described in the bibliography. Therefore, these findings reinforce the evidence of the circulation of these agents in the child population of Argentina and reveal a reduction of approximately 40% in the gap of cases of diarrhea of unknown etiology. This type of study represents a starting point for further studies that consider other aspects, such as seasonality, sociodemographic profile, and its association with the risk of requiring hospitalization to prioritize factors that allow predicting not only the etiology, but also the prognosis of this condition. And, above all, the ultimate goal is monitoring the associated disease burden to delineate prevention and control strategies targeted at this high impact event in the pediatric population. ■

Acknowledgments

We would like to thank the following investigators members of the National Surveillance Network for Viral Gastroenteritis: María Luz Benvenuti (Hospital Penna, Bahía Blanca), Graciela Cabral (Hospital Posadas, Buenos Aires), María José Cabral (Molecular Biology Laboratory, La Rioja), Silvia Correa

(Hospital Carrillo, San Luis), Paulo Cortes (Hospital del Niño Jesús, Córdoba), Vanina Eibar (Hospital Notti, Mendoza), Leopoldo Fierro (Hospital Rawson, San Juan), Silvia Flores (Hospital Eva Perón, Tucumán), Claudia Fontan (Hospital 4 de Junio, Chaco), Silvia Larini (Hospital Vilela, Santa Fe), Lorena López (Hospital Durand, the City of Buenos Aires), Elena Lozano (Hospital Quintana, Jujuy), Noelia Lucero (Hospital Schestakow, Mendoza), Alejandra Millán (Htal. Alassia, Santa Fe), María Juliana Palau (Hospital Sor María Ludovica, Buenos Aires), Carlos Roldán (Hospital Garrahan, City of Buenos Aires), Mariela Roncallo (Hospital Cipolletti, Río Negro), Gustavo Ruiz de Huidobro (Public Health Laboratory, Tucumán), Liliana Sánchez (CEDITET, La Rioja), Ivana Silveyra (Hospital Centeno, La Pampa), Graciela Sucin (Hospital Castelán, Chaco), Abel Zurschmitten (Hospital Junín de los Andes, Neuquén).

REFERENCES

- Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381(9875):1405-16.
- García Marti S, Gibbons L, Reidel S, Stupka J, et al. Rotavirus Vaccine Impact since its Introduction in the National Immunization Program of Argentina. *Infect Dis Ther*. 2023;12(2):513-26.
- Degiuoseppe JI, Stupka JA. First assessment of all-cause acute diarrhoea and rotavirus-confirmed cases following massive vaccination in Argentina. *Epidemiol Infect*. 2018;146(15):1948-54.
- Kotloff KL, Nasrin D, Blackwelder WC, Wu Y, et al. The incidence, aetiology, and adverse clinical consequences of less severe diarrhoeal episodes among infants and children residing in low-income and middle-income countries: a 12-month case-control study as a follow-on to the Global Enteric Multicenter Study (GEMS). *Lancet Glob Health*. 2019;7(5):e568-84.
- Operario DJ, Platts-Mills JA, Nadan S, Page N, et al. Etiology of Severe Acute Watery Diarrhea in Children in the Global Rotavirus Surveillance Network Using Quantitative Polymerase Chain Reaction. *J Infect Dis*. 2017;216(2):220-7.
- Platts-Mills JA, Babji S, Bodhidatta L, Gratz J, et al. Pathogen-specific burdens of community diarrhoea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED). *Lancet Glob Health*. 2015;3(9):e564-75.
- Degiuoseppe JI, Stupka JA, Argentinean Rotavirus Surveillance Network. Emergence of unusual rotavirus G9P[4] and G8P[8] strains during post vaccination surveillance in Argentina, 2017-2018. *Infect Genet Evol*. 2021;93:104940.
- Gentile Á, Areso MS, Degiuoseppe JI, Orqueda A, et al. Role of Noroviruses in Sporadic Acute Gastroenteritis Cases from Children Attending a Large Referral Children's Hospital in Buenos Aires City, Argentina. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(2):94-8.
- Ozsari T, Bora G, Kaya B, Yakut K. The Prevalence of Rotavirus and Adenovirus in the Childhood Gastroenteritis. *Jundishapur J Microbiol*. 2016;9(6):e34867.
- Souza EV de, Souza YFVP de, Medeiros RS, Azevedo LS de, et al. Diversity of enteric and non-enteric human adenovirus strains in Brazil, 2006-2011. *Arch Virol*. 2021;166(3):897-903.
- Namakin K, Naserghandi A, Allameh SF. Severe acute hepatitis of unknown etiology in children in 2022: A Narrative Review. *New Microbes New Infect*. 2023;51:101087.
- Diez Valcarce M, Kambhampati AK, Calderwood LE, Hall AJ, et al. Global distribution of sporadic sapovirus infections: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255436.
- Diez-Valcarce M, Castro CJ, Marine RL, Halasa N, et al. Genetic diversity of human sapovirus across the Americas. *J Clin Virol*. 2018;104:65-72.
- Xavier M da PTP, Costa FAC, Rocha MS, Andrade J da SR de, et al. Surveillance of Human Astrovirus Infection in Brazil: The First Report of MLB1 Astrovirus. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135687.
- Gomes KA, Stupka JA, Gómez J, Parra GI. Molecular characterization of calicivirus strains detected in outbreaks of gastroenteritis in Argentina. *J Med Virol*. 2007;79(11):1703-9.
- Bereciartu A, Bok K, Gómez J. Identification of viral agents causing gastroenteritis among children in Buenos Aires, Argentina. *J Clin Virol*. 2002;25(2):197-203.
- Grant L, Vinjé J, Parashar U, Watt J, et al. Epidemiologic and clinical features of other enteric viruses associated with acute gastroenteritis in American Indian infants. *J Pediatr*. 2012;161(1):110-5.e1.
- Finkbeiner SR, Holtz LR, Jiang Y, Rajendran P, et al. Human stool contains a previously unrecognized diversity of novel astroviruses. *Virology*. 2009;6:161.
- Noel JS, Lee TW, Kurtz JB, Glass RI, Monroe SS. Typing of human astroviruses from clinical isolates by enzyme immunoassay and nucleotide sequencing. *J Clin Microbiol*. 1995;33(4):797-801.
- Xu W, McDonough MC, Erdman DD. Species-specific identification of human adenoviruses by a multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2000;38(11):4114-20.
- Okada M, Yamashita Y, Oseto M, Shinozaki K. The detection of human sapoviruses with universal and genogroup-specific primers. *Arch Virol*. 2006;151(12):2503-9.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Guía para investigaciones en Salud Humana. Buenos Aires, 2011. [Accessed on: February 23rd, 2023]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-para-investigaciones-en-salud-humana>
- Gelaw A, Pietsch C, Liebert UG. Genetic diversity of human adenovirus and human astrovirus in children with acute gastroenteritis in Northwest Ethiopia. *Arch Virol*. 2019;164(12):2985-93.
- Chhabra P, Payne DC, Szilagyi PG, Edwards KM, et al. Etiology of viral gastroenteritis in children <5 years of age in the United States, 2008-2009. *J Infect Dis*. 2013;208(5):790-800.
- Morillo SG, Luchs A, Cilli A, Carmona R de CC, et al. Detection and genetic characterization of classic human astroviruses in Brazil, 2010-2012. *Arch Virol*. 2018;163(5):1293-7.
- Chhabra P, Samoilovich E, Yermalovich M, Chernyshova L, et al. Viral gastroenteritis in rotavirus negative hospitalized children <5 years of age from the independent states of the former Soviet Union. *Infect Genet Evol*. 2014;28:283-8.
- Mitra S, Lo M, Saha R, Deb AK, et al. Epidemiology of major entero-pathogenic viruses and genetic characterization of Group A rotaviruses among children (<=5 years) with acute gastroenteritis in eastern India, 2018-2020. *J Appl Microbiol*. 2022;133(2):758-83.

28. Farfán-García AE, Imdad A, Zhang C, Arias-Guerrero MY, et al. Etiology of acute gastroenteritis among children less than 5 years of age in Bucaramanga, Colombia: A case-control study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(6):e0008375.
29. Sever A, Ben Zvi H, Melamed SB, Sachs N, et al. Clinical impact of biofire gastrointestinal panel testing for hospitalised children with acute gastroenteritis. *Acta Paediatr*. 2023;112(3):505-9.
30. Ferrer J, Giménez E, Carretero D, Buesa J, et al. BD MAX Enteric Bacterial, Bacterial Plus, and Virus Panels for Diagnosis of Acute Infectious Gastroenteritis: a Cost-Benefit Analysis. *Microbiol Spectr*. 2022;10(5):e0088022.

Bacteriemia asociada a catéteres venosos centrales no tunelizados en niños en hemodiálisis crónica

Diana Di Pinto^a, Marta Adragna^a, Jorge Mamani^a, Laura Mendoza^a, Gabriel Maita^a, Silvia Rodríguez^a, Marcela Álvarez^a, Rudy Bustamante^a, Pablo D'Alessandro^b, Laura López^a

RESUMEN

Introducción. La infección asociada a catéter venoso central (CVC) es la principal complicación que presentan los pacientes en hemodiálisis en los que se usa este tipo de acceso.

Objetivo. Estimar la incidencia de bacteriemia asociada a CVC no tunelizado, analizar la frecuencia de agentes causales y explorar factores de riesgo asociados en niños en hemodiálisis.

Población y métodos. Estudio retrospectivo realizado en niños en hemodiálisis por CVC no tunelizado entre el 1 junio de 2015 y el 30 de junio de 2019. Para evaluar factores de riesgo predictores de bacteriemia asociada a CVC, se realizó regresión logística. Los factores de riesgo independiente se expresaron con odds ratio con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados. En este estudio se incluyeron 121 CVC no tunelizados. La incidencia de bacteriemia fue de 3,15 por 1000 días de catéter. El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Staphylococcus epidermidis* (16 casos, 51,5 %). La infección previa del catéter fue el único factor de riesgo independiente encontrado para el desarrollo de bacteriemia asociada a CVC no tunelizado (OR: 2,84; IC95%: 1,01-7,96; $p = 0,04$).

Conclusiones. El uso prolongado de los CVC no tunelizados para hemodiálisis crónica se asoció con una incidencia baja de bacteriemia. Los gérmenes grampositivos predominaron como agentes causales. La presencia de infección previa del CVC aumentó en casi 3 veces el riesgo de bacteriemia asociada a CVC en nuestra población pediátrica en hemodiálisis.

Palabras clave: infecciones relacionadas con catéteres; hemodiálisis; factores de riesgo; cateterismo venoso central.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10259>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10259.eng>

Cómo citar: Di Pinto D, Adragna M, Mamami J, Mendoza L, et al. Bacteriemia asociada a catéteres venosos centrales no tunelizados en niños en hemodiálisis crónica. Arch Argent Pediatr. 2024;122(4):e202310259.

^a Servicio de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal; ^b Servicio de Cirugía General; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Diana Di Pinto: dianadipinto@yahoo.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-10-2023

Aceptado: 6-1-2024



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 hemodiálisis es una alternativa de tratamiento para la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en pediatría.^{1,2} En Argentina, inician con esta modalidad dialítica el 61 % de los menores de 19 años, cifra que asciende al 78,5 % a partir de los 10 años.³ Las guías norteamericanas y europeas proponen la fístula arteriovenosa (FAV) nativa como primera opción de acceso vascular para la hemodiálisis prolongada.^{4,5} El CVC (catéter venoso central) tunelizado es usado para realizar hemodiálisis crónica en niños pequeños que no han podido acceder a diálisis peritoneal y en quienes la confección de una FAV es técnicamente dificultosa, o en pacientes con múltiples FAV fallidas y que no disponen de vasos adecuados.⁶ Se prefiere el uso de CVC no tunelizado (transitorio) en situaciones de urgencia (patología renal crónica hasta realización de un acceso vascular definitivo) o en casos de patologías agudas (síndrome urémico hemolítico o síndrome de lisis tumoral).⁷ También se emplea en situaciones que requieran un cambio transitorio de modalidad dialítica, para llevar a cabo plasmaféresis o como preparación previa al trasplante renal.⁷ Sin embargo, en la práctica clínica diaria, más del 90 % de los niños en EE. UU. y España inician su tratamiento a través de un CVC.^{1,6} Según datos del Sistema de Datos Renales de Estados Unidos, el CVC sigue siendo el acceso predominante en niños en hemodiálisis (el 59,2 % en mayores de 12 años y más del 90 % en menores).¹ Según el Registro Argentino de Diálisis Crónica 2019, el 73 % de la población con ERCT, tanto adultos como niños, inician hemodiálisis utilizando un CVC transitorio.³ Según el mismo registro, en el ámbito pediátrico, la prevalencia en el período 2017-2019 de niños en hemodiálisis con CVC transitorio fue del 13,6 % en mayores de 10 años y del 25,3 % en menores.³

La principal complicación asociada al uso de CVC es la infección⁸, que es también la segunda causa de mortalidad en niños en hemodiálisis luego de la enfermedad cardiovascular.^{1,2} Según las distintas series, la incidencia de bacteriemia asociada a CVC no tunelizados es de 3,25-10,8 episodios cada 1000 días, mientras que para los tunelizados es de 0,55-5,5.⁸⁻¹⁴ Los gérmenes más comunes son los grampositivos como el *Staphylococcus aureus* o *epidermidis*.⁸⁻¹⁴ En adultos, se han identificado como factores de riesgo de infección el tiempo prolongado de permanencia del CVC, los niveles

séricos disminuidos de hemoglobina y albúmina, episodios previos de bacteriemia asociados a catéter, la diabetes, la sobrecarga de hierro, la colonización nasal por *Staphylococcus aureus*, la desnutrición y la edad avanzada.^{8,11,13,15,16}

Hasta el año 2019, en nuestro servicio, la hemodiálisis fue la modalidad dialítica inicial en el 82 % de los niños con ERCT y la terapia de continuidad en el 45 %.¹⁷ El 80 % inició mediante un CVC transitorio debido a que la inserción de catéteres tunelizados no se realizaba en forma rutinaria.¹⁷ A pesar de que la mayoría posteriormente utilizó una FAV nativa o prótesis vascular, el 30 % continuó con el CVC transitorio, superando con frecuencia el tiempo de permanencia recomendado de 3 semanas.^{5,17}

Hasta la fecha, no hay datos publicados relacionados con la bacteriemia asociada a catéter de hemodiálisis en la población pediátrica en nuestro país. Por consiguiente, realizamos este estudio retrospectivo con el objetivo de estimar la incidencia de bacteriemia asociada a CVC no tunelizados y la frecuencia de agentes causales, así como para explorar factores de riesgo asociados en pacientes pediátricos tratados con hemodiálisis crónica en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan entre junio de 2015 y junio de 2019.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado en el sector de Hemodiálisis de nuestra institución entre el 1 junio de 2015 y el 30 de junio de 2019. Los criterios de inclusión fueron pacientes menores de 18 años que realizaron hemodiálisis crónica a través de un CVC no tunelizado colocado en nuestro centro. Se excluyeron niños con CVC con uso menor a 7 días, con cultivos positivos que no cumplieran la definición bacteriológica de bacteriemia asociada a catéter, con inicio de tratamiento antibiótico previo a la toma de cultivos, así como niños que se dializaban en otros centros del país y asistían transitoriamente a nuestro servicio para la evaluación previa al trasplante renal.

Las variables evaluadas fueron las siguientes:

Catóricas: sexo, causas de ERCT, edad de inicio de hemodiálisis, localización y tamaño del catéter, causas de retiro del CVC, presencia de bacteriemia asociada a CVC, gérmenes causales, antibióticos utilizados para tratar la infección, uso de antibióticos sistémicos previos a la infección, anemia, medicación inmunosupresora, antecedente de bacteriemia asociada a CVC en

el último mes, portación nasal de *Staphylococcus aureus*.

Cuantitativas: tiempo de permanencia del CVC, tiempo desde la inserción del CVC hasta la infección, edad al momento de la inserción del CVC, número de usos por semana del CVC, nivel de albúmina sérica.

Definiciones operativas

1. Tiempo de permanencia del catéter: período en días desde la inserción del CVC hasta su retiro, o cambio de centro de diálisis, o finalización del estudio o fallecimiento.
2. Bacteriemia asociada a catéter: aparición de fiebre durante la sesión de diálisis en un paciente con CVC no tunelizado sin evidencia de otra infección y con confirmación por cultivos que cumple los requisitos establecidos por la Sociedad Argentina de Infectología (SADI).¹⁸ El diagnóstico definitivo de bacteriemia asociada a catéter requiere un hemocultivo de una vena periférica y un cultivo de la punta del catéter positivos, o un cultivo de la luz del catéter arterial y/o venoso con un recuento diferencial 5-10 veces mayor al cultivo de sangre periférica.¹⁸
3. Anemia: hemoglobina menor a 10 g/dl en menores de 2 años o menor a 11 g/dl en mayores.¹⁹

Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica de los pacientes y de la base de datos de nuestro servicio.

Análisis estadístico

El cálculo de la incidencia de bacteriemia asociada a CVC no tunelizado se realizó mediante

el cociente entre el número de infecciones asociadas al dispositivo y la suma total de días de exposición al factor multiplicado por 1000.^{9,20}

Las variables cualitativas fueron resumidas en frecuencia (n) y porcentaje (%) y las cuantitativas, en mediana (rango intercuartílico, RIC) por presentar distribución asimétrica (prueba de Kolmogorov-Smirnov). Para comparar variables categóricas entre los grupos de niños con y sin infección, se utilizó la prueba exacta de Fisher o prueba de chi-cuadrado, y para las variables cuantitativas, la prueba U de Mann-Whitney.

Para evaluar factores de riesgo predictores de bacteriemia asociada a CVC, se realizó regresión logística. Todas las variables que alcanzaron un 20 % de significancia en el análisis univariado fueron incluidas en el multivariado.

Los factores de riesgo independiente se expresaron con odds ratio con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el programa informático RStudio, versión 4.1.1.

Este estudio fue aprobado por el Comité Revisor y de Ética en la Investigación del Hospital Garrahan.

RESULTADOS

Se analizaron los resultados de 121 CVC no tunelizados en 50 pacientes, con un tiempo de utilización de 9836 días. Durante el período de estudio, el único motivo de exclusión hallado fue el uso menor de 7 días (21 CVC). Las características de la población se resumen en la *Tabla 1*.

Las principales causas de ERCT fueron glomerulopatías (30 %) y malformaciones

TABLA 1. Características demográficas de la población incluida en el estudio (n = 50)

Características	n	Porcentaje (%)
Mujeres	27	54
Causa de enfermedad renal crónica terminal		
Glomerulopatías	15	30
Malformaciones renales y de la vía urinaria	14	28
Vejiga neurogénica	10	20
Tumor de Wilms	4	8
SUH atípico	2	4
Otras	5	10
Edad de inicio de hemodiálisis		
< 6 años	17	34
6-12 años	18	36
> 12 años	15	30

n: número; SUH: síndrome urémico hemolítico.

congénitas del riñón y las vías urinarias (28 %). De los 50 pacientes, 27 eran mujeres (54 %). La edad de inicio de hemodiálisis fue menor a 6 años en 17 niños (34 %), entre 6 y 12 años en 18 (36 %) y mayor de 12 años en 15 (30 %).

Las características de los CVC no tunelizados se detallan en la *Tabla 2*. La localización más frecuente fue la vena yugular derecha (66,9 %) y el tamaño 10 French, el más utilizado (51,2 %). La mediana de edad de los niños al momento de inserción del CVC fue de 8,86 años (RIC 3,61-

12,28) y del tiempo de permanencia de los CVC fue de 41 días (RIQ 21-89).

Las características de las bacteriemias asociadas a CVC se presentan en la *Tabla 3*. La incidencia de bacteriemia fue de 3,15 por 1000 días de catéter. La mediana de días desde la inserción del CVC hasta la infección fue de 27 días (RIC 12,5-48). El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Staphylococcus epidermidis* (51,5 %).

TABLA 2. Características de los 121 catéteres venosos centrales no tunelizados

Características	n	Porcentaje (%)
Localización		
Yugular derecha	81	66,9
Subclavia izquierda	15	12,4
Yugular izquierda	10	8,3
Femoral	8	6,6
Subclavia derecha	7	5,8
Tamaño		
8 French	34	28,1
10 French	62	51,2
11-12 French	25	20,7
Edad al momento de inserción (años)*	8,86	3,61-12,28
Permanencia (días)	41	21-89
Causas de retiro		
Disfunción	38	31,4
Infección	19	15,7
Otras	12	9,4

*Datos cuantitativos expresados como mediana e intervalo intercuartílico.

n: número.

TABLA 3. Características de las bacteriemias en catéteres venosos centrales no tunelizados

Características	n	Porcentaje (%)
Bacteriemia asociada a CVC	31	25,6
Tasa de bacteriemia por 1000 días de CVC	3,15	
Días desde la inserción hasta la infección*	27	(12,5-48)
Microorganismos aislados		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16	51,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	29
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	6,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	6,5
<i>Candida spp</i>	2	6,5
Antibióticos utilizados		
Vancomicina	23	74,2
Cefalotina	4	13
Ceftazidime	1	3,2
Anfotericina	1	3,2
Meropenem	1	3,2
Piperacilina tazobactam	1	3,2

*Datos cuantitativos expresados como mediana e intervalo intercuartílico.

CVC: catéter venoso central; n: número.

Los factores de riesgo asociados a la bacteriemia se resumen en la *Tabla 4*. El análisis de regresión logística mostró que solo fue significativo como factor de riesgo independiente para el desarrollo de la bacteriemia un episodio previo de similares características (OR: 2,84; IC95%: 1,01-7,96; $p = 0,04$) (*Tabla 5*).

DISCUSIÓN

A pesar de que la bacteriemia asociada a CVC sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes en hemodiálisis, es común en nuestro país el uso de catéteres no tunelizados para iniciar el tratamiento.^{1,3} En nuestro centro, la tasa de incidencia de bacteriemia fue de 3,15, inferior a otros informes (3,25-10,8 episodios cada 1000 días de uso).^{8,11,12}

En un estudio retrospectivo realizado por Sahli *et al.* (con una población mayoritariamente adulta), se observó una alta incidencia de bacteriemia (10,8) atribuida a un bajo cumplimiento de las medidas de higiene durante la inserción o el mantenimiento del CVC.⁸

Por su parte, Agrawal *et al.* explican que su mayor incidencia (7,4) se debe tanto a una inadecuada adherencia a los protocolos de cuidado por parte del personal como al uso de criterios de definición menos rigurosos de bacteriemia asociada a CVC propuestos por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos.¹² Estos criterios requieren que tanto los cultivos del catéter como los de sangre periférica sean positivos en el caso de comensales comunes como el *Staphylococcus coagulasa negativa*, mientras que, para otros organismos, se considera suficiente que al menos un cultivo de sangre sea positivo, ya sea en el catéter, en sangre periférica o en ambos.²¹

En nuestro centro, seguimos los criterios propuestos por la SADI y la inserción del CVC es realizada en quirófano con técnicas asépticas por personal entrenado, aplicando profilaxis antibiótica. Además, seguimos rigurosamente un protocolo de cuidado durante la conexión y desconexión del catéter, el cual incluye lavado de manos, desinfección meticulosa de la piel y

TABLA 4. Variables clínicas y de laboratorio de la población en estudio de acuerdo con la presencia o ausencia de bacteriemia asociada a catéteres venosos centrales no tunelizados

Variables	CVC con infección (n = 31)	CVC sin infección (n = 90)	P-valor
Antibiótico sistémico previo	12 (38,7 %)	34 (37,7 %)	0,92
Anemia	25 (80 %)	69 (76,7 %)	0,64
Inmunosupresión	7 (22,5 %)	27 (30 %)	0,42
Localización femoral	2 (6,5 %)	6 (6,7 %)	0,99
Bacteriemia de CVC previa	10 (32,2 %)	11 (12,2 %)	0,01
Portación nasal de <i>Staphylococcus aureus</i>	6 (19,3 %)	22 (13,3 %)	0,48
Edad al momento de inserción* (años)	6,63 (1,88-9,44)	8,89 (4,97-13,17)	0,06
Tiempo de permanencia* (días)	34 (16-58)	44 (21-111)	0,11
Nivel de albúmina sérica* (g/dl)	3,6 (3,2-3,9)	3,5 (2,8-4)	0,47
Número de usos por semana*	4 (3-6)	3 (3-4)	0,01

*Datos cuantitativos expresados como mediana e intervalo intercuartílico.

CVC: catéter venoso central; n: número.

TABLA 5. Predictores de bacteriemia asociada a catéteres venosos centrales no tunelizado en niños en hemodiálisis. Análisis multivariado

Variables	P-valor	Odds ratio	IC95%
Tiempo de permanencia del CVC	0,32	0,99	0,99-1
Edad al momento de la inserción del CVC	0,53	0,96	0,85-1,07
Números de usos por semana	0,22	1,26	0,86-1,82
Bacteriemia de CVC previa	0,04	2,84	1,01-7,96

CVC: catéter venoso central; IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

uso obligatorio de máscara, botas, camisolín y guantes estériles. En caso de secreción en el sitio de inserción, aplicamos amuchina al 10 % y realizamos cura oclusiva.

Por lo tanto, podríamos sostener que la variabilidad en las incidencias de infección se debe al uso de diferentes criterios para definir bacteriemia asociada a CVC y al grado de adherencia a las técnicas asépticas durante la inserción, el cuidado y la manipulación de los catéteres, las cuales han demostrado ser eficaces en la prevención de infecciones.^{8,12,22}

La patogénesis de la bacteriemia asociada a CVC en hemodiálisis es similar a la de otros tipos de catéteres. El mecanismo más común es la colonización de la porción intracutánea e intravascular del catéter por microorganismos de la piel del paciente y, ocasionalmente, de las manos del personal que lo manipula.²³ Nuestra investigación ha demostrado que *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* son los más comunes en pacientes con bacteriemia asociada a CVC, lo que respalda los resultados de otros estudios.^{8,14-16,23-25}

Nuestro estudio muestra que la infección previa de CVC es un predictor independiente para el desarrollo de bacteriemia asociada a CVC en niños en hemodiálisis. Investigaciones previas, como la realizada por Weldetensae *et al.* en una población con CVC, donde el 93,9 % no estaba tunelizado y que incluía un número reducido de niños, han demostrado que este antecedente incrementa 12 veces la probabilidad de desarrollar una infección posterior.¹¹ Este factor de riesgo también ha sido observado en otros estudios con muestras de menor tamaño y en población mayormente adulta.^{13,16} La asociación puede explicarse por el desarrollo de biofilmes en los CVC, que impiden la eliminación de bacterias patógenas mediante el uso de antibióticos.^{13,14,23} En nuestro centro, es una práctica habitual realizar antibioterapia sistémica sin retirar rutinariamente el catéter en caso de confirmarse la infección, debido a las dificultades que implica la colocación de nuevos catéteres en pacientes pediátricos.

La mayoría de los estudios retrospectivos realizados en población mayoritariamente adulta enfatizan que el tiempo de permanencia prolongado del CVC es el principal factor contribuyente al desarrollo de bacteriemia asociada a catéter.^{8,11,15,24} Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos esta asociación. Este hallazgo podría estar relacionado con el hecho de que en nuestro centro no se

utiliza el CVC fuera de las sesiones de diálisis para infundir medicamentos intravenosos y/o transfusiones sanguíneas, como se ha reportado en otros estudios.²⁴ Además, como mencionamos anteriormente, la prolongación de su uso se debe a la práctica habitual de no retirar rutinariamente los CVC infectados y a la dificultad técnica para confeccionar un acceso definitivo como la FAV en niños que no disponen de un árbol vascular adecuado.

Nuestro estudio, al igual que otros, no mostró una asociación estadísticamente significativa entre el nivel sérico de albúmina y el desarrollo de bacteriemia asociada a CVC.^{11,12} En cambio, estudios realizados en población adulta han confirmado dicha asociación.^{15,16,24} La hipoalbuminemia se considera un marcador indirecto del estado nutricional, lo cual puede predisponer al desarrollo de infecciones.²⁴ Sin embargo, también es un parámetro bioquímico que disminuye en situaciones de infección sistémica o inflamación.²⁴ Por lo tanto, resulta difícil determinar una relación causa-efecto entre la albúmina sérica y la bacteriemia asociada a CVC. Uno de los factores que dificulta una interpretación precisa de este parámetro podría ser el momento en que se tomaron las muestras en pacientes en hemodiálisis con infección.²⁴

Además, al igual que la mayoría de los estudios, no se pudo demostrar que el sitio de inserción femoral tenga mayor riesgo de bacteriemia que los sitios subclavia y yugular.^{16,24-26} Debido al bajo número de catéteres femorales incluidos en este estudio, no fue posible realizar comparaciones confiables entre los diferentes sitios de inserción. Tampoco encontramos asociación estadísticamente significativa entre anemia, inmunosupresión, frecuencia de uso y portación nasal de *Staphylococcus aureus* con el desarrollo de bacteriemia asociada a CVC.

Este estudio es el primero en nuestro país en esta población y establece un precedente para futuros trabajos. Sin embargo, existen algunas limitaciones. La incidencia informada podría estar sesgada al haberse obtenido los datos de una cohorte retrospectiva. No se hizo distinción entre casos tratados con o sin retirada del catéter. La infección en el sitio de salida del catéter, la cual en sí misma representa un factor de riesgo para bacteriemia asociada a CVC, no fue evaluada.²⁷ Además, diferentes criterios para definir bacteriemia pueden afectar las discrepancias en los resultados.


CONCLUSIONES

El uso de un CVC transitorio en hemodiálisis crónica se asoció con baja incidencia de bacteriemia (3,15 por 1000 días de catéter) a pesar de ser utilizado en forma inusualmente prolongada. Los gérmenes grampositivos fueron los agentes más frecuentes. La infección previa del CVC aumentó en forma independiente casi 3 veces el riesgo de bacteriemia asociada a CVC en niños en hemodiálisis. ■

REFERENCIAS

- Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(4 Suppl 1):A7-8.
- ESPN/ERA Registry Annual Report 2019. [Consulta: 23 de julio de 2023]. Disponible en: <http://www.espn-reg.org/>
- Marinovich S, Bisigniano L, Hansen Krogh D, Celia E, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica 2019 - Informe 2020. Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Buenos Aires, 2020. [Consulta: 9 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.cadradialisis.org.ar/descargas/registro/Registro_Argentino_de_Dialisis_Cronica_2019.pdf
- Clinical practice recommendation 8: vascular access in pediatric patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;48 Suppl 1:S274-6.
- Vascular Access 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48 Suppl 1:S176-247.
- Alonso Melgar A, Ortega López P. Hemodiálisis Pediátrica. En Lorenzo V, López Gómez JM (eds). *Nefrología al día*. Santander: Senefro. [Consulta: 2 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/212>
- Arribas Cobo P. Prevalencia de bacteriemias relacionadas con el catéter de hemodiálisis en una unidad hospitalaria. *Enferm Nefrol.* 2013;16(4):229-34.
- Sahli F, Feidjel R, Laalaoui R. Hemodialysis catheter-related infection: rates, risk factors and pathogens. *J Infect Public Health.* 2017;10(4):403-8.
- Almenara-Tejederas M, Rodríguez-Pérez MA, Moyano-Franco MJ, de Cueto-López M, et al. Tunneled catheter-related bacteremia in hemodialysis patients: incidence, risk factors and outcomes. A 14-year observational study. *J Nephrol.* 2023;36(1):203-12.
- Shahar S, Mustafar R, Kamaruzaman L, Periyasamy P, et al. Catheter-Related Bloodstream Infections and Catheter Colonization among Haemodialysis Patients: Prevalence, Risk Factors, and Outcomes. *Int J Nephrol.* 2021;2021:5562690.
- Weldetensae MK, Weledegebriel MG, Nigusse AT, Berhe E, Gebrearegay H. Catheter-Related Blood Stream Infections and Associated Factors Among Hemodialysis Patients in a Tertiary Care Hospital. *Infect Drug Resist.* 2023;16:3145-56.
- Agrawal V, Valson AT, Mohapatra A, David VG, et al. Fast and furious: a retrospective study of catheter-associated bloodstream infections with internal jugular nontunneled hemodialysis catheters at a tropical center. *Clin Kidney J.* 2019;12(5):737-44.
- Nanyunja D, Chothia MY, Opio KC, Ocamá P, et al. Incidence, microbiological aspects and associated risk factors of catheter-related bloodstream infections in adults on chronic haemodialysis at a tertiary hospital in Uganda. *IJID Reg.* 2022;5:72-8.
- Mohamud Hussein A, Kizilay M, Ali Nur Adam A, Farah Yusuf Mohamud M, et al. Pattern and Sensitivity of Bacterial Colonization on the Tip of Non-Tunneled Temporary Hemodialysis Catheters: Results of a Tertiary Hospital in Somalia. *Int J Gen Med.* 2022;15:6775-81.
- Demirci R, Sahtiyancı B, Bakan A, Akyuz O. The predictors of catheter-related bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis: A single center experience. *J Vasc Access.* 2023;24(1):76-81.
- Nabi Z, Anwar S, Barhamein M, Al Mukdad H, El Nassri A. Catheter related infection in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(6):1091-5.
- Di Pinto D, Diaz Moreno A, Chaparro A. Terapia de reemplazo renal. En Monteverde M, Martinito R (coord.). *El niño con trastornos renales y de las vías urinarias*. Series de Pediatría Garrahan. Buenos Aires: Panamericana; 2019:79-122.
- Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones intersociedades para la colocación, cuidados, diagnóstico de infección y manejo de catéteres intravasculares en adultos y niños. 2008. [Consulta: 15 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/34-recomendaciones-intersociedades-para-el-manejo-de-infecciones-asociadas-al-cuidado-de-la-salud-sadi-sati-adecci>
- National Institute for Health and Care Excellence. *Chronic kidney disease: managing anaemia*. London, 2015. [Consulta: 10 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG8/evidence>
- Espiaua M, Pujol M, Campins-Martí M, Planes AM, et al. Incidencia de bacteriemia asociada a catéter venoso central en una unidad de cuidados intensivos. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(3):188-93.
- Centers for Disease Control. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection). USA, 2023. [Consulta: 15 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf
- Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2725-32.
- Masoodi I, Alharth, FR, Irshad S, Mastan AR, et al. Hemodialysis catheter-related infections: results of a tertiary care center study in Saudi Arabia. *Int J Med Sci Public Health.* 2019; 8(4):319-25.
- Sedhain A, Sapkota A, Mahotra NB. Hemodialysis Catheter-Related Infection in a Teaching Hospital of Central Nepal. *JIOM Nepal.* 2019;41(2):11-6.
- Phillips J, Chan DT, Chakera A, Swaminathan R, et al. Haemodialysis vascular catheter-related blood stream infection: Organism types and clinical outcomes. *Nephrology (Carlton).* 2023;28(4):249-53.
- Parienti JJ, Thirion M, Mégarbane B, Souweine B, et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(20):2413-22.
- Oliver MJ, Callery SM, Thorpe KE, Schwab SJ, Churchill DN. Risk of bacteremia from temporary hemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney Int.* 2000;58(6):2543-5.

Bacteremia associated with non-tunneled central venous catheters in children undergoing chronic hemodialysis

Diana Di Pinto^a , Marta Adragna^a, Jorge Mamani^a, Laura Mendoza^a, Gabriel Maita^a, Silvia Rodríguez^a, Marcela Álvarez^a, Rudy Bustamante^a, Pablo D'Alessandro^b, Laura López^a

ABSTRACT

Introduction. Central venous catheter (CVC)-related infection is the main complication observed in patients undergoing hemodialysis with this type of venous access.

Objective. To estimate the incidence of non-tunneled CVC-related bacteremia, analyze the frequency of causative agents, and explore associated risk factors in children undergoing hemodialysis.

Population and methods. Retrospective study in children receiving hemodialysis via a non-tunneled CVC between June 1st, 2015 and June 30th, 2019. A logistic regression was carried out to assess risk factors that were predictors of CVC-related bacteremia. Independent risk factors were described as odds ratios with their corresponding 95% confidence interval (CI). A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. A total of 121 non-tunneled CVCs were included in this study. The incidence of bacteremia was 3.15 per 1000 catheter-days. The most commonly isolated microorganism was *Staphylococcus epidermidis* (16 cases, 51.5%). Prior catheter infection was the only independent risk factor for the development of bacteremia associated with non-tunneled CVC (OR: 2.84, 95% CI: 1.01–7.96, $p = 0.04$).

Conclusions. Prolonged use of non-tunneled CVCs for chronic hemodialysis was associated with a low incidence of bacteremia. Gram-positive microorganisms prevailed among causative agents. A prior CVC infection almost trebled the risk for CVC-related bacteremia in our pediatric population receiving hemodialysis.

Keywords: catheter-related infections; hemodialysis; risk factors; central venous catheterization.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10259>

To cite: Di Pinto D, Adragna M, Mamani J, Mendoza L, et al. Bacteremia associated with non-tunneled central venous catheters in children undergoing chronic hemodialysis. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310259.

^a Department of Nephrology, Dialysis, and Kidney Transplant; ^b Department of General Surgery; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Diana Di Pinto: dianadipinto@yahoo.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 10-27-2023

Accepted: 1-6-2024



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

Hemodialysis is an alternative for the treatment of end-stage renal disease (ESRD) in pediatrics.^{1,2} In Argentina, 61% of children younger than 19 years receive dialysis, a percentage that increases to 78.5% as of 10 years old.³ The North American and European guidelines propose a native arteriovenous fistula (AVF) as the first-line alternative for vascular access in cases of prolonged hemodialysis.^{4,5} A tunneled central venous catheter (CVC) is used to perform chronic hemodialysis in young children who cannot access peritoneal dialysis and in whom an AVF is technically difficult or in patients with multiple AVF failures whose vessels are not adequate.⁶ A non-tunneled CVC (temporary) is preferred in emergencies (chronic kidney disease until the insertion of a definite vascular access) or in acute conditions (hemolytic uremic syndrome or tumor lysis syndrome).⁷ A tunneled CVC is also used when the dialysis modality has to be changed, to perform plasmapheresis, or in the preparation for kidney transplant.⁷ However, in daily clinical practice, more than 90% of children in the USA and Spain start dialysis using a CVC.^{1,6} According to data from the United States Renal Data System, a CVC is still the prevailing access used in children undergoing hemodialysis (59.2% in children older than 12 years and more than 90% in younger children).¹ As per the Argentine Registry of Chronic Dialysis 2019, 73% of the population with ESRD, both adults and children, start hemodialysis using a temporary CVC.³ According to the same registry, in the pediatric population, the prevalence of children undergoing hemodialysis who had a transient CVC in the 2017–2019 period was 13.6% in children older than 10 years and 25.3% in those younger than 10 years.³

The main complication associated to CVC use is infection,⁸ which is also the second leading cause of mortality in children receiving hemodialysis, after cardiovascular disease.^{1,2} According to the different series, the incidence of bacteremia associated with non-tunneled CVCs is 3.25–10.8 events per 1000 catheter-days, while that of tunneled CVCs is 0.55–5.5.^{8–14} The most common microorganisms are *Staphylococcus aureus* or *epidermidis*.^{8–14} Among adults, the risk factors for infection include a prolonged CVC dwell time, decrease in hemoglobin and albumin serum levels, prior catheter-related bacteremia, diabetes, iron overload, nasal colonization with *Staphylococcus aureus*, malnutrition, and advanced age.^{8,11,13,15,16}

Until 2019, in our department, hemodialysis was the initial dialysis modality in 82% of children with ESRD and was the continued therapy in 45%.¹⁷ A temporary CVC was the initial access in 80% of patients because tunneled catheter insertion was not a routine practice.¹⁷ Although most patients then had a native AVF or vascular prosthesis placed, 30% continued with their temporary CVC, exceeding the recommended dwell time of 3 weeks.^{5,17}

To date, there are no data published regarding hemodialysis catheter-related bacteremia in the pediatric population in Argentina. Therefore, we carried out this retrospective study to estimate the incidence of bacteremia associated with non-tunneled CVCs and the frequency of causative agents, as well as to explore associated risk factors in pediatric patients undergoing chronic hemodialysis at Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan between June 2015 and June 2019.

POPULATION AND METHODS

Observational, descriptive, and retrospective study conducted in the Department of Hemodialysis of our hospital between June 1st, 2015 and June 30th, 2019. The inclusion criteria were patients younger than 18 years who received chronic hemodialysis via a non-tunneled CVC placed in our hospital. Children with a CVC for less than 7 days, positive cultures that did not meet the bacteriological definition of catheter-related bacteremia, antibiotic therapy started before culture sample collection, and children who received dialysis at a different site and attended our department occasionally for the assessment before receiving a kidney transplant were excluded.

The following variables were assessed:

- Categorical variables: sex, causes of ESRD, age at hemodialysis initiation, catheter size and location, causes for CVC removal, presence of CVC-related bacteremia, causative microorganisms, antibiotics used to treat infection, systemic antibiotic use prior to infection, anemia, immunosuppressors, history of CVC-related bacteremia in the past month, nasal carriage of *Staphylococcus aureus*.
- Quantitative variables: CVC dwell time, time from CVC insertion until infection, age at the time of CVC insertion, CVC uses per week, serum albumin levels.

Operational definitions

1. Catheter dwell time: period in days from CVC insertion to removal, or change of dialysis center, or completion of the study, or death.
2. Catheter-related bacteremia: occurrence of fever during the dialysis session in a patient with a non-tunneled CVC and no evidence of other infection and with culture confirmation that meets the requirements established by the Argentine Society of Infectious Diseases (Sociedad Argentina de Infectología, SADI).¹⁸ The definite diagnosis of catheter-related bacteremia requires a positive peripheral vein blood culture and catheter tip culture, or arterial and/or venous catheter lumen culture with a differential count 5–10 times greater than the peripheral blood culture.¹⁸
3. Anemia: hemoglobin level below 10 g/dL in children younger than 2 years or below 11 g/dL in older children.¹⁹

Data were collected from patients' electronic medical records and from our department's database.

Statistical analysis

The incidence of bacteremia associated with non-tunneled CVCs was estimated based on the ratio between the number of catheter-related infections and the overall sum of days of factor exposure multiplied by 1000.^{9,20}

Qualitative variables were summarized using frequencies (n) and percentages (%) and quantitative variables, using median (interquartile range [IQR]) when exhibiting asymmetrical distribution (Kolmogorov-Smirnov test). Fisher's exact test or the χ^2 test were used to compare the categorical variables between the groups

of children with and without infection, whereas quantitative variables were compared using the Mann-Whitney U test.

A logistic regression was carried out to assess risk factors that were predictors of CVC-related bacteremia. Any variable that reached a 20% significance level in the univariate analysis was included in the multivariate analysis.

Independent risk factors were described as odds ratios with their corresponding 95% confidence interval (CI). A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. The Rstudio® software, version 4.1.1, was used.

This study was approved by the Review and Research Ethics Committee of Hospital Garrahan.

RESULTS

The results of 121 non-tunneled CVCs inserted in 50 patients for a dwell time of 9836 days were analyzed. During the study period, the only reason for exclusion was a use time of less than 7 days (21 CVCs). The characteristics of the population are summarized in *Table 1*.

The main causes of ESRD were glomerulopathies (30%) and congenital anomalies of the kidney and urinary tract (28%). Of the 50 patients, 27 were girls (54%). The age at hemodialysis initiation was younger than 6 years in 17 children (34%), between 6 and 12 years in 18 children (36%), and older than 12 years in 15 children (30%).

The characteristics of non-tunneled CVCs are detailed in *Table 2*. The most common CVC location was the right jugular vein (66.9%) and the most frequently used catheter size was 10 French (51.2%). The median age of children at the time of CVC insertion was 8.86 years (IQR: 3.61–12.28)

TABLE 1. Sociodemographic characteristics of the study population (n = 50)

Characteristics	n	Percentage (%)
Girls	27	54
Cause of end-stage chronic kidney disease		
Glomerulopathies	15	30
Kidney and urinary tract anomalies	14	28
Neurogenic bladder	10	20
Wilms tumor	4	8
Atypical HUS	2	4
Other	5	10
Age at hemodialysis initiation		
< 6 years	17	34
6–12 years	18	36
> 12 years	15	30

n: number; HUS: hemolytic uremic syndrome.

and the CVC dwell time was 41 days (IQR: 21–89).

The characteristics of CVC-related bacteremias are shown in *Table 3*. The incidence of bacteremia was 3.15 per 1000 catheter-days. The median days since CVC insertion to infection was 27 days (IQR: 12.5–48). The most commonly isolated microorganism was *Staphylococcus epidermidis* (51.5%).

The risk factors associated with bacteremia are summarized in *Table 4*. The logistic regression

analysis showed that a prior similar episode was the only independent significant risk factor for the development of bacteremia (OR: 2.84, 95% CI: 1.01–7.96, $p = 0.04$) (*Table 5*).

DISCUSSION

Although CVC-related bacteremia is still one of the leading causes of morbidity and mortality among patients undergoing hemodialysis, in Argentina, the use of non-tunneled CVC is

TABLE 2. Characteristics of the 121 non-tunneled central venous catheters

Characteristics	n	Percentage (%)
Location		
Right jugular	81	66.9
Left subclavian	15	12.4
Left jugular	10	8.3
Femoral	8	6.6
Right subclavian	7	5.8
Size		
8 French	34	28.1
10 French	62	51.2
11–12 French	25	20.7
Age at the time of insertion (years)*	8.86	3.61–12.28
Dwell time (days)	41	21–89
Reason for removal		
Dysfunction	38	31.4
Infection	19	15.7
Other	12	9.4

*Quantitative data were expressed as median and interquartile range.

n: number.

TABLE 3. Characteristics of bacteremia cases associated with non-tunneled central venous catheters

Characteristics	n	Percentage (%)
CVC-related bacteremia	31	25.6
Rate of bacteremia per 1000 CVC-days	3.15	
Days since insertion until infection*	27	(12.5–48)
Isolated microorganisms		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16	51.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	29
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	6.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	6.5
<i>Candida spp</i>	2	6.5
Antibiotics		
Vancomycin	23	74.2
Cefalotin	4	13
Ceftazidime	1	3.2
Amphotericin	1	3.2
Meropenem	1	3.2
Piperacillin/tazobactam	1	3.2

*Quantitative data were expressed as median and interquartile range.

CVC: central venous catheter; n: number.

common at the time of treatment initiation.^{1,3} In our site, the incidence rate of bacteremia was 3.15, lower than what has been reported in other studies (3.25–10.8 events per 1000 catheter-days).^{8,11,12}

In a retrospective study conducted by Sahli et al. (in a mostly adult population), the incidence of bacteremia was high (10.8) and attributed to a lower adherence to hygiene standards during CVC insertion or maintenance.⁸

On their side, Agrawal et al. explained that the highest incidence (7.4) is due to both a poor adherence to care protocols by staff and the use of less strict criteria for the definition of CVC-related bacteremia proposed by the United States Centers for Disease Control and Prevention.¹² These criteria require that both catheter and peripheral blood cultures be positive for common commensal microorganisms, such as coagulase-negative *Staphylococcus*, whereas for other microorganisms, the criteria require at least a positive blood culture, whether catheter or peripheral blood.²¹

In our hospital, we follow the criteria proposed

by the SADI; so CVCs are inserted in the operating room by trained staff, using an aseptic technique and following antibiotic prophylaxis. We also strictly follow a care protocol during catheter connection and disconnection, including hand washing, careful skin disinfection, and mandatory use of mask, boots, gown, and sterile gloves. In case of discharge from the insertion site, Amuchina® 10% is applied and an occlusive dressing is used.

Therefore, we could argue that the variability in the incidence of infection is due to the use of different criteria for defining CVC-related bacteremia and the extent of adherence to aseptic techniques during catheter insertion, care, and handling, which have been shown to be effective in preventing infections.^{8,12,22}

The pathogenesis of CVC-related bacteremia in patients undergoing hemodialysis is similar to that of other types of catheters. The most common mechanism is colonization of the intracutaneous and intravascular portion of the catheter by microorganisms from the patient's skin and, occasionally, from the hands of the staff handling the catheter.²³ According

TABLE 4. Clinical and laboratory variables of the study population based on the presence or absence of bacteremia associated with non-tunneled central venous catheters

Variables	CVC with infection (n = 31)	CVC without infection (n = 90)	P-value
Prior systemic antibiotic	12 (38.7%)	34 (37.7 %)	0.92
Anemia	25 (80 %)	69 (76.7 %)	0.64
Immunosuppression	7 (22.5 %)	27 (30 %)	0.42
Femoral location	2 (6.5 %)	6 (6.7 %)	0.99
Prior CVC-related bacteremia	10 (32.2 %)	11 (12.2 %)	0.01
Nasal carriage of <i>Staphylococcus aureus</i>	6 (19.3 %)	22 (13.3 %)	0.48
Age at the time of insertion* (years)	6.63 (1.88–9.44)	8.89 (4.97-13.17)	0.06
Dwell time* (days)	34 (16-58)	44 (21-111)	0.11
Serum albumin level* (g/dL)	3.6 (3.2-3.9)	3.5 (2.8-4)	0.47
Uses per week*	4 (3-6)	3 (3-4)	0.01

*Quantitative data were expressed as median and interquartile range.

CVC: central venous catheter; n: number.

TABLE 5. Predictors of bacteremia associated with non-tunneled central venous catheters in children undergoing hemodialysis. Multivariate analysis

Variables	P-value	Odds ratio	95% CI
CVC dwell time	0.32	0.99	0.99-1
Age at the time of CVC insertion	0.53	0.96	0.85-1.07
Uses per week	0.22	1.26	0.86-1.82
Prior CVC-related bacteremia	0.04	2.84	1.01-7.96

CVC: central venous catheter; CI: confidence interval.

to our study, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* are the most common microorganisms in patients with CVC-related bacteremia, supported by the results of other studies.^{8,14–16,23–25}

Our study shows that a prior CVC infection is an independent predictor for the development of CVC-related bacteremia in children undergoing hemodialysis. Previous studies, as the one carried out by Weldetensae et al. in a population with CVC, where 93.9% had a non-tunneled catheter, demonstrated that a prior infection increased 12 times the probability of developing a subsequent infection.¹¹ This risk factor has also been observed in other studies with smaller sample sizes and in a mostly adult population.^{13,16} Such association may be explained by the development of biofilms in CVCs, which prevent the elimination of pathogenic bacteria through the use of antibiotics.^{13,14,23} In our hospital, administering systemic antibiotic therapy without routinely removing the catheter in case of confirmed infection is a common practice due to the difficulties involved in the insertion of new catheters in pediatric patients.

Most retrospective studies conducted in a mostly adult population emphasize that prolonged CVC dwell time is the main contributor to the development of catheter-related bacteremia.^{8,11,15,24} However, our study did not find such association. This finding may be related to the fact that, in our hospital, CVCs are not used outside dialysis sessions to infuse intravenous drugs and/or blood transfusions, as has been reported in other studies.²⁴ Furthermore, as mentioned above, prolonged catheter use is due to the common practice of not routinely removing infected CVCs and to the technical difficulty in placing a definitive access, such as an AVF, in children who do not have an adequate vascular tree.

Our study, like others, did not show a statistically significant association between serum albumin levels and the development of CVC-related bacteremia.^{11,12} In addition, studies carried out in the adult population have confirmed this association.^{15,16,24} Hypoalbuminemia is considered an indirect marker of nutritional status, which may predispose to the development of infections.²⁴ However, it is also a biochemical parameter that decreases in situations of systemic infection or inflammation.²⁴ Therefore, it is difficult to establish a cause-effect relationship between serum albumin levels and CVC-related bacteremia.

One of the factors that hinders an accurate interpretation of this parameter may be the time at which the samples were collected in patients undergoing hemodialysis who develop an infection.²⁴

In addition, like most studies, it was not possible to demonstrate that femoral insertion has a higher risk for bacteremia than insertion in the subclavian and jugular sites.^{16,24–26} Due to the low number of femoral catheters included in this study, it was not possible to make reliable comparisons among different insertion sites. We also could not find a statistically significant association among anemia, immunosuppression, frequency of use, and nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the development of CVC-related bacteremia.

This is the first study in our country conducted in this population and sets a precedent for future studies. However, there are some limitations. The reported incidence may be biased, as the data were collected from a retrospective cohort. No distinction was made between cases treated with or without catheter removal. Infection at the catheter exit site, which in itself represents a risk factor for CVC-related bacteremia, was not assessed.²⁷ In addition, different criteria for defining bacteremia may affect discrepancies in results.

CONCLUSIONS

The use of a temporary CVC for chronic hemodialysis was associated with a low incidence of bacteremia (3.15 per 1000 catheter-days), even when used for an unusually prolonged period. Gram-positive microorganisms were the most common agents. A prior CVC infection almost trebled, in an independent manner, the risk for CVC-related bacteremia in children undergoing hemodialysis. ■

REFERENCES

- Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(4 Suppl 1):A7-8.
- ESPN/ERA Registry Annual Report 2019. [Accessed on: July 23rd, 2023]. Available at: <http://www.espn-reg.org/>
- Marinovich S, Bisignano L, Hansen Krogh D, Celia E, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica 2019 – Informe 2020. Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Buenos Aires, 2020. [Accessed on: May 9th, 2023]. Available at: https://www.cadradialisis.org.ar/descargas/registro/Registro_Argentino_de_Dialisis_Cronica_2019.pdf
- Clinical practice recommendation 8: vascular access in pediatric patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;48 Suppl 1:S274-6.

5. Vascular Access 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48 Suppl 1:S176-247.
6. Alonso Melgar A, Ortega López P. Hemodiálisis Pediátrica. In Lorenzo V, López Gómez JM (eds). *Nefrología al día*. Santander: Senefro. [Accessed on: July 2nd, 2023]. Available at: <https://www.nefrologiaaldia.org/212>
7. Arribas Cobo P. Prevalencia de bacteriemias relacionadas con el catéter de hemodiálisis en una unidad hospitalaria. *Enferm Nefrol.* 2013;16(4):229-34.
8. Sahli F, Feidjel R, Laalaoui R. Hemodialysis catheter-related infection: rates, risk factors and pathogens. *J Infect Public Health.* 2017;10(4):403-8.
9. Almenara-Tejederas M, Rodríguez-Pérez MA, Moyano-Franco MJ, de Cueto-López M, et al. Tunneled catheter-related bacteremia in hemodialysis patients: incidence, risk factors and outcomes. A 14-year observational study. *J Nephrol.* 2023;36(1):203-12.
10. Shahar S, Mustafar R, Kamaruzaman L, Periyasamy P, et al. Catheter-Related Bloodstream Infections and Catheter Colonization among Haemodialysis Patients: Prevalence, Risk Factors, and Outcomes. *Int J Nephrol.* 2021;2021:5562690.
11. Weldetensae MK, Weledegebriel MG, Nigusse AT, Berhe E, Gebrearegay H. Catheter-Related Blood Stream Infections and Associated Factors Among Hemodialysis Patients in a Tertiary Care Hospital. *Infect Drug Resist.* 2023;16:3145-56.
12. Agrawal V, Valson AT, Mohapatra A, David VG, et al. Fast and furious: a retrospective study of catheter-associated bloodstream infections with internal jugular nontunneled hemodialysis catheters at a tropical center. *Clin Kidney J.* 2019;12(5):737-44.
13. Nanyunja D, Chothia MY, Opio KC, Ocamo P, et al. Incidence, microbiological aspects and associated risk factors of catheter-related bloodstream infections in adults on chronic haemodialysis at a tertiary hospital in Uganda. *IJID Reg.* 2022;5:72-8.
14. Mohamud Hussein A, Kizilay M, Ali Nur Adam A, Farah Yusuf Mohamud M, et al. Pattern and Sensitivity of Bacterial Colonization on the Tip of Non-Tunneled Temporary Hemodialysis Catheters: Results of a Tertiary Hospital in Somalia. *Int J Gen Med.* 2022;15:6775-81.
15. Demirci R, Sahtiyanci B, Bakan A, Akyuz O. The predictors of catheter-related bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis: A single center experience. *J Vasc Access.* 2023;24(1):76-81.
16. Nabi Z, Anwar S, Barhamein M, Al Mukdad H, El Nassri A. Catheter related infection in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(6):1091-5.
17. Di Pinto D, Diaz Moreno A, Chaparro A. Terapia de reemplazo renal. In Monteverde M, Martinito R (coord.). *El niño con trastornos renales y de las vías urinarias. Series de Pediatría Garrahan*. Buenos Aires: Panamericana; 2019:79-122.
18. Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones intersociedades para la colocación, cuidados, diagnóstico de infección y manejo de catéteres intravasculares en adultos y niños. 2008. [Accessed on: May 15th, 2023]. Available at: <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/34-recomendaciones-intersociedades-para-el-manejo-de-infecciones-asociadas-al-cuidado-de-la-salud-sadi-sati-adecei>
19. National Institute for Health and Care Excellence. *Chronic kidney disease: managing anaemia*. London, 2015. [Accessed on: May 10th, 2023]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG8/evidence>
20. Espiaua M, Pujol M, Campins-Martí M, Planes AM, et al. Incidencia de bacteriemia asociada a catéter venoso central en una unidad de cuidados intensivos. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(3):188-93.
21. Centers for Disease Control. *Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection)*. USA, 2023. [Accessed on: May 15th, 2023]. Available at: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf
22. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2725-32.
23. Masoodi I, Alharth, FR, Irshad S, Mastan AR, et al. Hemodialysis catheter-related infections: results of a tertiary care center study in Saudi Arabia. *Int J Med Sci Public Health.* 2019; 8(4):319-25.
24. Sedhain A, Sapkota A, Mahotra NB. Hemodialysis Catheter-Related Infection in a Teaching Hospital of Central Nepal. *JIOM Nepal.* 2019;41(2):11-6.
25. Phillips J, Chan DT, Chakera A, Swaminathan R, et al. Haemodialysis vascular catheter-related blood stream infection: Organism types and clinical outcomes. *Nephrology (Carlton).* 2023;28(4):249-53.
26. Parienti JJ, Thirion M, Mégarbane B, Souweine B, et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(20):2413-22.
27. Oliver MJ, Callery SM, Thorpe KE, Schwab SJ, Churchill DN. Risk of bacteremia from temporary hemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney Int.* 2000;58(6):2543-5.

Adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria durante la pandemia por COVID-19: cambios en vínculos sociales y modalidades de atención

María E. López^a, Alfredo Eymann^a, María S. Dawson^b, Martina Heller^c, María B. Saad^c, Natalia Granados^d, Alicia Cibeira^b, Marcela Paz^c

RESUMEN

Introducción. La pandemia por COVID-19 ha tenido un impacto profundo en la salud de la población joven de todo el mundo y especialmente en personas con trastornos de la conducta alimentaria (TCA) por situaciones de estrés, ansiedad y cambios en el acceso a la atención médica.

Objetivo. Explorar las percepciones de adolescentes sobre los cambios en sus vínculos sociales y modalidades de atención en pacientes con TCA.

Población y métodos. Se realizó un estudio cualitativo a través de entrevistas en profundidad a adolescentes con TCA en un hospital universitario durante la pandemia por COVID-19.

Resultados. Se entrevistó a 15 adolescentes; el 93 % fueron mujeres y la mediana de edad fue 18 años. El 86,6 % tuvo anorexia nerviosa. Los aspectos negativos percibidos más importantes fueron los malestares en la convivencia familiar (80 %) y la disconformidad con los contenidos de las redes sociales sobre la imagen corporal y dietas (73 %). Los aspectos percibidos positivos fueron la ayuda de los pares (66 %) y mejoras en relación con la alimentación (66 %). El principal cambio identificado en comparación con el tratamiento recibido previo a la pandemia por COVID-19 fue el seguimiento virtual por salud mental (73 %).

Conclusión. La población adolescente con TCA durante el ASPO manifestó malestar en la convivencia familiar y disconformidad en los contenidos en redes sociales sobre imagen corporal y dietas. Aunque resaltaron como aspectos positivos la ayuda de los pares y mejoras en su alimentación.

Palabras clave: adolescente; pandemias; COVID-19; tratamiento; trastornos de la conducta alimentaria.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10275>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10275.eng>

Cómo citar: López ME, Eymann A, Dawson MS, Heller M, et al. Adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria durante la pandemia por COVID-19: cambios en vínculos sociales y modalidades de atención. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310275.

^a Servicio de Clínica Pediátrica; ^b Servicio de Salud Mental Pediátrica; ^c Sección Adolescencia, Servicio de Clínica Pediátrica; ^d Sección Nutrición Pediátrica, Servicio de Clínica Pediátrica; Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María E. López: lopezemilia227@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-11-2023

Aceptado: 9-1-2024



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

Desde marzo de 2020, se implementó el aislamiento social preventivo y obligatorio (ASPO) debido a los primeros casos de COVID-19.¹ Esto generó cambios en las rutinas de los adolescentes, como convivencia familiar permanente, modificaciones en los hábitos alimentarios, relaciones sociales sostenidas en la virtualidad y educación en línea, que impactaron profundamente en la población joven.² Las personas con enfermedades psiquiátricas preexistentes fueron especialmente vulnerables a las consecuencias del COVID-19;³ además, pacientes con TCA presentan un riesgo particular, ya que el estrés y la ansiedad pueden provocar empeoramiento de las conductas desordenadas de alimentación y conducir a comportamientos poco saludables.⁴ Los TCA son enfermedades complejas que afectan principalmente a mujeres jóvenes y la pandemia pudo empeorar los síntomas y provocar efectos perjudiciales para la salud.⁵

Se han realizado investigaciones sobre la relación entre los TCA y la pandemia por COVID-19. Una cohorte de 73 pacientes evidenció que el 92 % continuaron la atención durante la pandemia, sin embargo, el 47 % interrumpió alguno de sus tratamientos.⁶ Otro estudio observó que el 80 % de jóvenes con TCA percibieron que en la pandemia vieron afectados sus síntomas y aumentaron los sentimientos de ansiedad y depresión.³

Además, según nuestra experiencia clínica, observamos un aumento de consultas e incremento en la gravedad durante ese año, por lo que surgió la necesidad de conocer en profundidad las características del tratamiento de pacientes con TCA durante la pandemia por COVID-19, desde la perspectiva de los propios adolescentes. No hemos encontrado publicaciones en nuestro medio que hayan estudiado en qué medida la pandemia por COVID-19 afectó a pacientes con TCA, por lo cual el objetivo fue explorar las percepciones de adolescentes sobre los cambios en sus vínculos sociales y modalidades de atención en pacientes con TCA.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó en una serie de casos un estudio cualitativo, entre diciembre de 2021 y junio de 2022. La población fueron adolescentes con TCA, definidos según el DSM V, en tratamiento con un equipo interdisciplinario perteneciente al

departamento de Pediatría de un hospital de la comunidad de alta complejidad. La muestra se obtuvo por conveniencia a través de invitación telefónica o por correo electrónico para participar de una entrevista en profundidad. Se consideró como criterio de inclusión ser menor de 20 años y el seguimiento por el equipo interdisciplinario 6 meses previo al comienzo de la pandemia, entre septiembre 2019 y diciembre 2021. La entrevista se realizó a través de la plataforma de videoconferencia Google Meet. Se solicitó consentimiento informado escrito para participar previo al inicio de la entrevista.

Las entrevistas fueron grabadas, protegiendo la imagen de las personas entrevistadas, ya que se grabó solo la voz. Se realizó la anonimización de la identidad asignando a cada entrevista un código conformado por las iniciales de nombre y apellido de cada paciente, conocido únicamente por la investigadora principal, quien además fue la encargada de realizar la grabación y desgrabación. Se utilizó un procesador de texto para facilitar el análisis de los datos. Posteriormente, se procedió a eliminar las grabaciones; quedó registrado el documento escrito, con su código correspondiente.

La validez del contenido de la guía de entrevista se estableció a través de la bibliografía y de un grupo de expertos integrado por 2 pediatras especialistas en adolescencia y 2 psicólogas especialistas en adolescencia con experiencia en el seguimiento de adolescentes con TCA (*Material suplementario*). La guía evaluó las siguientes categorías: características de la enfermedad, vínculo con el equipo tratante, vínculo o calidad del vínculo con los integrantes de su familia o convivientes, vínculo con pares, consumo de medios de comunicación y participación en redes sociales.

La institución cuenta con un equipo interdisciplinario conformado por profesionales de diferentes especialidades: adolescencia, nutrición pediátrica, psiquiatría infantil, psicología infanto-juvenil, y la modalidad de tratamiento se realiza en forma integral centrada en el paciente.⁷ Durante el ASPO, el seguimiento de pacientes fue híbrido (presencial y virtual) y permitió la continuidad del cuidado.

Se obtuvieron las siguientes variables: edad, sexo, escolaridad actual (ninguna, primaria, secundaria, terciaria y/o universitaria), edad al inicio de los síntomas, edad de inicio al tratamiento, diagnóstico inicial y definitivo, uso de medicación psiquiátrica (sí, no) y presencia de

comorbilidades psiquiátricas (sí, no).

Para el análisis de datos, se realizaron sucesivas lecturas iterativas y encuentros de discusión con el equipo de investigación durante todo el proceso. Dicho equipo fue conformado por cuatro investigadores: médica pediatra y psicóloga especialistas en adolescencia integrantes del equipo de TCA, médico pediatra especialista en adolescencia y médica residente de pediatría, quien fue la investigadora principal del trabajo, para retroalimentar, enriquecer y construir las categorías emergentes a partir del discurso obtenido en las entrevistas de la muestra estudiada.

La ordenación de los datos se realizó transcribiendo y codificando las entrevistas, mediante el proceso de triangulación; una vez organizada la categorización y la codificación de las unidades de texto (por similitud o vecindad), se codificaron las entrevistas y se organizó la información según áreas temáticas (categorización y codificación). Los códigos actuaron como etiquetas para marcar el texto y luego recuperarlo o indexarlo. La codificación fue realizada por tres personas para asegurar la confiabilidad. La definición de conclusiones y la verificación de hallazgos se dieron por triangulación.

Las variables categóricas se expresaron en números absolutos y relativos, y las variables cuantitativas, en mediana y rango intercuartílico 25-75.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Protocolos de Investigación de nuestra institución (número 6228).

RESULTADOS

Se invitó a participar a los 25 adolescentes elegibles según los criterios de inclusión; 15 aceptaron participar del estudio (tasa de respuesta 60 %); 4 pacientes se negaron a participar y 6 pacientes no contestaron la invitación.

La mayoría de las personas entrevistadas fueron mujeres (93 %), con una mediana de edad de 18 años y el diagnóstico más frecuente fue anorexia nerviosa (AN). Toda la muestra se encontraba cursando estudios académicos y tenían un seguro médico que permitía la atención en nuestra institución. El resto de las características demográficas y tipo de TCA se describen en la *Tabla 1*.

En la *Tabla 2* se describen aspectos percibidos beneficiosos durante la pandemia; los dos más frecuentes fueron el progreso en relación con la alimentación (66 %) y la ayuda de los pares en relación con el tratamiento (66 %).

En la *Tabla 3* se describen los aspectos percibidos perjudiciales durante la pandemia por COVID-19. Los dos principales fueron los malestares en la convivencia familiar (80 %) y la disconformidad con el contenido en relación a la imagen corporal y dietas en redes sociales (73 %).

TABLA 1. Características demográficas y del trastorno de la conducta alimentaria en adolescentes durante la pandemia por COVID-19 (n = 15)

Sexo, n	Mujer	14/15	
	Varón	1/15	
Edad en años, mediana (RIC)		18	16-18
Diagnóstico inicial, n	Anorexia nerviosa	13/15	
	Bulimia nerviosa	2/15	
Diagnóstico final, n	Anorexia nerviosa	12/15	
	Bulimia nerviosa	3/15	
Nivel educativo, n	Secundario	7/15	
	Terciario	1/15	
	Universitario	7/15	
Edad de inicio de síntomas, mediana (RIC)		13	12-14
Edad de inicio de tratamiento, mediana (RIC)		14	14-15
Comorbilidades psiquiátricas, n (%)		15/15	
Requerimiento de medicación psiquiátrica, n (%)		8/15	

RIC: rango intercuartílico 25-75.

n: número.

En la *Tabla 4* se describen los cambios percibidos en el tratamiento en comparación con el recibido previo a la pandemia por COVID-19. El principal cambio percibido fue el seguimiento virtual por el equipo de salud mental.

DISCUSIÓN

En esta investigación, se observó que los aspectos negativos percibidos más relevantes fueron los malestares en la convivencia familiar y la disconformidad con los contenidos de las redes sociales sobre la imagen corporal y dietas. Los aspectos percibidos positivos fueron la ayuda

de los pares y las mejoras en relación con la alimentación. El principal cambio identificado en comparación con el tratamiento recibido previo a la pandemia por COVID-19 fue el seguimiento virtual por el equipo de salud mental.

La mayoría de la muestra consistió en mujeres y el diagnóstico principal fue AN, lo cual es consistente con la literatura que indica que la mayoría de los TCA afectan a mujeres.⁸ Los TCA tienen una distribución y prevalencias variables. Una revisión informó tasas de prevalencia de AN de hasta el 4 % entre las mujeres y el 0,3 % entre los varones; respecto a la bulimia

TABLA 2. Aspectos percibidos beneficiosos en adolescentes sobre el tratamiento de trastornos de la conducta alimentaria durante la pandemia por COVID-19 (n = 15)

Categoría	Descripción	n	Verbatim	
1	Progreso en la relación con la alimentación	Entendida como mejoras autopercebidas en las conductas alimentarias	10/15	RJ "... cambió un montón, pero para mí, para mejor, o sea lo que no pude resolver antes de la pandemia lo hice en cuarentena".
2	Ayuda de los pares en relación con el tratamiento	Reconocimiento positivo al acompañamiento de amigos	10/15	RJ "...me ayudaron a mejorar, cuando estaba rodeada de mis amigos me daba más libertades".
3	Facilidades en el acceso al equipo tratante	Mejoras percibidas en la posibilidad de acceso al equipo tratante	6/15	RL "... yo no vivo tan cerca del hospital, entonces se me dificulta...", "Durante la pandemia, al hacer teleconsultas se facilitó mucho, porque viajar hasta el hospital era muy engorroso". RJ "... había teleconsulta, yo tenía los números de mis médicas, si pasaba algo...", "... tuve la opción de tener bastante comunicación...".
4	Beneficios en el estado anímico	Cambios positivos identificados en su vida emocional	4/15	RL "... ayudó a la autoestima, a estar más conmigo misma", "... al estar con mi familia, sola en mi casa, no tenía que preocuparme por cómo me veían los otros, dejé de tenerlo como prioridad". ROL "... gané más confianza en mí misma, me acepté un poco más".
5	Ayuda de las redes sociales	Redes sociales con efecto beneficioso sobre contenido relacionado con TCA	4/15	CC "... subí mi testimonio a una página, me ayudó muchísimo y sentí muchísimo apoyo".
6	Mejoría del clima familiar	Relación y vínculo favorable con familiares y convivientes	3/15	RJ "... creo que el clima familiar fue mejor que cuando no había pandemia, fue raro pero nos llevamos bastante bien". SM "...la pandemia nos unió a todos como familia".

TCA: trastornos de la conducta alimentaria.

n: número.

TABLA 3. Aspectos percibidos perjudiciales en adolescentes sobre el tratamiento de trastornos de la conducta alimentaria durante la pandemia por COVID-19 (n = 15)

Categoría	Descripción	N	Verbatim
1	Malestares en la convivencia familiar	12/15	GP <i>"Me peleaba con mis papás, había una especie de guerra fría, un ambiente incómodo que estás caminando en cáscaras de huevo, fueron un par de años muy duros"</i> . MVM <i>"Fue lo más complejo que tuve, la dinámica familiar, muchos problemas en mi familia, una historia medio densa, fue terrible y con terrible me quedo corta"</i> .
2	Malestar sobre el contenido en redes sociales	11/15	ZS <i>"Para las personas con TCA no hay nada peor que las redes sociales"</i> . RL <i>"... son las más tóxicas, siento que me perjudicaron esas páginas de nutricionistas en un momento en el que yo estaba perdida, donde no sabía qué hilo tirar, cuando no sabés interpretar la información, te juegan una mala pasada, esa información en mis manos era peligrosa"</i> . MVM <i>"... en TikTok aparecen referentes completamente enfermos, que te empiezan a dar consejos, a romantizar el TCA y lo repiten y lo replican, un horror"</i> .
3	Malestares emocionales	9/15	ZS <i>"Los primeros ataques de ansiedad y de pánico fueron durante la pandemia, empecé a desarrollar paulatinamente la depresión y terminé el 2021 deprimida todo el año, los ataques de ansiedad se combinaron con la depresión y fue un año muy complejo"</i> . MVM <i>"... en plena cuarentena, estaban super estrictos, yo tenía muchísima ideación, angustia, depresión, tuve tres intentos de suicidio en ese tiempo"</i> . CV <i>"... la pandemia me generó cosas como crisis de pánico, miedo a salir, pensaba que durante la pandemia había engordado y me generó más ansiedades"</i> .
4	Dificultades en la comunicación con el equipo tratante	9/15	GP <i>"... al no ser presencial y ser algo todo virtual era más fácil evitarlo o ignorarlo o posponerlo y aparte las dificultades técnicas de cualquiera de los lados"</i> . MVM <i>"Por ahí ni se enteraban que yo hacía las sesiones desde la cama, cuando estaba completamente entregada a mi angustia, que no tenía control como tenían antes, podía hacer lo que se me daba la gana"</i> . CV <i>"... me veía por cámara y muchas veces que yo no me quería mostrar porque no me sentía cómoda y no me gustaba"</i> .
5	Dificultades en la relación con la alimentación	5/15	GP <i>"Sí, afectó negativamente, el mayor problema fue más el estar aislado tanto tiempo... hacía que tenga tendencias más extrañas con la comida..."</i> . RS <i>"... recaídas heavy, hubo momentos de más ansiedad, de atracones y difíciles, fue desesperante un poco"</i> .
6	Interposiciones de los pares en relación con el tratamiento	2/15	MVM <i>"Me había cambiado de colegio, nunca hice amistades muy sólidas..."</i> , <i>"... aprendí a entender que hay gente que quizá no está preparada para acompañar cosas así, tan fuertes"</i> .

TCA: trastornos de la conducta alimentaria.
n: número.

TABLA 4. Cambios percibidos por adolescentes sobre el tratamiento de trastornos de la conducta alimentaria comparado con el recibido previo a la pandemia por COVID-19 (n = 15)

Categoría	Descripción	N	Verbatim
1 Seguimiento por salud mental virtual	Cambios percibidos por los pacientes sobre el tratamiento con profesionales de salud mental en forma virtual	11/15	MVM "... virtualidad, la limitación de lo presencial que ofreció la pandemia perjudicó mucho". SS "... con psicología, ahí sí tuve mucho conflicto con el acceso, no me pude acoplar mucho". ZS: "Salud mental tenía todas las semanas por WhatsApp, eso lo mantuve".
2 Frecuencia del número de consultas	Comparación percibida por los adolescentes sobre la frecuencia de las consultas previo e intrapandemia	7/15	GP "Antes de la pandemia iba una vez por semana a Capital y pasé gradualmente a no verlas tan seguido". MV "Cuando empezó la pandemia ya estaba recuperándome, antes iba cada dos semanas, y después de la pandemia pasó a ser cada dos meses".
3 Control nutricional basado en el relato	Se entiende como la falta de correlato entre lo que realmente ingería y transmitía en la consulta	5/15	EM "Muchos cambios, el control nutricional era en base a lo que yo les contaba". ROL "El control por nutrición fue medio difícil para ellas...", "... se guiaban mucho más por lo que yo les decía que por otra cosa".
4 Suspensión del registro de peso	Se entiende como limitación en el control del peso	5/15	CV "Cambió mucho, ya no me pesaban, no me controlaban tanto y no había contacto físico, ya no me revisaban, era todo por lo que yo les decía, antes estaba más controlada". ZS "Estuve mucho tiempo sin pesarme".

n: número.

nerviosa, se informó hasta un 3 % de las mujeres y más del 1 % de varones a lo largo de su vida.⁹ Aunque la AN representa un porcentaje bajo en la población general, en los centros de derivación, es el diagnóstico más frecuente. Todos los participantes de la muestra estaban cursando estudios y contaban con seguro médico, lo cual describe el perfil socioeconómico de la población atendida en nuestro centro.

La mediana de edad de inicio de síntomas fue 13 años, en concordancia con los datos que señalan a la pubertad como un momento de vulnerabilidad para el inicio de los TCA.¹⁰ Debido a que pacientes con TCA suelen ocultar síntomas principales de la enfermedad y retrasar la búsqueda de atención especializada por sentimientos de vergüenza y estigmatización,¹¹ se considera que los trastornos alimentarios están subdiagnosticados y subtratados.¹² La mediana de inicio de tratamiento fue 14 años; este dato muestra un elevado índice de sospecha en nuestra población.¹³

La fluctuación de AN a otro diagnóstico resultó en un paciente de nuestra muestra. Esto fue

menor a lo descrito por Tozzi, que encontró que el 36 % de AN fluctuó a bulimia nerviosa (BN) dentro de los 5 años de enfermedad.¹⁴

Es frecuente la asociación de comorbilidades psiquiátricas y trastornos psicoemocionales como mostró nuestro estudio, donde todos presentaban algún tipo de trastorno psicoemocional. Los hallazgos en investigaciones previas muestran una alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica en pacientes con TCA, como una investigación que informó que el 75 % de los pacientes con TCA tenía al menos otro diagnóstico psiquiátrico; el trastorno de ansiedad generalizada fue el más frecuente.¹⁵

En cuanto a la relación y los vínculos con familiares y convivientes, menos de un tercio de los pacientes informaron experiencias positivas, mientras que la mayoría expresó malestar durante el ASPO. No se puede determinar si el malestar se mantuvo estable antes y durante o si aumentó, como lo indican en un estudio realizado en España que encontró un aumento de la conflictividad familiar en un cuarto de los adolescentes, mientras que el resto afirmó

que las relaciones familiares permanecieron estables o mejoraron.¹⁶ Si bien este hallazgo es habitual en muchas adolescencias, estar cursando un TCA en el contexto del ASPO podría haber incrementado estos malestares. Kleiman y col. mencionaron la necesidad de adoptar nuevas estrategias vinculares para mantener la convivencia durante la pandemia, especialmente para adolescentes que se vieron obligados a quedarse con sus familiares en lugar de iniciar su autonomía y explorar el mundo exterior.¹⁷

Sobre la participación en redes sociales, la mayoría mencionó aspectos perjudiciales sobre el contenido de estas relacionado con TCA, alimentación y ejercicio. La bibliografía identificó que es posible que las personas que tienen o corren el riesgo de tener un TCA experimenten mayor exposición a contenidos específicos que aumentan la ansiedad relacionada con la comida, el ejercicio y el peso. En combinación con un mayor consumo de redes sociales durante la cuarentena, es probable que se haya prestado mayor atención a contenido relacionado con el peso y la comida, y que esto haya desencadenado o exacerbado los síntomas de TCA.¹⁸

Sin embargo, un cuarto de la muestra entrevistada identificó un uso favorable de las redes sociales, ya que les permitieron compartir sus testimonios sobre la enfermedad y contactarse positivamente con personas con patologías similares. Esto también se observó en un estudio cualitativo en el que los participantes utilizaban un foro de discusión en línea para intercambiar experiencias y brindar apoyo mutuo sobre los TCA durante un período de mayor angustia psiquiátrica.¹⁹

Por lo mencionado, consideramos que resulta importante para el personal de salud que atiende a pacientes con TCA tener en cuenta la influencia, alcances y posibles consecuencias de las redes sociales en esta población.

Uno de los aspectos favorables que destacaron más de la mitad de los entrevistados fue el apoyo brindado por sus pares, con impacto positivo en relación con el cumplimiento del tratamiento. Sin embargo, una revisión observó que muchos pacientes con TCA enfrentaban barreras significativas para buscar ayuda, incluida la falta de apoyo de familiares y amigos.²⁰ A diferencia de nuestro estudio, donde los participantes ya estaban en tratamiento al menos 6 meses antes del ASPO, los pacientes en la investigación mencionada aún no tenían un

diagnóstico o este era reciente.

Resulta interesante destacar que más de la mitad de la muestra percibió mejoras en las conductas alimentarias, mientras que el resto mencionó dificultades en la relación con la alimentación, especialmente por el aumento de las compulsiones. Un estudio europeo evidenció resultados similares en cuanto al empeoramiento de los síntomas alimentarios, como mayor restricción, práctica de ejercicios excesivos, preocupación y miedo a subir de peso.¹⁰ Una revisión sistemática informó que el 36 % de los estudios documentaron empeoramiento de los síntomas alimentarios y asociaron el empeoramiento a dificultades en el acceso a la atención de la salud.²¹ En nuestra institución, la continuidad del tratamiento fue híbrido (presencial y virtual), lo que pudo haber contribuido a los resultados positivos en la relación con la alimentación.

Durante varios años, se vislumbraron beneficios potenciales de la telemedicina para mejorar los sistemas de salud, y su adopción se aceleró debido a la pandemia.²² El uso de la historia clínica electrónica favorece la continuidad de cuidados al permitir consultas tanto presenciales como de telemedicina.

La teleconsulta demostró ser útil en el tratamiento de pacientes ambulatorios, incluidos aquellos recién dados de alta de la internación.^{10,23} Sin embargo, también hemos observado algunas dificultades, como incomodidad de los pacientes al verse en la cámara durante la consulta, lo cual puede ser desafiante para el manejo de adolescentes con TCA, debido a la exacerbación de síntomas relacionados con la imagen corporal y la autopercepción.²⁴ Algunas pacientes prefirieron mantener la consulta sin activar la cámara para evitar la incomodidad. Además, hemos identificado dificultades técnicas en la comunicación virtual y en la construcción del vínculo profesional-paciente, así como problemas de desconexión inesperada durante las consultas, aspectos mencionados también por otros estudios.²⁵

A pesar de estas limitaciones, la mayoría de los pacientes percibieron un cambio principal en el tratamiento, que fue el seguimiento virtual por salud mental (73 % de la muestra), y estudios previos han encontrado mejoras significativas en la reducción de síntomas relacionados con los TCA y comorbilidades psiquiátricas con la terapia virtual.²⁶

Es importante destacar que nuestra

investigación tiene limitaciones, como el hecho de que se realizó en un solo centro asistencial, con acceso al sistema de salud, lo que fue un factor protector; las entrevistas se llevaron a través de videoconferencia y pudieron haberse perdido algunas señales no verbales. Además, se exploraron conductas pasadas, que podrían estar influenciadas por un sesgo de recuerdo, y no se tuvieron en cuenta las recaídas o internaciones durante el período estudiado.

A pesar de esto, nuestros resultados son compatibles con otros estudios a nivel mundial y consideramos que aportan información valiosa sobre el tratamiento de adolescentes con TCA durante la pandemia en nuestro contexto.

CONCLUSIÓN


La población adolescente con TCA durante el ASPO manifestó malestar en la convivencia familiar y disconformidad en los contenidos en redes sociales sobre imagen corporal y dietas. Aunque resaltaron como aspectos positivos la ayuda de los pares y mejoras en su alimentación. ■

Material suplementario disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/10275_AO_Lopez_Anexo.pdf

REFERENCIAS

- Decreto 297/2020. Aislamiento social preventivo y obligatorio. Boletín oficial República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, 19 de marzo de 2020. [Consulta: 11 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>
- Sandoval Obando E. Recomendaciones de salud mental en contexto COVID-19. Universidad Autónoma de Chile, 2020. [Consulta: 10 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.uaautonoma.cl/handle/20.500.12728/9597>
- Kaufman KR, Petkova E, Bhui KS, Schulze TG. A global needs assessment in times of a global crisis: world psychiatry response to the COVID-19 pandemic. *BJPsycho Open*. 2020;6(3):e48.
- Vitagliano JA, Jhe G, Milliren CE, Lin JA, et al. COVID-19 and eating disorder and mental health concerns in patients with eating disorders. *J Eat Disord*. 2021;9(1):80.
- American Psychiatric Association. Feeding and Eating Disorders In Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013:189-97.
- Spigel R, Lin JA, Milliren CE, Freizinger M, et al. Access to care and worsening eating disorder symptomatology in youth during the COVID-19 pandemic. *J Eat Disord*. 2021;9(1):69.
- Saad MB, Eymann A, Granados N, Rotblat G, et al. Evolución y tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes: serie de casos. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(4):e364-9.
- Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of Eating Disorders: Incidence, Prevalence and Mortality Rates. *Cur Psychiatry Rep*. 2012;14(4):406-14.
- van Eeden AE, van Hoeken D, Hoek HW. Incidence, Prevalence and Mortality of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(6):515-24.
- Dueñas Disotuar Y, Murray Hurtado M, Rubio Morell B, Murjani Bharwani HS, Jiménez Sosa A. Trastornos de la conducta alimentaria en la edad pediátrica: una patología en auge. *Nutr Hosp*. 2015;32(5):2091-7.
- Forrest LN, Smith AR, Swanson SA. Characteristics of seeking treatment among U.S. adolescents with eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2017;50(7):826-33.
- Attia E, Guarda AS. Prevention and early identification of eating disorders. *JAMA*. 2022;327(11):1029-31.
- Campbell K, Peebles R. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. *Pediatrics*. 2014;134(3):582-92.
- Tozzi F, Thornton LM, Klump KL, Fichter MM, et al. Symptom fluctuation in eating disorders: correlates of diagnostic crossover. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):732-40.
- Ulfvebrand S, Birgegård A, Norring C, Högdahl L, von Hausswolff-Juhlin Y. Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. *Psychiatry Res*. 2015;230(2):294-9.
- Graell M, Morón-Nozaleda MG, Camarero R, Villaseñor Á, et al. Children and adolescents with eating disorders during COVID-19 confinement: Difficulties and future challenges. *Eur Eat Disord Rev*. 2020;28(6):864-70.
- Kleiman S, Dawson MS. ¿Es difícil la convivencia?. Conferencia del ciclo: Pensar en tiempos turbulentos, de la Formación en Vínculos: Carrera de Especialización en Psicología Vincular de Familias con Niños y Adolescentes y Maestría en Vínculos, Familias y Diversidad sociocultural. Instituto Universitario del Hospital Italiano. 10 de julio de 2020. [Acceso: 2 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=3N18s3of2pY>
- Rodgers RF, Lombardo C, Cerolini S, Franko DL, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorder risk and symptoms. *Int J Eat Disord*. 2020;53(7):1166-70.
- Nutley SK, Falise AM, Henderson R, Apostolou V, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Disordered Eating Behavior: Qualitative Analysis of Social Media Posts. *JMIR Ment Health*. 2021;8(1):e26011.
- Nicula M, Pellegrini D, Grennan L, Bhatnagar N, et al. Help-seeking attitudes and behaviours among youth with eating disorders: a scoping review. *J Eat Disord*. 2022;10(1):21.
- Devoe DJ, Han A, Anderson A, Katzman DK, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorders: A systematic review. *Int J Eat Disord*. 2023;56(1):5-25.
- García Saiso S, Marti MC, Malek Pascha V, Pacheco A, et al. Barreras y facilitadores a la implementación de la telemedicina en las Américas. *Rev Panam Salud Publica*. 2021;45:e131.
- Davis C, Ng KC, Oh JY, Baeg A, et al. Caring for children and adolescents with eating disorders in the current Coronavirus 19 pandemic: A Singapore Perspective. *J Adolesc Health*. 2020;67(1):131-4.
- Yaffa S, Adi EL, Itai P, Marit JM, et al. Treatment of eating disorders in adolescents during the COVID-19 pandemic: a case series. *J Eat Disord*. 2021;9(1):17.
- Couturier J, Pellegrini D, Miller C, Bhatnagar N, et al. The COVID-19 pandemic and eating disorders in children, adolescents, and emerging adults: virtual care recommendations from the Canadian consensus panel during COVID-19 and beyond. *J Eat Disord*. 2021;9(1):46.
- Raykos BC, Erceg-Hurn DM, Hill J, Campbell BNC, McEvoy PM. Positive outcomes from integrating telehealth into routine clinical practice for eating disorders during COVID-19. *Int J Eat Disord*. 2021;54(9):1689-95.

Adolescents with eating disorders during the COVID-19 pandemic: Changes in social ties and healthcare modalities

María E. López^a , Alfredo Eymann^a , María S. Dawson^b , Martina Heller^c , María B. Saad^c , Natalia Granados^d, Alicia Cibeira^b, Marcela Paz^c

ABSTRACT

Introduction. The COVID-19 pandemic has had a profound impact on the health of young people worldwide, especially on people with eating disorders (EDs) due to the stress, anxiety, and changes experienced in access to health care.

Objective. To explore adolescents' perceptions on changes in their social ties and the modalities of health care for patients with EDs.

Population and methods. Qualitative study using in-depth interviews with adolescents with EDs seen at a teaching hospital during the COVID-19 pandemic.

Results. Fifteen adolescents were interviewed; their mean age was 18 years; 93% were girls. Anorexia nervosa was observed in 86.6%. The most relevant negative aspects perceived were discomfort with family life (80%) and dissatisfaction with social media content regarding body image and dieting (73%). The aspects perceived as positive were peer support (66%) and improvements in eating habits (66%). The main change identified regarding the management before the COVID-19 pandemic was online follow-up by the mental healthcare team (73%).

Conclusion. The adolescent population with EDs during the mandatory social isolation period reported discomfort with family life and dissatisfaction with social media content regarding body image and dieting. Notwithstanding this, adolescents highlighted peer support and improvements in their eating habits as positive aspects.

Keywords: adolescent; pandemics; COVID-19; treatment; eating disorders.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10275>.eng

To cite: López ME, Eymann A, Dawson MS, Heller M, et al. Adolescents with eating disorders during the COVID-19 pandemic: Changes in social ties and healthcare modalities. *Arch Argent Pediatr* 2024; FGGQ D6202310275.

^a Department of Clinical Pediatrics; ^b Department of Pediatric Mental Health; ^c Division of Adolescence, Department of Clinical Pediatrics; ^d Division of Pediatric Nutrition, Department of Clinical Pediatrics; Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to María E. López: lopezemilia227@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-10-2023

Accepted: 1-9-2024



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

In March 2020, Argentina established a preventive and mandatory social isolation policy once early COVID-19 cases were detected.¹ This resulted in changes in the routine of adolescents, such as having to share the household with their family constantly, changes in eating habits, social relationships sustained in the virtual world, and online education, which had a profound impact on the youth population.² Individuals with preexisting psychiatric conditions became especially vulnerable to the consequences of COVID-19;³ in addition, patients with eating disorders (EDs) are at a particular risk, as stress and anxiety may worsen disordered eating behaviors and lead to unhealthy behaviors.⁴ EDs are complex diseases that primarily affect young women, and the pandemic may have worsened symptoms and resulted in adverse health effects.⁵

Studies have been conducted on the relationship between EDs and the COVID-19 pandemic. A cohort of 73 patients showed that 92% continued receiving health care during the pandemic; however, 47% discontinued some of their treatments.⁶ Another study observed that 80% of adolescents with EDs perceived that the pandemic affected their symptoms and increased their feelings of anxiety and depression.³

In addition, according to our clinical experience, we observed an increase in consultations and greater severity during that year; therefore, a higher need arose to know in depth the characteristics of the management of patients with EDs during the COVID-19 pandemic, from the perspective of adolescents themselves. We have not found publications in our setting that studied the extent to which the COVID-19 pandemic affected patients with EDs, so our objective was to explore the perceptions of adolescents on the changes in their social ties and the healthcare modalities for patients with EDs.

POPULATION AND METHODS

This was a qualitative study conducted in a case series between December 2021 and June 2022. The study population corresponded to adolescents with EDs, as defined in the DSM-5, who were being treated by an interdisciplinary team working at the Department of Pediatrics of a tertiary care community hospital. The sample was selected by convenience through a telephone or e-mail invitation to participate in an in-depth interview. The inclusion criteria

were age younger than 20 years and follow-up by the interdisciplinary team for 6 months prior to the onset of the pandemic, between September 2019 and December 2021. The interview was conducted through the Google Meet video conferencing platform. A written informed consent to participate was requested prior to the beginning of the interview.

The interviews were recorded, but the image of the interviewees was protected by only recording their voice. The identity of interviewees was anonymized by assigning each interview a code consisting of the initials of the first and last name of each patient, known only to the principal investigator, who was also in charge of recording and transcribing the interviews. A word processor was used to facilitate data analysis. The recordings were then eliminated; the written document was registered under its corresponding code.

The content validity of the interview guide was established based on the bibliography and an expert panel made up of 2 pediatricians specialized in adolescence and 2 psychologists specialized in adolescence with experience in the follow-up of adolescents with EDs (*Supplementary material*). The interview guide assessed the following categories: disease characteristics, relationship with the treating team, relationship or quality of the relationship with family members or household members, relationship with peers, social media usage, and involvement with social media.

The hospital works with an interdisciplinary team made up of healthcare providers from various specialties—adolescence, pediatric nutrition, child psychiatry, child and adolescent psychology—using a patient-centered, comprehensive healthcare modality.⁷ During the mandatory isolation period, patient follow-up was conducted in a hybrid manner (face-to-face and online) and allowed for the continuity of care.

The following variables were collected: age, sex, current level of education (none, primary, secondary, tertiary and/or university), age at symptom onset, age at treatment onset, initial and definitive diagnosis, use of psychotropic drugs (yes, no), and presence of psychiatric comorbidities (yes, no).

For data analysis, successive iterative readings and discussion meetings were held with the study team throughout the process. This team was made up of 4 investigators: a pediatrician and psychologist specialized in

adolescence, members of the eating disorders team, a pediatrician specialized in adolescence, and a resident pediatrician, who was the study principal investigator, so as to provide feedback, assist with improvements and develop the resulting categories based on the discourse from the interviews of the studied sample.

The data were organized by transcribing and coding the interviews, through a triangulation process; once the categorization and coding of the text units was organized (by similarity or proximity), the interviews were coded and the information was organized according to subject areas (categorization and coding). Codes served as labels to mark the text and then recover or index it. Coding was carried out by 3 people to ensure reliability. The definition of conclusions and verification of findings resulted from triangulation.

Categorical variables were described as absolute and relative numbers, while quantitative variables, as median and interquartile range 25–75.

The study was approved by our hospital's Ethics and Research Protocols Committee (no. 6228).

POPULATION AND METHODS

The 25 adolescents eligible according to the inclusion criteria were invited to participate; 15 agreed to participate in the study (response rate: 60%); 4 patients refused to participate and 6 patients did not respond to the invitation.

Most respondents were females (93%), with a median age of 18 years; the most frequent diagnosis was anorexia nervosa. All participants in the sample were students and had health insurance that allowed them to receive health care at our hospital. The other demographic characteristics and type of EDs are shown in *Table 1*.

Table 2 describes aspects perceived as beneficial during the pandemic; the most frequent ones were improvement in eating habits (66%) and peer support in relation to treatment (66%).

Table 3 describes the perceived detrimental aspects during the COVID-19 pandemic. The most important ones were discomfort with family life (80%) and dissatisfaction with social media content regarding body image and dieting (73%).

Table 4 describes the changes perceived in treatment compared to that received before the COVID-19 pandemic. The main change perceived was the online follow-up by the mental health care team.

DISCUSSION

In this study, the most relevant negative aspects perceived were discomfort with family life and dissatisfaction with social media content regarding body image and dieting. The aspects perceived as positive were peer support and improvements in eating habits. The main change identified regarding the management before the COVID-19 pandemic was online follow-up by the mental healthcare team.

TABLE 1. Characteristics regarding demographic data and eating disorders among adolescents during the COVID-19 pandemic (n = 15)

Sex, n	Female	14/15	
	Male	1/15	
Age in years, median (IQR)		18	16–18
Initial diagnosis, n	Anorexia nervosa	13/15	
	Bulimia nervosa	2/15	
Final diagnosis, n	Anorexia nervosa	12/15	
	Bulimia nervosa	3/15	
Level of education, n	Secondary education	7/15	
	Tertiary education	1/15	
	University education	7/15	
Age at symptom onset, median (IQR)		13	12–14
Age at treatment initiation, median (IQR)		14	14–15
Psychiatric comorbidities, n		15/15	
Psychotropic drug requirement, n		8/15	

IQR: interquartile range 25–75.

n: number.

Most participants in the sample were females. The primary diagnosis was anorexia nervosa, which is consistent with the bibliography that indicates that the majority of EDs affect females.⁸ The distribution and prevalence of EDs are variable. A review reported prevalence rates of anorexia nervosa of up to 4% among females and 0.3% among males, while for bulimia nervosa, the rates reported over their lifetime were of up to 3% among females and more than 1% among males.⁹ Although anorexia nervosa accounts for a low percentage in the general population, in referral hospitals, it is the most frequent diagnosis. All participants in the

sample were students and had health insurance, which describes the socioeconomic profile of the population seen in our hospital.

The median age of symptom onset was 13 years, in agreement with data pointing to puberty as a time of vulnerability for the onset of EDs.¹⁰ Since patients with EDs often hide major symptoms and delay seeking specialized care due to feelings of shame and stigmatization,¹¹ EDs are considered underdiagnosed and undertreated.¹² The median age at treatment initiation was 14 years; this indicates a high index of suspicion in our population.¹³

TABLE 2. Aspects perceived as beneficial by adolescents regarding the management of eating disorders during the COVID-19 pandemic (n = 15)

Category	Description	n	Verbatim
1 Improvement in eating habits	Defined as self-perceived improvements in eating behaviors	10/15	RJ "...it changed a lot, but for me, it was for the better, I mean, things that I could not solve before the pandemic, I did during the lockdown."
2 Peer support in relation to treatment	Positive acknowledgment of support from friends	10/15	RJ "...they helped me improve, when I was surrounded by my friends, I felt like I had more freedom."
3 Ease of access to the treating team	Improvements perceived in the possibility of access to the treating team	6/15	RL "...I don't live that close to the hospital, so it's difficult for me..." / "During the pandemic, teleconsultation made it much easier, because traveling to the hospital was very cumbersome." RJ "...teleconsultations were available, I had my doctors' numbers, if anything happened..." / "...I had the option to communicate often..."
4 Mood benefits	Positive changes identified in their emotional life	4/15	RL "...it helped my self-esteem to be more with myself." / "...being with my family, alone in my house, I didn't have to worry about how others saw me, it was no longer a priority." ROL "...I gained more self-confidence, I accepted myself a little bit more."
5 Social media support	Social media with a beneficial effect on ED-related content	4/15	CC "...I shared my story on a website, it helped me a lot and I received a lot of support."
6 Improved family climate	Relationship and favorable bonding with family and household members	3/15	RJ "...I think the family climate was better than when there was no pandemic, it was weird, but we got along pretty well." SM "...the pandemic brought us closer as a family."

ED: eating disorder.

n: number.

TABLE 3. Aspects perceived as detrimental by adolescents regarding the management of eating disorders during the COVID-19 pandemic (n = 15)

Category	Description	n	Verbatim
1 Discomfort with family life	Relationship and unfavorable bonding with family and household members	12/15	GP <i>"I was fighting with my parents, we had kind of a cold war, there was an uncomfortable atmosphere like you're walking on eggshells, it was a very hard couple of years."</i> MVM <i>"It was the most challenging thing I had to face: the family dynamics, many problems in my family, a rather heavy history, it was terrible, and terrible is an understatement."</i>
2 Dissatisfaction with social media content	Social media with a detrimental effect on ED-related content	11/15	ZS <i>"For people with EDs, there is nothing worse than social media."</i> RL <i>"...social media are rather toxic; those nutritionist profiles were harmful to me at a time when I was lost, when I didn't know which path to follow, when I didn't know how to interpret the information; they play tricks on you, that information in my hands was dangerous."</i> MVM <i>"...on TikTok there are completely sick influencers who start giving advice, romanticizing EDs, and the information is repeated and replicated; it's horrible."</i>
3 Emotional distress	Negative changes identified in their emotional life	9/15	ZS <i>"I had my first anxiety and panic attacks during the pandemic, I began to gradually develop depression and, in 2021, I was depressed all year, having anxiety attacks combined with depression; it was a very complex year."</i> MVM <i>"...during the stricter lockdown period, I had a lot of ideation, distress, depression, I had 3 suicide attempts during this period."</i> CV <i>"...due to the pandemic, I had panic attacks, fear of going out, I thought that during the pandemic I had put on weight and it led to more feelings of anxiety."</i>
4 Difficulties in communication with the treating team	Problems perceived in the possibility of access to the treating team	9/15	GP <i>"...since we didn't meet face-to-face and it was all online, it was easier to avoid it or ignore it or postpone it, apart from the technical difficulties on either side."</i> MVM <i>"They didn't even know that I was in bed during the sessions, when I was completely overtaken by distress; they had no control as they did before, I could do whatever I wanted."</i> CV <i>"...and many times I didn't want to show my face because I didn't feel comfortable and I didn't like it."</i>
5 Difficulties in relation to eating	Worsened eating disorder symptoms related to eating	5/15	GP <i>"Yes, it had a negative effect, the biggest problem was being isolated for so long... it made me have even stranger tendencies with food..."</i> RS <i>"...severe relapses, there were moments of more anxiety, difficult, with me binge eating, it was a bit desperate."</i>
6 Interference from peers in relation to treatment	The negative influence of peers in relation to treatment	2/15	MVM <i>"I had changed schools, I never made very close friends..." / "...I learned to understand that there are people who may not be prepared to provide support with such heavy situations."</i>

ED: eating disorder.

n: number.

TABLE 4. Changes perceived by adolescents regarding the management of eating disorders compared to that received prior to the COVID-19 pandemic (n = 15)

Category	Description	n	Verbatim
1 Online follow-up by mental health team	Changes perceived by patients about online management with mental healthcare providers	11/15	MVM "...the virtual world, the limitation of face-to-face meeting imposed by the pandemic was very detrimental." SS "...with my psychology consultations, I had a lot of problems with access, I couldn't adapt very well." ZS: "I was having mental health consultations every week via WhatsApp, I continued with them."
2 Frequency of consultations	Comparison perceived by adolescents regarding the frequency of consultations before and during the pandemic	7/15	GP "Before the pandemic, I traveled to the City of Buenos Aires once a week; I gradually stopped seeing them so often." MV "I was already recovering when the pandemic started, I used to go have consultations every 2 weeks, but after the pandemic it was every 2 months."
3 Nutritional control based on patient reports	Lack of correlation between what was actually ingested and what was reported in the office	5/15	EM "Many changes, the nutritional control was based on what I told them." ROL "The nutritional control was a little difficult for them..." / "...they rather believed what I told them."
4 Discontinuation of weight recording	Limitations in weight recording	5/15	CV "Everything changed a lot; they no longer weighed me, they did not control me so much, and there was no physical contact, they no longer examined me, it was all based on what I told them; before the pandemic, they checked on me more." ZS "I did not weigh myself for a long time."

n: number.

Fluctuation from anorexia nervosa to a different diagnosis was observed in a patient in our sample. This was lower than what had been described by Tozzi, who found that 36% of cases of anorexia nervosa shifted to bulimia nervosa within 5 years.¹⁴

The association of psychiatric comorbidities and psychoemotional disorders is frequent, as shown in our study, where all patients had some type of psychoemotional disorder. Findings from previous studies showed a high prevalence of psychiatric comorbidity in patients with EDs. For example, a study reported that 75% of patients with EDs had at least 1 other psychiatric diagnosis; generalized anxiety disorder was the most common one.¹⁵

Regarding the relationships and bonds with family and household members, less than one third of patients reported positive experiences, while the majority expressed discomfort during the mandatory isolation period. It is not possible to determine whether distress remained stable before and during the pandemic or whether it increased, as indicated in a study conducted in

Spain that found an increase in family conflicts in a quarter of the adolescents, while the rest stated that family relationships remained stable or improved.¹⁶ Although this finding is common in many adolescents, having an ED in the context of the social isolation may have increased such discomfort. Kleiman et al. mentioned the need to adopt new bonding strategies to maintain daily coexistence during the pandemic, especially for adolescents who were forced to stay with their relatives instead of taking steps towards their autonomy and exploring the outside world.¹⁷

Regarding involvement with social media, most patients mentioned detrimental aspects of social media content related to EDs, dieting, and exercise. The bibliography identified that it is possible that individuals who have or are at risk for an ED show greater exposure to specific content that increases anxiety in relation to food, exercise, and weight. Combined with an increased usage of social media during the lockdown, it is likely that more attention was paid to weight- and food-related content, and that this may have triggered or exacerbated the symptoms of EDs.¹⁸

However, a quarter of the interviewed sample identified a favorable use of social media, as they helped them to share their stories about EDs and to establish a positive contact with people with similar disorders. This was also observed in a qualitative study where participants used an online discussion forum to exchange experiences and provide mutual support about EDs during a period of heightened psychiatric distress.¹⁹

In view of the above, we believe that it is important for healthcare providers who manage patients with EDs to take into account the influence, scope, and possible consequences of social media in this population.

One of the favorable aspects highlighted by more than half of the interviewees was the support provided by their peers, which had a positive impact on treatment adherence. However, a review noted that many patients with EDs faced significant barriers to seeking help, including lack of support from family members and friends.²⁰ In contrast to our study, where participants were already receiving treatment for at least 6 months prior to the establishment of the mandatory isolation period, the patients in the study mentioned above did not yet have a diagnosis or this was recent.

It is worth noting that more than half of the sample perceived improvements in eating habits, while the rest mentioned difficulties in their relationship with food, especially due to greater compulsions. A European study showed similar results in terms of worsened eating disorder symptoms, such as increased restriction, excessive exercise, worry, and fear of gaining weight.¹⁰ A systematic review reported that 36% of the studies documented worsened eating disorder symptoms and associated such worsening with difficulties in accessing health care.²¹ In our hospital, the continuity of care took place in a hybrid modality (face-to-face and online), which may have contributed to the positive results in the relationship with food.

For several years, the potential benefits of telemedicine for improving healthcare systems were envisioned, and its adoption was accelerated by the pandemic.²² The use of electronic medical records favors the continuity of care by allowing both face-to-face and telemedicine consultations.

Teleconsultations proved to be useful in the treatment of outpatients, including those recently discharged from the hospital.^{10,23} However, we have also observed some difficulties, such as patients feeling uncomfortable when seeing

themselves on camera during the consultation, which may be challenging for the management of adolescents with EDs due to the exacerbation of symptoms related to body image and self-perception.²⁴ Some patients preferred to conduct the consultation without turning on the camera to avoid such discomfort. In addition, we identified technical difficulties in online communication and in the development of the provider-patient bond, as well as problems of unexpected disconnection during consultations, aspects that have also been mentioned by other studies.²⁵

Despite these limitations, most patients perceived a major change in treatment, which was online mental health follow-up (73% of the sample); previous studies found significant improvements in the reduction of symptoms related to EDs and psychiatric comorbidities with online therapy.²⁶

It is worth noting that our study has limitations, such as the fact that it was conducted in a single health center, with access to the health system—which was a protective factor—and that the interviews were conducted via videoconference and so some nonverbal cues may have been missed. In addition, past behaviors were explored, which could have been influenced by a recall bias, and relapses or hospitalizations during the study period were not taken into account.

Despite this, our results are similar to those of other studies conducted worldwide, and we believe that they provide valuable information on the management of adolescents with EDs during the pandemic in our context.

CONCLUSION

The adolescent population with EDs during the mandatory social isolation period reported discomfort with family life and dissatisfaction with social media content regarding body image and dieting. Notwithstanding this, adolescents highlighted peer support and improvements in their eating habits as positive aspects. ■

Supplementary material available at: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2024/10275_AO_Lopez_Anexo.pdf

REFERENCES

- Decreto 297/2020. Aislamiento social preventivo y obligatorio. Boletín oficial República Argentina, Ciudad de Buenos Aires, 19 de marzo de 2020. [Accessed on: February 11th, 2023]. Available at: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>.
- Sandoval Obando E. Recomendaciones de salud mental en contexto COVID-19. Universidad Autónoma de Chile, 2020.

- [Accessed on: February 10th, 2023]. Available at: <https://repositorio.uautonoma.cl/handle/20.500.12728/9597>.
3. Kaufman KR, Petkova E, Bhui KS, Schulze TG. A global needs assessment in times of a global crisis: world psychiatry response to the COVID-19 pandemic. *BJPpsych Open*. 2020;6(3):e48.
 4. Vitagliano JA, Jhe G, Milliren CE, Lin JA, et al. COVID-19 and eating disorder and mental health concerns in patients with eating disorders. *J Eat Disord*. 2021;9(1):80.
 5. American Psychiatric Association. Feeding and Eating Disorders In Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013:189-97.
 6. Spigel R, Lin JA, Milliren CE, Freizinger M, et al. Access to care and worsening eating disorder symptomatology in youth during the COVID-19 pandemic. *J Eat Disord*. 2021;9(1):69.
 7. Saad MB, Eymann A, Granados N, Rotblat G, et al. Evolución y tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes: serie de casos. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(4):e364-9.
 8. Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of Eating Disorders: Incidence, Prevalence and Mortality Rates. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(4):406-14.
 9. van Eeden AE, van Hoeken D, Hoek HW. Incidence, Prevalence and Mortality of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(6):515-24.
 10. Dueñas Disotuar Y, Murray Hurtado M, Rubio Morell B, Murjani Bharwani HS, Jiménez Sosa A. Trastornos de la conducta alimentaria en la edad pediátrica: una patología en auge. *Nutr Hosp*. 2015;32(5):2091-7.
 11. Forrest LN, Smith AR, Swanson SA. Characteristics of seeking treatment among U.S. adolescents with eating disorders. *Int J Eat Disord*. 2017;50(7):826-33.
 12. Attia E, Guarda AS. Prevention and early identification of eating disorders. *JAMA*. 2022;327(11):1029-31.
 13. Campbell K, Peebles R. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. *Pediatrics*. 2014;134(3):582-92.
 14. Tozzi F, Thornton LM, Klump KL, Fichter MM, et al. Symptom fluctuation in eating disorders: correlates of diagnostic crossover. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):732-40.
 15. Ulfvebrand S, Birgegård A, Norring C, Högdahl L, von Hausswolff-Juhlin Y. Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. *Psychiatry Res*. 2015;230(2):294-9.
 16. Graell M, Morón-Nozaleda MG, Camarero R, Villaseñor Á, et al. Children and adolescents with eating disorders during COVID-19 confinement: Difficulties and future challenges. *Eur Eat Disord Rev*. 2020;28(6):864-70.
 17. Kleiman S, Dawson MS. ¿Es difícil la convivencia?. Conferencia del ciclo: Pensar en tiempos turbulentos, de la Formación en Vínculos: Carrera de Especialización en Psicología Vincular de Familias con Niños y Adolescentes y Maestría en Vínculos, Familias y Diversidad sociocultural. Instituto Universitario del Hospital Italiano. 10 de julio de 2020. [Accessed on: March 2nd, 2023]. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=3NI8s3of2pY>
 18. Rodgers RF, Lombardo C, Cerolini S, Franko DL, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorder risk and symptoms. *Int J Eat Disord*. 2020;53(7):1166-70.
 19. Nutley SK, Falise AM, Henderson R, Apostolou V, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Disordered Eating Behavior: Qualitative Analysis of Social Media Posts. *JMIR Ment Health*. 2021;8(1):e26011.
 20. Nicula M, Pellegrini D, Grennan L, Bhatnagar N, et al. Help-seeking attitudes and behaviours among youth with eating disorders: a scoping review. *J Eat Disord*. 2022;10(1):21.
 21. Devoe DJ, Han A, Anderson A, Katzman DK, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorders: A systematic review. *Int J Eat Disord*. 2023;56(1):5-25.
 22. García Saiso S, Marti MC, Malek Pascha V, Pacheco A, et al. Barreras y facilitadores a la implementación de la telemedicina en las Américas. *Rev Panam Salud Publica*. 2021;45:e131.
 23. Davis C, Ng KC, Oh JY, Baeg A, et al. Caring for children and adolescents with eating disorders in the current Coronavirus 19 pandemic: A Singapore Perspective. *J Adolesc Health*. 2020;67(1):131-4.
 24. Yaffa S, Adi EL, Itai P, Marit JM, et al. Treatment of eating disorders in adolescents during the COVID-19 pandemic: a case series. *J Eat Disord*. 2021;9(1):17.
 25. Couturier J, Pellegrini D, Miller C, Bhatnagar N, et al. The COVID-19 pandemic and eating disorders in children, adolescents, and emerging adults: virtual care recommendations from the Canadian consensus panel during COVID-19 and beyond. *J Eat Disord*. 2021;9(1):46.
 26. Raykos BC, Erceg-Hurn DM, Hill J, Campbell BNC, McEvoy PM. Positive outcomes from integrating telehealth into routine clinical practice for eating disorders during COVID-19. *Int J Eat Disord*. 2021;54(9):1689-95.

Desigualdad en las prácticas de lactancia y alimentación complementaria en la Argentina, según nivel de ingresos del hogar en 2018-19

María E. Zapata^a, Alicia Roviroso^a, María C. Nessier^{a,b}, Natalia Romero Mathieu^b,
Julieta R. Gijena^b, Ana M. Bonet^b

RESUMEN

Introducción. La calidad de la alimentación es un derecho vinculado con la supervivencia, el crecimiento saludable, la prevención de enfermedades crónicas y malnutrición en todas sus formas. El objetivo de este trabajo fue analizar las prácticas de lactancia y de alimentación de menores de 2 años de áreas urbanas de la Argentina en 2018-19, según el nivel de ingreso de los hogares.

Población y métodos. Estudio secundario con datos de la 2.^a Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19. Se analizaron indicadores de lactancia y alimentación complementaria, según metodología de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Unicef. Se estratificó según nivel de ingresos del hogar.

Resultados. El análisis incluyó 5763 menores de 24 meses. Aunque el 97 % fue alguna vez amamantado, solo el 47 % de los menores de 6 meses tuvo lactancia exclusiva el día previo y el 48 % mantenía la lactancia luego del año, con mayor prevalencia en los niños/as de menores ingresos. En el día previo, el 23 % de los niños/as de 6 a 23 meses no consumió ninguna verdura o fruta; el 60 % consumió alimentos no saludables y el 50 %, bebidas dulces. Las bebidas dulces y la ausencia de frutas y verduras fueron mayores en aquellos de hogares de menores ingresos.

Conclusión. La calidad de la alimentación de los niños/as dista de las recomendaciones y está condicionada por los ingresos. En los sectores empobrecidos, es menor el inicio temprano de la lactancia, la diversidad alimentaria mínima y el consumo de frutas y verduras, y es mayor el consumo de bebidas dulces.

Palabras clave: lactancia; alimentación complementaria; encuestas nutricionales; factores socioeconómicos; Argentina.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10221>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10221.eng>

Cómo citar: Zapata ME, Roviroso A, Nessier MC, Romero Mathieu N, et al. Desigualdad en las prácticas de lactancia y alimentación complementaria en la Argentina, según nivel de ingresos del hogar en 2018-19. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310221.

^a Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil Dr. Alejandro O'Donnell, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Santa Fe, Santa Fe, Argentina.

Correspondencia para María E. Zapata: mezapata@cesni.org.ar

Financiamiento: Este análisis forma parte del proyecto de investigación "Aproximaciones a la alimentación de niños y niñas argentinos menores de 2 años, desde una perspectiva cualicuantitativa" RENIS IS004013, que contó con el apoyo de las becas Salud Investiga 2022-23 del Ministerio de Salud de la Argentina.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-9-2023
Aceptado: 12-1-2024



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 alimentación adecuada en edades tempranas es clave para la supervivencia, el crecimiento saludable, el desarrollo, el aprendizaje, la prevención de enfermedades crónicas y malnutrición en todas sus formas. Además, es un derecho básico.^{1,2}

Aunque las tasas de inicio de lactancia son elevadas para la Argentina, solo el 43,7 % de los menores de 6 meses recibe lactancia exclusiva, con una caída en la prevalencia de lactancia hacia los 2 años de vida.^{3,4} El patrón alimentario de niños/as y adolescentes es significativamente menos saludable que el de adultos, con mayor porcentaje de energía proveniente de productos ultraprocesados.⁵ Esto probablemente se explica por las múltiples causas subyacentes descritas en la literatura, vinculadas a configuración de entornos que fomentan el sobrepeso y la obesidad, por la alta disponibilidad y accesibilidad a alimentos y bebidas de pobre calidad nutricional, junto con un sistema alimentario que no responde a las necesidades nutricionales de la niñez,⁶ lo cual afecta la realización plena de sus derechos.

Los antecedentes demuestran que la alimentación de la población argentina dista de cumplir con las recomendaciones, con importantes desigualdades según el nivel de ingreso y la región,⁷ esto sumado a que la malnutrición presenta una fuerte relación con la desigualdad socioeconómica y educativa.^{8,9} La precariedad de las condiciones sociales y ambientales impactan en la alimentación de la población y profundizan la vulnerabilidad de las poblaciones expuestas a riesgos ecosociales. Esta desigualdad genera, entonces, un círculo vicioso de vulnerabilidad: la malnutrición aumenta los riesgos de padecer otras enfermedades y limita la plena realización de otros derechos, como la educación, la salud y el nivel de vida adecuado.^{10,11}

Sin embargo, existe poca evidencia sobre el perfil alimentario en edades tempranas y sobre los indicadores de lactancia y alimentación complementaria recientemente actualizados por la OMS y Unicef.¹ Por eso, el objetivo de este trabajo es analizar las prácticas de lactancia y de alimentación de niños menores de 2 años de áreas urbanas de la Argentina en 2018-19, según el nivel de ingresos de los hogares.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Tipo de estudio y fuente de datos

Estudio secundario de la información de

la base de datos de la 2.^a Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 2) (disponibles en <http://datos.salud.gob.ar/dataset/ennys2>) realizada en Argentina entre 2018 y 2019. La encuesta tomó una muestra probabilística polietápica de localidades urbanas de 5000 habitantes y más. Este análisis se realizó en la muestra de niños/as de 0 a 23 meses; los cuestionarios fueron respondidos por los adultos responsables.

Se utilizaron los datos recolectados a partir del recordatorio de 24 horas que recopila el consumo individual utilizando el método de 5 pasos para registrar todos los alimentos y bebidas consumidos el día anterior a la entrevista. En la recolección, se utilizó el Atlas Fotográfico Digital de Alimentos Argentinos (AFDAA).¹² En un subconjunto, se realizó un segundo recordatorio; para este análisis, se consideraron los valores del primero. Los detalles sobre la metodología se pueden encontrar en el documento de la ENNyS.^{3,4}

Del cuestionario individual, se consideró el bloque 3, que recopila información sobre lactancia. Del cuestionario sociodemográfico, se utilizaron las variables edad, sexo, nivel educativo del jefe/a de hogar, cobertura de salud, quintil de ingreso familiar por unidad consumidora (UC), región, individuo descendiente de pueblos nativos o indígena, y percepción de asistencia alimentaria. Para todas estas variables, se consideró la categorización provista en la base de datos.^{3,4}

Variables

La *Tabla 1* resume los indicadores analizados y el cuestionario utilizado para su confección en cada caso. Para el indicador de diversidad alimentaria, los 1040 ítems registrados se clasificaron en las categorías propuestas en la metodología de OMS y Unicef.¹ Para el indicador bebidas dulces, se consideró el consumo de jugos comerciales y naturales (exprimidos), gaseosas, aguas saborizadas, leches saborizadas, yogur bebible y bebidas vegetales saborizadas. También se elaboró otro indicador considerando el consumo de azúcar, que puede ser tanto para endulzar bebidas como preparaciones. Para el indicador alimentos no saludables, se consideraron galletitas, amasados de pastelería, caramelos, golosinas, helados, postres y productos de copetín.

La frecuencia mínima de comidas y dieta mínima aceptable no pudieron ser calculados

TABLA 1. Fuente de información para cada variable analizada de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19

Indicadores para lactancia	Fuente de datos para obtener/construir indicador	
	Cuestionario 0-23 meses	Recordatorio 24 horas
1. Alguna vez amamantado/a (0 a 23 meses)	BLOQUE 3. Pregunta 3.1	
2. Inicio temprano de la lactancia materna (0 a 23 meses)	BLOQUE 3. Pregunta 3.2	
3. Lactancia materna exclusiva menores de 6 meses (0 a 5 meses)		x
4. Lactancia mixta para menores de 6 meses (0 a 5 meses)		x
5. Lactancia continua 12-23 meses		x
Indicadores para alimentación complementaria		
1. Introducción de alimentos sólidos, semisólidos o blandos 6-8 meses		x
2. Diversidad alimentaria mínima 6-23 meses		x
3. Frecuencia mínima de comidas 6-23 meses		ND
4. Frecuencia mínima de alimentación con leche para niños/as no amamantados/as 6-23 meses		ND
5. Dieta mínima aceptable 6-23 meses		ND
6. Consumo de huevo y/o carne 6-23 meses		x
7. Consumo de bebidas dulces 6-23 meses		x
8. Consumo de alimentos no saludables 6-23 meses		x
9. Cero consumo de vegetales o frutas 6-23 meses		x
Indicadores adicionales		
1. Alimentación con biberón 0-23 meses	BLOQUE 3. Pregunta 3.15	
2. Gráfico de área de alimentación infantil en niños y niñas de 0 a 5 meses de edad que fueron alimentados exclusivamente con leche materna, leche materna y agua solamente, leche materna y líquidos no lácteos, leche materna y leche animal/fórmula, leche materna y alimentos complementarios, y no amamantados/as durante el día anterior.		x
Diversidad alimentaria		
1. Presencia de los diferentes grupos de alimentos de diversidad 6-23 meses		x
2. Puntaje de diversidad 6-23 meses		x

ND: no disponible por falta de datos para su construcción.

porque la base no dispone de información sobre momentos de comida.

Análisis de datos

Se realizó análisis descriptivo y se estratificaron las variables de interés según el quintil de ingresos del hogar, considerando la ponderación muestral. Las diferencias se contrastaron a partir de los intervalos de confianza del 95 %. Se utilizó el *software* SPSS versión 20.

Consideraciones éticas

Este estudio se realizó sobre la base de los datos obtenidos por la ENNyS 2018-19, que incluyó niños y niñas, menores de 2 años y fue autorizado por el Comité de Ética de la Dirección de Investigación para la Salud del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

RESULTADOS

La ENNyS incluyó 5763 niños/as de 0 a 23 meses cuyas características se presentan en la *Tabla 2*. La mayor proporción de niños/as menores de 2 años en la Argentina se concentra en el centro del país. El 58,5 % de los jefes/as de hogar no completó el nivel secundario; más de la mitad de los hogares donde viven menores de 2 años corresponden a los quintiles de ingresos 1 y 2. Del total de hogares, un tercio recibe ayuda alimentaria.

En relación con el nivel educativo y la cobertura de salud, se observan gradientes inversos en las diferentes categorías a medida que aumenta el nivel de ingreso. La recepción de ayuda alimentaria disminuye a medida que aumentan los ingresos del hogar, con el valor más alto (50 %) en los hogares del quintil 1.

TABLA 2. Características de la muestra de niños y niñas de 0 a 23 meses de localidades urbanas de la Argentina, Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19

	TOTAL n = 5763	Q1 n = 1727	Q2 n = 1443	Q3 n = 1038	Q4 n = 901	Q5 n = 654
%	100	29,2	25,8	17,3	15,5	12,2
Ingreso del hogar por unidad consumidora (\$ ARS)	10 194	4097	7535	10 145	14 180	25 481
media (DE)	(7616)	(1654)	(1265)	(1669)	(2757)	(9744)
Edad (meses)	11,7	11,3	11,8	11,9	11,6	12,4
media (DE)	(6,7)	(6,8)	(6,7)	(6,6)	(6,6)	(6,7)
Grupos de edad, %						
0 a 5 meses	22,7	25,2	22,8	19,9	23,3	19,6
6 a 11 meses	28,5	29,9	27,2	28,4	28,9	28,0
12 a 17 meses	25,2	22,2	25,8	28,6	25,7	25,7
18 a 23 meses	23,6	22,7	24,2	23,1	22,1	26,7
Mujeres, %	46,7	45,8	46,6	48,2	45,7	48,3
Nivel educativo del jefe/a de hogar, %						
Hasta secundario incompleto (<12 años)	58,5	80,5	72,2	55,1	35,0	11,4
Secundario completo o más (≥12 años)	40,3	18,8	25,7	43,9	63,7	88,2
Sin dato	1,2	0,7	2,1	1,0	1,3	0,5
Cobertura de salud, %						
Público	58,7	88,5	74,2	52,3	22,8	8,8
Obra social o prepaga	41,0	11,1	25,5	47,5	76,8	91,1
Sin dato	0,3	0,4	0,3	0,2	0,4	0,1
Región, %						
Gran Buenos Aires (GBA)	34,1	33,8	38,7	32,9	31,7	30,2
Pampeana	29,7	30,7	28,1	30,1	31,0	28,4
Noroeste (NOA)	12,6	13,2	10,7	12,5	12,5	15,7
Noreste (NEA)	9,4	8,0	8,4	11,3	9,4	11,8
Cuyo	7,4	7,7	6,8	7,9	7,3	6,9
Patagonia	6,8	6,6	7,3	5,3	8,0	7,1
Indígenas o descendientes de pueblos nativos, %	2,0	3,2	1,9	1,0	2,4	0,2
Algún miembro del hogar con asistencia alimentaria, %	33,1	50,0	39,2	28,5	16,1	7,4

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de la ENNyS 2018-19.

DE: desviación estándar, n: número, Q: quintil.

La Tabla 3 presenta los resultados para cada uno de los indicadores de lactancia y alimentación complementaria. Casi la totalidad de los niños/as de la Argentina recibieron lactancia materna alguna vez (96,9 %), pero solo alrededor de la mitad (56,4 %) fueron puestos al pecho en la primera hora de vida.

De acuerdo con la información del recordatorio alimentario del día anterior, en el grupo de 0 a 5 meses, el 46,6 % recibió lactancia exclusiva el día previo y el 26,8 %, lactancia mixta. En la Figura 1, se puede observar la diferencia entre el patrón de alimentación ideal y el patrón de los niños/as de la Argentina. En el grupo de 12 a 23 meses, el 47,7 % continúa con lactancia. El día anterior a la encuesta, 3 de cada 4 menores de 2 años consumieron algún líquido (agua, té, leche, leche materna, etc.) y/o algún alimento (como cereales, papillas, etc.) en biberón o mamadera.

Con relación a la alimentación complementaria, se destaca que, en el día previo a la encuesta, 9 de cada 10 niños/as de 6 a 8 meses consumieron alimentos sólidos, semisólidos o suaves (91,4 %). En el grupo de 6 a 23 meses, el indicador con mayor adherencia fue el consumo de carnes y/o huevo (78,0 %). Un 59,7 % de los niños/as de 6 a 23 meses el día previo consumió alimentos no saludables y la mitad (49,6 %) consumió bebidas dulces, cifra que asciende al 63,9 % si se considera el uso de azúcar de mesa. Uno de cada 5 no consumió ninguna fruta ni verdura (Tabla 3).

En relación con la diversidad alimentaria, en promedio los niños/as de 6 a 23 meses consumieron $4,6 \pm 1,4$ grupos de alimentos diferentes y el 54,8 % acumuló al menos 5 grupos diferentes. Las legumbres, semillas y frutos secos presentaron menor frecuencia –apenas el 3,6 % de los niños/as de 6 a 23 meses los

TABLA 3. Prevalencia de indicadores de lactancia materna y alimentación complementaria de la Organización Mundial de la Salud y UNICEF para niños/as menores de 24 meses, Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19

Indicadores para lactancia	n	TOTAL	Q1	Q2 %	Q3	Q4	Q5
				(IC95%)			
1. Alguna vez amamantado/a (0 a 23 meses)	5494	96,9 (96,4-97,3)	96,7 (95,8-97,5)	95,7 (94,6-96,7)	98,1 (97,2-98,9)	96,9 (95,3-97,7)	98,2 (97,0-99,0)
2. Inicio temprano de la lactancia materna (0 a 23 meses)	3261	56,4 (55,1-57,7)	56,2 (53,7-58,5)	54,5 (51,9-57,1)	56,6 (53,5-59,7)	55,0 (51,7-58,4)	62,4 (58,6-66,0)
3. Lactancia materna exclusiva menores de 6 meses (0 a 5 meses)	713	46,6 (43,9-49,3)	40,4 (35,8-45,1)	48,1 (42,9-53,5)	48,4 (41,2-55,2)	51,0 (44,1-57,9)	52,6 (44,6-61,2)
4. Lactancia mixta para menores de 6 meses (0 a 5 meses)	349	26,8 (24,4-29,2)	23,5 (19,7-27,7)	21,8 (17,7-26,5)	30,2 (24,2-37,1)	37,1 (30,5-43,8)	29,4 (22,2-37,4)
5. Lactancia continua (12 a 23 meses)	1413	47,7 (45,8-49,5)	47,8 (44,3-51,3)	49,2 (45,7-52,9)	53,9 (49,5-58,2)	45,0 (40,5-49,8)	38,7 (33,9-43,8)
Indicadores para alimentación complementaria							
1. Introducción de alimentos sólidos, semisólidos o blandos (6 a 8 meses)	664	91,4 (89,2-93,2)	86,6 (81,9-90,6)	92,2 (88,0-95,3)	93,9 (89,7-97,1)	94,1 (88,7-97,6)	94,3 (88,9-98,4)
2. Diversidad alimentaria mínima (6 a 23 meses)	2415	54,8 (53,3-56,3)	55,4 (52,6-58,1)	56,7 (53,9-59,6)	50,4 (47,0-53,9)	48,9 (45,1-52,7)	63,0 (58,9-66,9)
3. Frecuencia mínima de comidas (6 a 23 meses)		ND					
4. Frecuencia mínima de alimentación con leche para niños/as no amamantados/as (6 a 23 meses)		ND					
5. Dieta mínima aceptable (6 a 23 meses)		ND					
6. Consumo de huevo y/o carne (6 a 23 meses)	3301	78,0 (76,7-79,1)	77,9 (75,6-80,2)	78,0 (75,5-80,3)	76,6 (73,6-79,5)	75,2 (71,8-78,3)	83,1 (79,9-86,1)
7. Consumo de bebidas dulces (6 a 23 meses)	2038	49,6 (48,1-51,1)	54,8 (52,0-57,5)	52,8 (49,9-55,7)	48,6 (45,2-52,1)	43,3 (39,5-46,9)	40,5 (36,6-44,7)
7.b Consumo de bebidas dulces y azúcar de mesa (6 a 23 meses)	2763	63,9 (62,5-65,3)	71,7 (69,2-74,1)	69,5 (66,8-72,1)	61,4 (58,0-64,7)	54,9 (51,2-58,6)	49,7 (45,5-53,8)
8. Consumo de alimentos no saludables (6 a 23 meses)	2359	59,7 (58,3-61,2)	55,9 (53,2-58,6)	60,0 (57,1-62,8)	58,8 (55,5-62,3)	64,8 (61,0-68,2)	63,0 (58,9-66,9)
9. Cero consumo de vegetales o frutas (6 a 23 meses)	1036	23,0 (21,8-24,3)	24,9 (22,5-27,3)	23,8 (21,4-26,3)	26,8 (23,8-30,0)	24,2 (21,1-27,6)	10,2 (7,9-12,9)
Indicadores adicionales							
1. Alimentación con biberón (6 a 23 meses)*	4345	76,6 (75,4-77,6)	78,1 (76,1-80,1)	75,8 (73,6-78,0)	74,9 (72,1-77,5)	75,2 (72,3-78,0)	78,5 (75,3-81,5)

ND: no disponible por falta de datos para su construcción.

Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de la ENNyS 2018-19.

*Analizada a partir del cuestionario individual a partir de la pregunta: “3.15 Algún día de la semana pasada, ¿consumió el niño/a algún líquido (como agua, té, leche, leche materna, etc.) y/o algún alimento (como cereales, papillas, etc.) en biberón o mamadera?”.

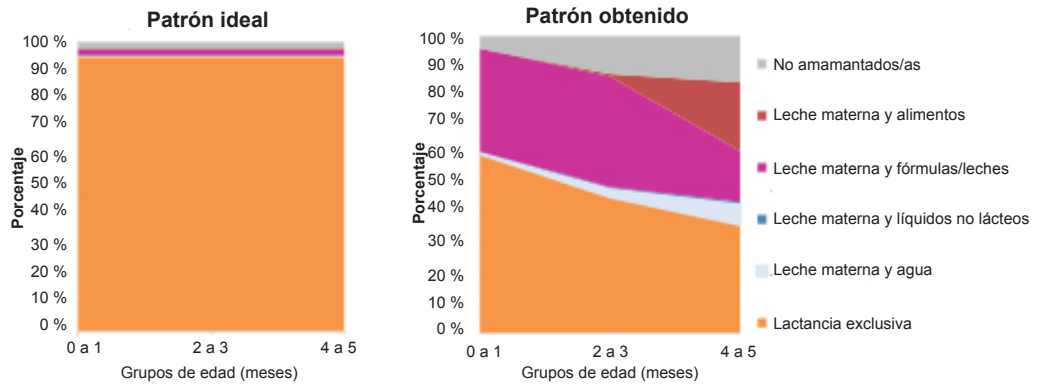
n: número, Q: quintil, IC95%: intervalo de confianza del 95 %.

consumió—, mientras que los productos lácteos y los cereales, la mayor frecuencia; fueron consumidos por el 78,6 % y el 72,3 % de los niños/as, respectivamente (Figura 2).

Al analizar los indicadores de lactancia, según nivel de ingresos del hogar, se observa mayor prevalencia de inicio temprano en los niños/as del quintil 5, en tanto que la lactancia continua presenta variaciones a lo largo de los diferentes niveles de ingresos, con menor prevalencia en el quintil 5 respecto al 1 (Tabla 3).

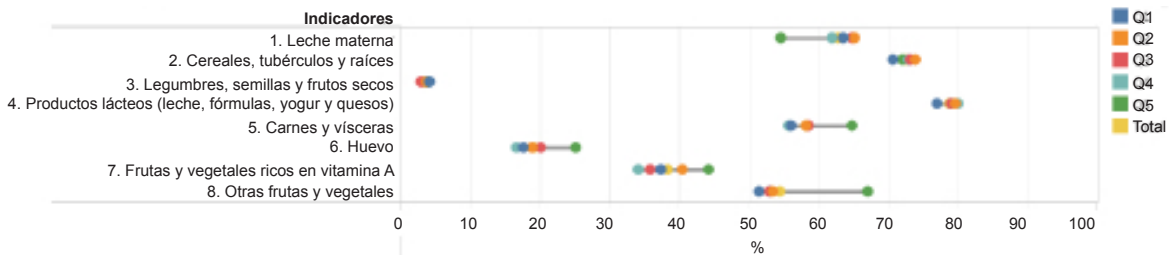
En los indicadores de alimentación complementaria, se observan diferencias en el consumo de bebidas dulces, y de bebidas dulces y azúcar de mesa; ambos son menores a medida que aumentan los ingresos del hogar. El consumo de alimentos no saludables es más elevado a medida que aumentan los ingresos del hogar. Uno de cada 4 niños/as no consumió frutas o verduras el día anterior; los niños/as de hogares del quintil 5 tuvieron cifras inferiores al promedio nacional (Tabla 3). En el consumo de alimentos

FIGURA 1. Gráfico de área de alimentación infantil en niños y niñas de 0 a 5 meses de áreas urbanas de la Argentina, Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de la ENNyS 2018-19.
 Nota: para construir los grupos de edad, se consideró la edad truncada.

FIGURA 2. Consumo de grupos de alimentos de diversidad alimentaria en niños y niñas de 6 a 23 meses de áreas urbanas de la Argentina, total y por nivel de ingreso del hogar, Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19



Fuente: Elaboración propia a partir de los datos de la ENNyS 2018-19.

por grupos de diversidad alimentaria, la distancia mayor entre el quintil 1 y el 5 se observa para huevos, otras frutas y vegetales, frutas y verduras ricas en vitamina A, y carnes y vísceras. El porcentaje que los incluyó en la alimentación fue mayor en los niños/as del quintil 5, en tanto que la leche materna presenta distancia con tendencia opuesta (Figura 2).

DISCUSIÓN

Los resultados hallados dan cuenta de las asimetrías en las prácticas de lactancia y alimentación complementaria de niños/as menores de 2 años de áreas urbanas de la Argentina según el nivel de ingresos de los hogares. Las disparidades del patrón alimentario están condicionadas por los precios de los alimentos, principalmente en las sociedades urbanizadas, por lo que el ingreso podría comportarse como determinante estructural de las decisiones de compra de alimentos en el hogar.¹³

En primer lugar, tal como se reportó en el informe de la ENNyS,^{3,4} se evidencia un buen inicio de la lactancia materna, pero solo alrededor de la mitad de los niños/as son puestos al pecho en la primera hora de vida y menos de la mitad de los menores de 6 meses se alimenta exclusivamente con leche materna, con cifras inferiores en los niños/as de hogares de menores ingresos, inversamente a lo que sucede con la lactancia continua al año de vida.

En segundo lugar, los resultados evidencian una baja prevalencia de diversidad alimentaria mínima. Una dieta carente de diversidad puede aumentar el riesgo de deficiencias de micronutrientes, lo que puede perjudicar el desarrollo físico y cognitivo de los niños/as. Este comportamiento es uniforme en toda la población infantil, dado que el puntaje general no se asocia con los ingresos del hogar, pero, al desagregar por grupos de alimentos, se observan algunas categorías que presentan mayor distancia

según los ingresos del hogar. El indicador de ausencia de consumo de frutas y verduras demuestra que alrededor de una cuarta parte de los niños/as menores de 2 años no consumió el día anterior ninguna fruta y/o verdura, y que esa condición es solo menos prevalente en los niños/as del quintil 5 de ingresos. Este patrón es coincidente con análisis realizados a partir de encuestas de gastos de hogares, que muestran importantes desigualdades en el consumo de frutas y verduras según las condiciones de vida de los hogares.¹⁴ Estos resultados dan cuenta de cómo el ingreso podría operar como determinante estructural de las prácticas alimentarias, reflejo de las desventajas de este grupo social en el que más de tres cuartas partes de los jefes/as de los quintiles 1 y 2 no alcanzan educación secundaria y reciben cobertura de salud en efectores públicos.

En tercer lugar, más de la mitad de los menores de 2 años consumió el día anterior alimentos y bebidas que las guías alimentarias^{15,16} recomiendan evitar porque se asocian con una mala calidad de alimentación, particularmente bebidas dulces y azúcar de mesa, cuyo consumo es mayor en los hogares con menores ingresos. Esto coincide con estudios previos que utilizan datos de la ENNyS 2 para personas mayores de 2 años, que demuestran consumos alejados de las recomendaciones,⁵ con una alta presencia de productos ultraprocesados especialmente en los niños/as más pequeños.⁵ En Argentina, se encuentra vigente la Ley 27642 de Promoción de Alimentación Saludable reglamentada en 2022, que tiene entre sus objetivos regular la promoción, publicidad y patrocinio de los productos ultraprocesados, principalmente aquellos orientados al público infantil, así como también su oferta en entornos escolares. Será un desafío para las próximas investigaciones evaluar cómo ha influido su implementación en estos indicadores.

Dentro de las fortalezas de este trabajo, se destaca la disponibilidad de información más recientemente obtenida, dado que desde el 2005 no se contaba con datos sobre prácticas de alimentación temprana que tuvieran representatividad nacional, y tampoco se encontraron datos para la Argentina en el análisis realizado por Unicef.¹⁷ Además, brinda oportunidades para identificar los principales problemas en las prácticas de lactancia y alimentación complementaria de los niños/as menores de 2 años de entornos urbanos de la

Argentina, lo cual permite establecer prioridades y planificar acciones focalizadas.

Entre las limitaciones, es necesario considerar que, como la muestra solo incluye población de localidades urbanas de al menos 5000 habitantes, estos no son representativos de localidades urbanas más pequeñas y de aglomerados rurales. Asimismo, si bien este estudio empleó las fuentes de información disponibles más actuales, la naturaleza dinámica de la composición social podría no representar las transformaciones más recientes.

Establecer hábitos alimentarios saludables en edades tempranas forma parte de una estrategia relevante para combatir la obesidad y prevenir la malnutrición.¹⁸ Para favorecer una alimentación de calidad, las políticas deben contemplar múltiples estrategias^{19,20} y considerar varias dimensiones, dado que las prácticas alimentarias son afectadas por determinaciones estructurales y dinámicas socioculturales que condicionan tanto las elecciones alimentarias como el acceso a una alimentación de calidad desde el comienzo de la vida.²¹

Las deficiencias alimentarias implican la vulneración del derecho humano a la alimentación adecuada en la niñez en términos del primer inciso del artículo 11 del Pacto de los Derechos Económicos, Sociales y Culturales,²² del artículo 24.c de la Convención de los Derechos del Niño,²³ y de los artículos 12 y 16 de la Convención Americana sobre los Derechos Humanos.²⁴ Esto afecta también el derecho a la salud de una población particularmente vulnerable como la infantil, lo cual tiene implicaciones graves para el bienestar de este grupo, así como para la salud pública a corto y largo plazo. Por presentar la población infantil una particular vulnerabilidad frente al entorno alimentario, el fomento de las políticas de cuidados orientadas a la promoción de la lactancia y acceso a alimentos de calidad nutricional constituye un mecanismo indispensable para la prevención de la malnutrición, la protección de la seguridad alimentaria y el bienestar de la población, y de esta manera para la realización efectiva de los derechos a la alimentación y la salud.

CONCLUSIÓN

Los resultados evidencian que en los niños/as menores de 2 años de áreas urbanas de Argentina la alimentación dista de las recomendaciones y está afectada por los ingresos. En los sectores empobrecidos,

es menor el inicio temprano de la lactancia materna, la diversidad alimentaria mínima, el consumo de frutas y verduras, y es mayor el consumo de bebidas dulces. Son necesarios abordajes integrales centrados en los entornos y en el sistema alimentario, que al mismo tiempo contribuyan a mejorar la alimentación de toda la población, especialmente desde edades tempranas, y a reducir las desigualdades en el acceso a una alimentación de calidad.■

REFERENCIAS

- World Health Organization, United Nations Children's Fund. Indicators for assessing infant and young child feeding practices: definitions and measurement methods. Geneva: WHO/UNICEF; 2021. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340706/9789240018389-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Hanson M, Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;106(1):272-80.
- Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud: Resumen ejecutivo. Buenos Aires, 2019. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/2deg-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-resumen-ejecutivo#:~:text=La%20ENNyS%20es%20una%20encuesta%20nacional%20que%20proporciona,de%2024%20hs%20%28R24H%29%2C%20y%20la%20lactancia%20materna>
- Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 2ª Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 2): Indicadores priorizados. Buenos Aires, 2019. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/2deg-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-indicadores-priorizados>
- Zapata ME, Roviroso A, Carmuega E. Descripción de la ingesta de energía según grado de procesamiento de los alimentos. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(5):e202202861.
- Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. El sobrepeso en la niñez: Un llamado para la prevención en América Latina y el Caribe. Ciudad de Panamá: UNICEF, 2021. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.unicef.org/lac/informes/el-sobrepeso-en-laninez>
- Zapata ME, Roviroso A, Carmuega E. Evaluación de las guías alimentarias para la población argentina: Inequidad según nivel de ingreso y por región. *Rev Argent Salud Pública*. 2022;14:68.
- Zapata ME, Soruco AI, Carmuega E. Malnutrition in all its forms and socio-economic indicators in Argentina. *Public Health Nutr*. 2020;23(Suppl 1):s13-20.
- Tumas N, Rodríguez Junyent C, Aballay L, Scruzzi G, Pou S. Nutrition transition profiles and obesity burden in Argentina. *Public Health Nutr*. 2019;22(12):2237-47.
- Bonet de Viola AM. Derechos sociales, normas de acceso y democracia. La agenda de los derechos humanos para una convivencia solidaria. *Rev Latinoam Derecho Soc*. 2018;26. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/4296/429654085001/429654085001.pdf>
- Bonet de Viola AM. Consecuencias de la clasificación de los derechos humanos en función de la justiciabilidad de los derechos sociales. *Rev Fac Derecho Cienc Polít*. 2016;46(124):17-32.
- Universidad Nacional de La Matanza. Atlas Fotográfico Digital de Alimentos Argentinos (AFDAA): evaluación de la pertinencia, utilidad y validez de la herramienta entre usuarios. Buenos Aires, 2019. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://repositoriocyt.unlam.edu.ar/bitstream/123456789/1258/1/INFORME%20FINAL%20E-013-Atlas%20Fotogr%20a%20Digital%20de%20Alimentos%20Argentinos%20%28AFDAA%29%3a%20evaluaci%20n%20de%20la%20pertinencia%20utilidad%20y%20validez%20de%20la%20herramienta%20entre%20usuarios.pdf>
- Rivera Dommarco JA, Colchero Aragonés MA, Fuentes ML, González de Cosío Martínez T, et al (eds). La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. Cuernavaca (MEX): Instituto Nacional de Salud Pública; 2018. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.insp.mx/produccion-editorial/novedades-editoriales/4971-obesidad-mexico-politica-publica-prevencion-control.html>
- Ballesteros M, Zapata ME, Freidin B, Tamburini C, Roviroso A. Desigualdades sociales en el consumo de verduras y frutas según características de los hogares argentinos. *Salud Colect*. 2022;18:e3835.
- Argentina. Ministerio de Salud. Guías Alimentarias para la Población Argentina. Documento técnico metodológico. Buenos Aires: MINSAL; 2016. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guias-alimentarias-para-la-poblacion-argentina-manual-de-aplicacion>
- Argentina. Ministerio de Salud. Guías Alimentarias para la población infantil. Documento técnico metodológico. Buenos Aires: MINSAL; 2009. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000562cnt-guias-alimentarias-familia.pdf>
- United Nations Children's Fund. UNICEF global databases, based on MICS: update December 2022. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/diets/>
- McPhie S, Skouteris H, Daniels L, Jansen E. Maternal correlates of maternal child feeding practices: a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2014;10(1):18-43.
- Global Panel on Agriculture and Food Systems for Nutrition. Improving nutrition through enhanced food environments. Policy Brief No. 7. London: GFAFSN; 2017. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.glopan.org/sites/default/files/Downloads/FoodEnvironmentsBrief.pdf>
- High Level Panel of Experts on Food Security and Nutrition. Nutrition and food systems. A report by the High Level Panel of Experts on Food Security and Nutrition. Rome; HLPE; 2017. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.fao.org/3/i7846e/i7846e.pdf>
- Hawkes C. Globalization, Food and Nutrition Transitions: WHO Commission on Social Determinants of Health. Globalization Knowledge Network, Research Papers Ottawa. Ottawa, 2007. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://qplus.qmul.ac.uk/pluginfile.php/153824/mod_book/chapter/3026/CSDH_Hawkes.pdf
- OHCHR, Oficina del Alto Comisionado de Naciones Unidas para los Derechos Humanos Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales. 1966. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en:

https://www.ohchr.org/sites/default/files/cescr_SP.pdf

23. UNICEF Comité Español. Convención sobre los Derechos del Niño. Madrid: UNICEF. 2006. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.unicef.org/es/convencion-derechos-nino>
24. Organización de los Estados Americanos. Convención Americana sobre Derechos Humanos (Pacto de San José). 1969. [Consulta: 12 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.oas.org/dil/esp/1969_Convenci%C3%B3n_Americana_sobre_Derechos_Humanos.pdf

Inequality in breastfeeding and complementary feeding practices in Argentina by household income level in 2018–2019

María E. Zapata^a , Alicia Rovirosa^a , María C. Nessier^{a,b} , Natalia Romero Mathieu^b ,
Julieta R. Gijena^b , Ana M. Bonet^b 

ABSTRACT

Introduction. Diet quality is a right related to survival, healthy growth, prevention of chronic diseases, and malnutrition in all its forms. The objective of this study was to analyze breastfeeding and feeding practices in children younger than 2 years from urban areas of Argentina in 2018–2019 according to their household income level.

Population and methods. Secondary analysis of data of the Second National Survey on Nutrition and Health (ENNyS2) of 2018–2019. Breastfeeding and complementary feeding indicators proposed by the World Health Organization (WHO) and the United Nations Children's Fund (UNICEF) were analyzed. Data were stratified by household income level.

Results. The analysis included 5763 children younger than 24 months old. Although 97% was ever breastfed, only 47% of infants younger than 6 months were exclusively breastfed the previous day and 48% continued with breastfeeding after 1 year old, with a higher prevalence in low-income children. The previous day, 23% of children aged 6 to 23 months did not eat any fruit or vegetable, 60% consumed unhealthy foods, and 50% consumed sweet beverages. The consumption of sweet beverages and the absence of fruit and vegetables were higher in low-income households.

Conclusion. The quality of children's diet is far from the recommendations and is conditioned by income. Early initiation of breastfeeding, minimum dietary diversity, fruit and vegetable consumption are lower and sweet beverage consumption is greater in impoverished sectors.

Keywords: *breastfeeding; complementary feeding; nutritional surveys; socioeconomic factors; Argentina.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10221>.eng

To cite: Zapata ME, Rovirosa A, Nessier MC, Romero Mathieu N, et al. Inequality in breastfeeding and complementary feeding practices in Argentina by household income level in 2018–2019. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310221.

^a Child Nutrition Study Center Dr. Alejandro O'Donnell (Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil Dr. Alejandro O'Donnell), City of Buenos Aires, Argentina; ^b School of Health Sciences (Facultad de Ciencias de la Salud), Universidad Católica de Santa Fe, Santa Fe, Argentina.

Correspondence to María E. Zapata: mezapata@cesni.org.ar

Funding: This analysis is part of the research project titled "An approach to the diet of Argentine children younger than 2 years from a qualitative-quantitative perspective," RENIS IS004013, conducted with the support of the Health Research Scholarships 2022–2023 granted by the National Ministry of Health of Argentina.

Conflict of interest: None.

Received: 9-14-2023

Accepted: 1-12-2024



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

Adequate nutrition at an early age is key to survival, healthy growth, development, learning, prevention of chronic diseases, and malnutrition in all its forms. In addition, it is a basic right.^{1,2}

Although breastfeeding initiation rates are high for Argentina, only 43.7% of children younger than 6 months are exclusively breastfed, with a drop in the prevalence of breastfeeding by 2 years of age.^{3,4} The dietary pattern of children and adolescents is significantly less healthy than that of adults, with a higher percentage of energy obtained from ultra-processed foods.⁵ This is probably explained by the multiple underlying causes described in the bibliography, which are related to settings that promote overweight and obesity, a high availability and accessibility of foods and beverages of poor nutritional quality, together with a dietary system that does not respond to the nutritional needs of children,⁶ which affects the full realization of their rights.

The background information shows that diet of the Argentine population is far from the recommendations, with significant inequalities based on their income level and region,⁷ in addition to the fact that malnutrition is strongly related to socioeconomic and educational inequalities.^{8,9} Precarious social and environmental conditions have an impact on the population's food supply and increase the vulnerability of populations exposed to ecological and social risks. Such inequality results in a vicious circle of vulnerability: malnutrition increases the risk of other diseases and limits the full realization of other rights, such as education, health, and an adequate standard of living.^{10,11}

However, there is little evidence about dietary patterns at an early age and about breastfeeding and complementary feeding indicators recently updated by the World Health Organization (WHO) and the United Nations Children's Fund (UNICEF).¹ Therefore, the objective of this study was to analyze breastfeeding and feeding practices in children younger than 2 years from urban areas of Argentina in 2018–2019 according to their household income level.

POPULATION AND METHODS

Type of study and source of data

Secondary analysis of data obtained from the database of the Second Nutritional Survey on Nutrition and Health (Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, ENNyS 2) (available at <http://datos.salud.gob.ar/dataset/ennys2>), conducted in

Argentina between 2018 and 2019. The survey was based on a multistage probability sample of urban areas with 5000 inhabitants or more. This analysis was performed using the sample of children aged 0 to 23 months; questionnaires were completed by their adult caregivers.

Data were collected using a 24-hour recall interview about individual consumption using the 5-step method to record all foods and beverages consumed the day prior to the interview. The Argentine Food Digital Photographic Atlas (Atlas Fotográfico Digital de Alimentos Argentinos, AFDA) was used during collection of the data. In a subset of the population, a second recall interview was conducted; for this analysis, the values of the first interview were used. The details about the methodology can be found in the ENNyS document.^{3,4}

Block 3 of the individual questionnaire, which collects information on breastfeeding, was considered. The following variables were obtained from the sociodemographic questionnaire: age, sex, level of education of the head of household, health coverage, family income quintile per consumer unit (CU), region, and status as indigenous individual or descendant of indigenous peoples, and participation in a food assistance program. All these variables were categorized according to the survey database.^{3,4}

Variables

Table 1 summarizes analyzed indicators and the questionnaire used to develop each one. For the dietary diversity indicator, the 1040 items recorded were classified into the categories proposed in the WHO and UNICEF methodology.¹ For the sweet beverages indicator, the consumption of commercial and fresh (natural) juices, soft drinks, flavored waters, flavored milks, liquid yogurt, and flavored plant-based beverages were considered. Another indicator was also developed considering sugar consumption, which may be used to sweeten beverages as well as preparations. For the unhealthy food indicator, cookies, pastries, candies, sweets, ice cream, desserts, and snacks were considered.

The minimum meal frequency and minimum acceptable diet could not be estimated because the database does not include data on meal times.

Data analysis

A descriptive analysis was performed and outcome measures were stratified by the

TABLE 1. Source of information for each analyzed variable included in the National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019

Breastfeeding indicators	Source of data to obtain/develop the indicator	
	0–23 month of age questionnaire	24-hour recall
1. Ever breastfed (0 to 23 months old)	BLOCK 3. Question 3.1	
2. Early initiation of breastfeeding (0 to 23 months of age)	BLOCK 3. Question 3.2	
3. Exclusive breastfeeding under 6 months (0 to 5 months of age)		x
4. Mixed milk feeding under 6 months (0 to 5 months of age)		x
5. Continued breastfeeding (12–23 months of age)		x
Complementary feeding indicators		
1. Introduction of solid, semisolid or soft foods 6–8 months		x
2. Minimum dietary diversity 6–23 months		x
3. Minimum meal frequency 6–23 months		NA
4. Minimum milk feeding frequency for non-breastfed children 6–23 months		NA
5. Minimum acceptable diet 6–23 months		NA
6. Egg and/or flesh food consumption 6–23 months		x
7. Sweet beverage consumption 6–23 months		x
8. Unhealthy food consumption 6–23 months		x
9. Zero vegetable or fruit consumption 6–23 months		x
Additional indicators		
1. Bottle feeding 0–23 months	BLOCK 3. Question 3.15	
2. Area chart depicting infant feeding in infants 0–5 months of age who were fed exclusively with breast milk, breast milk and water only, breast milk and non-milk liquids, breast milk and animal milk/formula, breast milk and complementary foods, and not breastfed during the previous day.		
Dietary diversity		
1. Presence of food group diversity 6–23 months		x
2. Diversity score 6–23 months		x

NA: not available due to missing data necessary for its development.

household income quintile, considering the weighted sample. Differences were compared using 95% confidence intervals (CIs). The SPSS software, version 20, was used.

Ethical considerations

This study was conducted based on the data obtained from the ENNyS of 2018–2019 database, which included children younger than 2 years and was authorized by the Ethics Committee of the Department of Health Research of the National Ministry of Health and Social Development.

RESULTS

The ENNyS included 5763 children aged 0 to 23 months; their characteristics are described in *Table 2*. The highest proportion of children under 2 years in Argentina is concentrated in the center of the country. Also, 58.5% of the heads of

household did not complete secondary education; more than half of the households with children younger than 2 years corresponded to income quintiles 1 and 2. One third of all households received food assistance.

In relation to the level of education and health coverage, inverse gradients were observed in the different categories as the income level increases. Participation in a food assistance program reduces as the household income level increases; the highest value (50%) was observed in households in quintile 1.

Table 3 describes the results for each breastfeeding and complementary feeding indicator. Almost all children in Argentina were ever breastfed (96.9%), but the initiation of breastfeeding in the first hour of life was observed in approximately only half of children (56.4%).

According to the 24-hour food recall, in the group of infants aged 0 to 5 months, 46.6%

TABLE 2. Characteristics of the sample of infants and children aged 0 to 23 months from urban areas of Argentina, National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019

	TOTAL n = 5763	Q1 n = 1727	Q2 n = 1443	Q3 n = 1038	Q4 n = 901	Q5 n = 654
%	100	29.2	25.8	17.3	15.5	12.2
Household income per consumer unit (ARS)	10 194	4097	7535	10 145	14 180	25 481
mean (SD)	(7616)	(1654)	(1265)	(1669)	(2757)	(9744)
Age (months old)	11.7	11.3	11.8	11.9	11.6	12.4
mean (SD)	(6.7)	(6.8)	(6.7)	(6.6)	(6.6)	(6.7)
Age groups, %						
0 to 5 months	22.7	25.2	22.8	19.9	23.3	19.6
6 to 11 months	28.5	29.9	27.2	28.4	28.9	28.0
12 to 17 months	25.2	22.2	25.8	28.6	25.7	25.7
18 to 23 months	23.6	22.7	24.2	23.1	22.1	26.7
Women, %	46.7	45.8	46.6	48.2	45.7	48.3
Level of education of head of household, %						
Incomplete secondary education (< 12 years)	58.5	80.5	72.2	55.1	35.0	11.4
Complete secondary or higher education (≥ 12 years)	40.3	18.8	25.7	43.9	63.7	88.2
No data	1.2	0.7	2.1	1.0	1.3	0.5
Health coverage, %						
Public	58.7	88.5	74.2	52.3	22.8	8.8
Private company or labor union	41.0	11.1	25.5	47.5	76.8	91.1
No data	0.3	0.4	0.3	0.2	0.4	0.1
Region, %						
GBA	34.1	33.8	38.7	32.9	31.7	30.2
Pampa	29.7	30.7	28.1	30.1	31.0	28.4
NOA	12.6	13.2	10.7	12.5	12.5	15.7
NEA	9.4	8.0	8.4	11.3	9.4	11.8
Cuyo	7.4	7.7	6.8	7.9	7.3	6.9
Patagonia	6.8	6.6	7.3	5.3	8.0	7.1
Indigenous or descendant of indigenous peoples, %	2.0	3.2	1.9	1.0	2.4	0.2
Any household member receiving food assistance, %	33.1	50.0	39.2	28.5	16.1	7.4

Source: Developed by the authors based on data from the ENNyS 2018-2019.

SD: standard deviation, n: number, Q: quintile, GBA: Greater Buenos Aires Area, NOA: Northwest region of Argentina, NEA: Northeast region of Argentina.

received exclusive breastfeeding the previous day and 26.8% received mixed milk feeding. *Figure 1* shows the difference in the ideal feeding pattern and the pattern observed in Argentine children. In the group of children aged 12 to 23 months, 47.7% continued with breastfeeding. The day before the survey, 3 out of every 4 children younger than 2 years consumed any liquid (water, tea, animal milk, breast milk, etc.) and/or any food (cereals, pap, etc.) using a bottle.

In relation to complementary feeding, it should be noted that, the day before the survey, 9 out of every 10 infants aged 6 to 8 months consumed solid, semisolid, or soft foods (91.4%). In the group of children aged 6 to 23 months, the indicator that showed the greatest adherence was meat and/or egg consumption (78.0%). Also in that group, the previous day, 59.7% of children consumed unhealthy foods and half of them (49.6%) consumed sweet beverages, a

percentage that rose to 63.9% when considering table sugar use. Also, 1 in every 5 children did not consume any fruit or vegetable (*Table 3*).

In relation to dietary diversity, in average, children aged 6 to 23 months consumed 4.6 ± 1.4 different food groups, while 54.8% consumed at least 5 different food groups. Pulses, nuts and seeds accounted for the less commonly consumed food group—only 3.6% of children aged 6 to 23 months consumed these—, whereas dairy products and grains were the most consumed food group: 78.6% and 72.3%, respectively (*Figure 2*).

The analysis of breastfeeding indicators by household income level showed a higher prevalence of early initiation of breastfeeding in children corresponding to quintile 5, whereas continued breastfeeding varied across the different income levels, with a lower prevalence in quintile 5 compared to quintile 1 (*Table 3*).

TABLE 3. Prevalence of breastfeeding and complementary feeding indicators according to the World Health Organization and the United Nations Children's Fund for children younger than 24 months, National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019

Breastfeeding indicators	n	TOTAL	Q1	Q2 % (95% CI)	Q3	Q4	Q5
1. Ever breastfed (0 to 23 months old)	5494	96.9 (96.4–97.3)	96.7 (95.8–97.5)	95.7 (94.6–96.7)	98.1 (97.2–98.9)	96.9 (95.3–97.7)	98.2 (97.0–99.0)
2. Early initiation of breastfeeding (0 to 23 months of age)	3261	56.4 (55.1–57.7)	56.2 (53.7–58.5)	54.5 (51.9–57.1)	56.6 (53.5–59.7)	55.0 (51.7–58.4)	62.4 (58.6–66.0)
3. Exclusive breastfeeding under 6 months (0 to 5 months of age)	713	46.6 (43.9–49.3)	40.4 (35.8–45.1)	48.1 (42.9–53.5)	48.4 (41.2–55.2)	51.0 (44.1–57.9)	52.6 (44.6–61.2)
4. Mixed milk feeding under 6 months (0 to 5 months of age)	349	26.8 (24.4–29.2)	23.5 (19.7–27.7)	21.8 (17.7–26.5)	30.2 (24.2–37.1)	37.1 (30.5–43.8)	29.4 (22.2–37.4)
5. Continued breastfeeding (12–23 months of age)	1413	47.7 (45.8–49.5)	47.8 (44.3–51.3)	49.2 (45.7–52.9)	53.9 (49.5–58.2)	45.0 (40.5–49.8)	38.7 (33.9–43.8)
Complementary feeding indicators							
1. Introduction of solid, semisolid or soft foods (6–8 months of age)	664	91.4 (89.2–93.2)	86.6 (81.9–90.6)	92.2 (88.0–95.3)	93.9 (89.7–97.1)	94.1 (88.7–97.6)	94.3 (88.9–98.4)
2. Minimum dietary diversity (6–23 months of age)	2415	54.8 (53.3–56.3)	55.4 (52.6–58.1)	56.7 (53.9–59.6)	50.4 (47.0–53.9)	48.9 (45.1–52.7)	63.0 (58.9–66.9)
3. Minimum meal frequency (6–23 months of age)		NA					
4. Minimum milk feeding frequency for non-breastfed children (6–23 months of age)		NA					
5. Minimum acceptable diet (6–23 months of age)		NA					
6. Egg and/or flesh food consumption (6–23 months of age)	3301	78.0 (76.7–79.1)	77.9 (75.6–80.2)	78.0 (75.5–80.3)	76.6 (73.6–79.5)	75.2 (71.8–78.3)	83.1 (79.9–86.1)
7. Sweet beverage consumption (6–23 months of age)	2038	49.6 (48.1–51.1)	54.8 (52.0–57.5)	52.8 (49.9–55.7)	48.6 (45.2–52.1)	43.3 (39.5–46.9)	40.5 (36.6–44.7)
7.b Sweet beverage and table sugar consumption (6–23 months of age)	2763	63.9 (62.5–65.3)	71.7 (69.2–74.1)	69.5 (66.8–72.1)	61.4 (58.0–64.7)	54.9 (51.2–58.6)	49.7 (45.5–53.8)
8. Unhealthy food consumption (6–23 months of age)	2359	59.7 (58.3–61.2)	55.9 (53.2–58.6)	60.0 (57.1–62.8)	58.8 (55.5–62.3)	64.8 (61.0–68.2)	63.0 (58.9–66.9)
9. Zero vegetable or fruit consumption (6–23 months of age)	1036	23.0 (21.8–24.3)	24.9 (22.5–27.3)	23.8 (21.4–26.3)	26.8 (23.8–30.0)	24.2 (21.1–27.6)	10.2 (7.9–12.9)
Additional indicators							
1. Bottle feeding (6–23 months of age)*	4345	76.6 (75.4–77.6)	78.1 (76.1–80.1)	75.8 (73.6–78.0)	74.9 (72.1–77.5)	75.2 (72.3–78.0)	78.5 (75.3–81.5)

NA: not available due to missing data necessary for its calculation.

Source: Developed by the authors based on data from the ENNyS 2018-2019.

*Analyzed based on the individual questionnaire, question: "3.15 Any day of the past week, did the child consume any liquid (e.g., water, tea, animal milk, breast milk, etc.) and/or any food (e.g., cereals, pap, etc.) using a bottle?"

n: number, Q: quintile, CI: confidence interval.

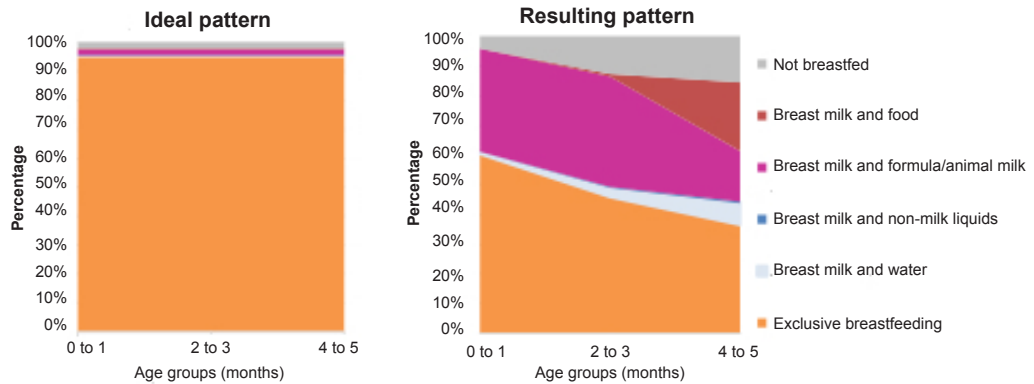
Complementary feeding indicators showed differences in the consumption of sweet beverages and of sweet beverages and table sugar; both decrease as the household income level increases. The consumption of unhealthy foods was higher as the household income level increases. Out of every 4 children, 1 did not consume fruits or vegetables the previous day; consumption values in children whose households corresponded to quintile 5 were lower than the national average (Table 3). In relation to the

consumption of dietary diversity groups, the greatest distance between quintiles 1 and 5 is observed in the egg, other fruit and vegetables, vitamin-A rich fruit and vegetables, and flesh food and organ meats groups. The percentage of children who consumed them was higher among those in quintile 5, whereas the distance for breast milk showed the opposite trend (Figure 2).

DISCUSSION

The results of this study evidence the

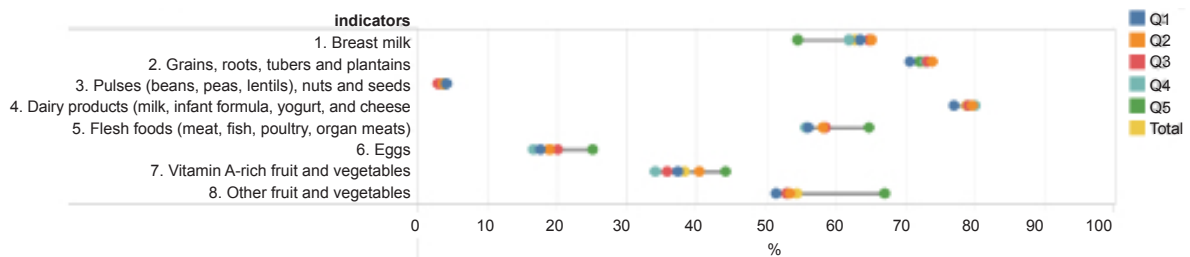
FIGURE 1. Area chart of child diet in a sample of infants and children aged 0 to 5 months from urban areas of Argentina, National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019



Source: Developed by the authors based on data from the ENNyS 2018-2019.

Note: the truncated age value was used to develop age groups.

FIGURE 2. Consumption of food groups based on dietary diversity in children aged 6 to 23 months from urban areas of Argentina, total and by household income level, National Survey on Nutrition and Health of 2018–2019



Source: Developed by the authors based on data from the ENNyS 2018-2019.

asymmetry in breastfeeding and feeding practices in children younger than 2 years from urban areas of Argentina according to their household income level. Disparities in dietary patterns are conditioned by food prices, mainly in urban societies, so that income may behave as a structural determinant of food purchase decisions in the household.¹³

First of all, as described in the ENNyS report,^{3,4} an adequate breastfeeding initiation is evident, but only about half of the children are breastfed in the first hour of life and less than half of the children under 6 months of age are exclusively breastfed; these figures are lower in children from low-income households, inversely to what is observed with continued breastfeeding at 1 year old.

Secondly, the results show a low prevalence of minimum dietary diversity. A non-diverse diet may increase the risk of micronutrient deficiencies, which may impair children's physical and cognitive development. This behavior is uniform throughout

the child population given that the overall score is not associated with household income; however, when disaggregated by food groups, some categories show greater distance according to the household income. The indicator of absence of fruit and vegetable consumption showed that about a quarter of children younger than 2 years did not consume any fruit or vegetable the previous day, and that this condition is only less prevalent among children in income quintile 5. This pattern is consistent with analyses based on household expenditure surveys, which show significant inequalities in fruit and vegetable consumption according to household living conditions.¹⁴ These results show how income may operate as a structural determinant of dietary practices, reflecting the disadvantages suffered by this social group in which more than three quarters of the heads of household in quintiles 1 and 2 did not complete secondary education and have public health coverage.

Thirdly, more than half of children younger than 2 years consumed, the previous day, foods and beverages that should be avoided according to dietary guidelines^{15,16} because they are associated with poor dietary quality, particularly sweet beverages and table sugar, whose consumption is higher in low-income households. This is consistent with previous studies that used the data from the ENNyS 2 for individuals older than 2 years; their consumption was far from recommendations,⁵ with a high presence of ultra-processed foods, especially in younger children.⁵ In Argentina, Law no. 27642 on the Promotion of Healthy Eating, as regulated in 2022, is currently in force. The objective of this law is to regulate the promotion, advertising, and sponsorship of ultra-processed foods, mainly those targeted at children, as well as their offer in school settings. A challenge for future studies will be to assess how its implementation has impacted on these indicators.

Among the strengths of this study, it is worth the availability of more recently obtained information. Since 2005, there had been no nationally representative data on early feeding practices; in addition, the UNICEF analysis did not include data for Argentina.¹⁷ This study also provides opportunities to identify the main problems in breastfeeding and complementary feeding practices of children younger than 2 years in urban areas of Argentina, which allows to define priorities and plan targeted actions.

In relation to the limitations of this study, it is necessary to consider that, since the sample only included the population from urban areas with at least 5000 inhabitants, the population is not representative of smaller urban areas and rural agglomerates. Also, although this study used the most current sources of information available, the dynamic nature of the social composition may not be representative of the most recent transformations.

Establishing healthy eating habits at an early age is part of a relevant strategy to fight obesity and prevent malnutrition.¹⁸ In order to promote a quality diet, policies must consider multiple strategies^{19,20} and several dimensions, given that feeding practices are affected by structural determinants and sociocultural dynamics that condition both food choices and access to quality food from the beginning of life.²¹

Nutritional deficiencies imply the violation of the human right to adequate food for children established by virtue of the first paragraph

of Article 11 of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights,²² Article 24.c of the Convention on the Rights of the Child,²³ and Articles 12 and 16 of the American Convention on Human Rights.²⁴ This also affects the right to health of a particularly vulnerable population, such as children, which has serious implications for the well-being of this group, as well as for public health in the short and long term. Given that the child population is particularly vulnerable to their food environment, the promotion of caregiving policies aimed at promoting breastfeeding and access to food of adequate nutritional quality is an essential mechanism for the prevention of malnutrition, the protection of food security, and the well-being of the population, and thus for the effective realization of the rights to food and health.

CONCLUSION




According to the results, the diet of children younger than 2 years living in urban areas of Argentina is far from the recommendations and is affected by income level. Early initiation of breastfeeding, minimum dietary diversity, fruit and vegetable consumption are lower and sweet beverage consumption is greater in impoverished sectors. Comprehensive approaches focused on the environments and the food system are required, which at the same time contribute to improving the diet of the entire population, especially from an early age, and to reducing inequalities in access to quality food. ■

REFERENCES

1. World Health Organization, United Nations Children's Fund. Indicators for assessing infant and young child feeding practices: definitions and measurement methods. Geneva: WHO/UNICEF; 2021. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340706/9789240018389-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Hanson M, Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;106(1):272-80.
3. Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud: Resumen ejecutivo. Buenos Aires, 2019. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/2deg-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-resumen-ejecutivo#:~:text=La%20ENNyS%20es%20una%20encuesta%20nacional%20que%20proporciona,de%2024%20hs%20%28R24H%29%2C%20y%20la%20lactancia%20materna>
4. Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. 2° Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS 2): Indicadores priorizados. Buenos Aires, 2019. [Accessed on:

- September 12th, 2023]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/2deg-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-indicadores-priorizados>
5. Zapata ME, Roviroso A, Carmuega E. Descripción de la ingesta de energía según grado de procesamiento de los alimentos. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2018-19. *Arch Argent Pediatr.* 2023;121(5):e202202861.
 6. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. El sobrepeso en la niñez: Un llamado para la prevención en América Latina y el Caribe. Ciudad de Panamá: UNICEF, 2021. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: <https://www.unicef.org/lac/informes/el-sobrepeso-en-la-ninez>
 7. Zapata ME, Roviroso A, Carmuega E. Evaluación de las guías alimentarias para la población argentina: Inequidad según nivel de ingreso y por región. *Rev Argent Salud Pública.* 2022;14:68.
 8. Zapata ME, Soruco AI, Carmuega E. Malnutrition in all its forms and socio-economic indicators in Argentina. *Public Health Nutr.* 2020;23(Suppl 1):s13-20.
 9. Tumas N, Rodríguez Junyent C, Aballay L, Scruzzi G, Pou S. Nutrition transition profiles and obesity burden in Argentina. *Public Health Nutr.* 2019;22(12):2237-47.
 10. Bonet de Viola AM. Derechos sociales, normas de acceso y democracia. La agenda de los derechos humanos para una convivencia solidaria. *Rev Latinoam Derecho Soc.* 2018;26. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: <https://www.redalyc.org/journal/4296/429654085001/429654085001.pdf>
 11. Bonet de Viola AM. Consecuencias de la clasificación de los derechos humanos en función de la justiciabilidad de los derechos sociales. *Rev Fac Derecho Cienc Polít.* 2016;46(124):17-32.
 12. Universidad Nacional de La Matanza. Atlas Fotográfico Digital de Alimentos Argentinos (AFDAA): evaluación de la pertinencia, utilidad y validez de la herramienta entre usuarios. Buenos Aires, 2019. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: <https://repositoriocyt.unlam.edu.ar/bitstream/123456789/1258/1/INFORME%20FINAL%20E-013-Atlas%20Fotogr%20a1fico%20Digital%20de%20Alimentos%20Argentinos%20%28AFDAA%29%3a%20evaluaci%20c3%b3n%20de%20la%20pertinencia%20utilidad%20y%20validez%20de%20la%20herramienta%20entre%20usuarios.pdf>
 13. Rivera Dommarco JA, Colchero Aragonés MA, Fuentes ML, González de Cosío Martínez T, et al (eds). La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. Cuernavaca (MEX): Instituto Nacional de Salud Pública; 2018. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: <https://www.insp.mx/produccion-editorial/novedades-editoriales/4971-obesidad-mexico-politica-publica-prevencion-control.html>
 14. Ballesteros M, Zapata ME, Freidin B, Tamburini C, Roviroso A. Desigualdades sociales en el consumo de verduras y frutas según características de los hogares argentinos. *Salud Colect.* 2022;18:e3835.
 15. Argentina. Ministerio de Salud. Guías Alimentarias para la Población Argentina. Documento técnico metodológico. Buenos Aires: MINSAL; 2016. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guias-alimentarias-para-la-poblacion-argentina-manual-de-aplicacion>
 16. Argentina. Ministerio de Salud. Guías Alimentarias para la población infantil. Documento técnico metodológico. Buenos Aires: MINSAL; 2009. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/000000562cnt-guias-alimentarias-familia.pdf>
 17. United Nations Children's Fund. UNICEF global databases, based on MICS: update December 2022. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/diets/>
 18. McPhie S, Skouteris H, Daniels L, Jansen E. Maternal correlates of maternal child feeding practices: a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2014;10(1):18-43.
 19. Global Panel on Agriculture and Food Systems for Nutrition. Improving nutrition through enhanced food environments. Policy Brief No. 7. London: GFAFSN; 2017. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: <https://www.glopan.org/sites/default/files/Downloads/FoodEnvironmentsBrief.pdf>
 20. High Level Panel of Experts on Food Security and Nutrition. Nutrition and food systems. A report by the High Level Panel of Experts on Food Security and Nutrition. Rome; HLPE; 2017. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: <https://www.fao.org/3/i7846e/i7846e.pdf>
 21. Hawkes C. Globalization, Food and Nutrition Transitions: WHO Commission on Social Determinants of Health. Globalization Knowledge Network, Research Papers Ottawa. Ottawa, 2007. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: https://qmplus.qmul.ac.uk/pluginfile.php/153824/mod_book/chapter/3026/CSDH_Hawkes.pdf
 22. OHCHR, Oficina del Alto Comisionado de Naciones Unidas para los Derechos Humanos Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales. 1966. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: https://www.ohchr.org/sites/default/files/cescr_SP.pdf
 23. UNICEF Comité Español. Convención sobre los Derechos del Niño. Madrid: UNICEF. 2006. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: <https://www.unicef.org/es/convencion-derechos-nino>
 24. Organización de los Estados Americanos. Convención Americana sobre Derechos Humanos (Pacto de San José). 1969. [Accessed on: September 12th, 2023]. Available at: https://www.oas.org/dil/esp/1969_Convencio%C3%B3n_Americana_sobre_Derechos_Humanos.pdf

Diabetes tipo 1 en pediatría durante la pandemia por COVID-19: tiempo de evolución de síntomas y formas de presentación en un centro de referencia

María E. Andrés^a , Nuria Grimberg^a , Fernando Torres^b , Mabel Ferraro^a , Verónica Jiménez^a,
María A. Linari^c 

RESUMEN

Introducción. La pandemia por COVID-19 afectó la atención de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1). Además, se reportó un aumento de cetoacidosis diabética (CAD) como forma de diagnóstico.

Objetivos. Evaluar si durante la pandemia por COVID-19 se modificaron el tiempo de evolución de síntomas, las causas de hospitalización por DM1 y la proporción de formas graves, y describir la infección por SARS-CoV-2 en estos pacientes.

Población y métodos. Estudio transversal que incluyó pacientes menores de 19 años hospitalizados por DM1 en un centro pediátrico de referencia de marzo de 2018 a agosto de 2019 (prepandemia) y de marzo de 2020 a agosto de 2021 (pandemia).

Resultados. Se analizaron 231 internaciones, 135 prepandemia y 96 en pandemia. Los pacientes con debut diabético presentaron menor tiempo de evolución de síntomas en pandemia que en prepandemia ($18,8 \pm 10,2$ vs. $52,1 \pm 12,1$ días, respectivamente; $p < 0,001$). Las hospitalizaciones por todas las formas de debut diabético y el debut con CAD fueron más frecuentes en pandemia que en prepandemia (59,4 % vs. 39,3 %; OR 2,3; IC95% 1,3-3,8; $p = 0,003$); y (40,6 % vs. 20,7 %; OR 2,6; IC95% 1,4-5,2; $p = 0,006$) respectivamente. La proporción de formas graves de CAD no se modificó entre ambos períodos (48,1 % vs. 59,9 %; $p = 0,3$). Solo 6 pacientes presentaron infección por SARS-CoV-2; 3 fueron formas graves.

Conclusión. Durante la pandemia, disminuyó el tiempo de evolución de síntomas y aumentó la frecuencia de hospitalizaciones por debut de DM1, con mayor proporción de CAD. No se modificó la proporción de formas graves de CAD.

Palabras clave: *pandemia por COVID-19; diabetes mellitus tipo 1; cetoacidosis diabética.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10291>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10291.eng>

Cómo citar: Andrés ME, Grimberg N, Torres F, Ferraro M, et al. Diabetes tipo 1 en pediatría durante la pandemia por COVID-19: tiempo de evolución de síntomas y formas de presentación en un centro de referencia. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310291.

^a Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Comité de Docencia e Investigación, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^c Universidad Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María E. Andrés: mandres@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-11-2023

Aceptado: 27-1-2024



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 pandemia por COVID-19 provocó cambios rápidos en la organización de los sistemas de salud y el comportamiento público. Numerosos estudios reportaron un aumento en la frecuencia de cetoacidosis diabética (CAD) y CAD grave como formas de debut de la diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) durante la pandemia.¹⁻³ Una cuarta parte de los profesionales sanitarios informaron retrasos en el diagnóstico y un aumento de la tasa de internación por CAD durante el aislamiento por COVID-19.⁴

Los pacientes enfrentaron dificultades para acceder a las consultas médicas por el aislamiento social preventivo y obligatorio. Los sistemas de salud se vieron abrumados por la atención de los casos de COVID-19 y muchas familias experimentaron temor a acudir a los centros de salud debido al riesgo de exposición al virus.¹⁻³ Estas barreras en el acceso a la atención médica y la falta de seguimiento adecuado pueden haber aumentado el riesgo de aparición de formas graves de CAD en este período.

El propósito de este trabajo fue conocer el efecto del aislamiento por la pandemia por COVID-19 en pacientes pediátricos hospitalizados con DM1. Por ello nos propusimos evaluar si durante la pandemia por COVID-19 se verificaron cambios en el tiempo de evolución de los síntomas al diagnóstico de DM1, si se modificaron los motivos de hospitalización y si hubo un incremento en la proporción de formas graves como debut de la enfermedad. Finalmente, describimos la presencia de infección por SARS-CoV-2 en los pacientes hospitalizados por DM1 durante la pandemia.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño

Estudio de corte transversal.

Población

Se incluyeron los registros de salud de todos los pacientes menores de 19 años de edad internados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde con diagnóstico DM1 en dos períodos de tiempo similares: prepandemia (del 20 de marzo de 2018 al 31 de agosto de 2019) y pandemia (del 20 de marzo de 2020 al 31 de agosto de 2021). Se excluyeron aquellos derivados desde otros centros asistenciales por la posibilidad de que hubieran recibido tratamiento diferente al de nuestro centro.

Variable de predicción

Período de estudio (prepandemia/pandemia por COVID-19).

Variables de resultado

- Tiempo de evolución de síntomas: para aquellos hospitalizados por debut de su enfermedad, considerando cantidad de días desde el comienzo de síntomas compatibles hasta el momento de la internación.
- Motivo de internación: se consideraron dos grupos
 - Pacientes con diagnóstico previo de DM1 (DM1 no debut): CAD/cetosis/otros.
 - Pacientes con debut diabético: CAD/cetosis/período de estado.

Se definió CAD a la descompensación aguda de la DM1 con $\text{pH} < 7,30$ y/o bicarbonato < 15 mEq/l; y CAD grave cuando presentaron $\text{pH} < 7,10$ y/o bicarbonato < 5 mEq/l.⁵ Cetosis a la descompensación aguda de la DM1 con presencia de hiperglucemia y cetonemia mayor a 0,6 mmol/l sin acidosis y período de estado al diagnóstico de DM1 por hiperglucemia sin cetonemia.⁶ Dentro de la categoría "Otros", se incluyeron aquellas internaciones por cuadros respiratorios, infecciones, etc.

Variables de control

- Edad al momento de la hospitalización.
- Sexo: masculino/femenino.
- Índice de masa corporal (IMC): según la fórmula $\text{IMC} = \text{peso (kg)}/\text{talla (m)}^2$.
- Bicarbonato (HCO_3^-): determinado por el estado ácido-base en sangre venosa al ingreso.
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c): última HbA1c medida en el período de estudio, expresada en porcentaje.
- Infección por virus SARS-CoV-2: definida por PCR positiva para virus SARS-CoV-2 al momento de la internación.

Análisis

Para la descripción de las variables categóricas, se utilizaron frecuencias absolutas y porcentuales (con sus intervalos de confianza del 95 %); y para variables continuas (todas ajustaron a normalidad por prueba de Kolmogórov-Smirnov), media con desviación estándar. Para evaluar la asociación entre variables categóricas, se utilizó la prueba de chi-cuadrado y coeficiente de contingencia; y para comparar variables continuas, la prueba de t para muestras

independientes. Se asumió como significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizó SPSS 20.0.

Consideraciones éticas

Todos los datos fueron disociados de cualquier información relacionada con la identidad de los sujetos estudiados. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (Número de registro 6360).

RESULTADOS

Se registraron 238 internaciones en ambos períodos. Se excluyeron 7 por falta de datos (4 prepandemia y 3 en pandemia). Se analizaron finalmente 231 internaciones de pacientes con

DM1: 135 del período prepandemia y 96 del de pandemia.

Para el total de la muestra, el 57,6 % fueron mujeres ($n = 133$); la edad promedio fue de $10,8 \pm 3,9$ años y el IMC promedio, $19 \pm 4,7$ (Tabla 1).

En la Tabla 2 se muestra la comparación de las características clínicas entre ambos períodos. El tiempo de evolución de síntomas en pacientes con debut diabético fue menor en pandemia que en prepandemia: $18,8 \pm 10,2$ vs. $52 \pm 12,1$ días, respectivamente; $p < 0,001$.

Los motivos de internación más frecuentes prepandemia y en pandemia fueron CAD en pacientes con DM1 no debut en el 38,5 % y CAD como debut de DM1 en el 40,6 % respectivamente (coeficiente de contingencia $0,2$ $p = 0,02$).

TABLA 1. Características de la población

	Total	Prepandemia	Pandemia	<i>p</i>
Cantidad de sujetos	231	135	96	
Edad (años)*	$10,8 \pm 3,9$	$11,15 \pm 3,74$	$10,4 \pm 4,1$	NS
Sexo mujer/varón**	133/98	79/56	54/42	NS
IMC*	$19,2 \pm 4,7$	$19,5 \pm 4,8$	$18,7 \pm 4,5$	NS

* Media \pm desviación estándar (prueba de *t* para muestras independientes); **Prueba de chi-cuadrado; NS: no significativa; IMC: índice de masa corporal.

TABLA 2. Características clínicas y metabólicas

	Total	Prepandemia	Pandemia	<i>p</i>
Cantidad de sujetos	231	135	96	
Motivo de internación*				0,02
CAD (no debut)	79	52 (38,5 %)	27 (28,1 %)	
Cetosis (no debut)	20	13 (9,6 %)	7 (7,3 %)	
Otras (no debut)	22	17 (12,6 %)	5 (5,2 %)	
Debut CAD	67	28 (20,7 %)	39 (40,6 %)	
Debut cetosis	37	21 (15,6 %)	16 (16,7 %)	
Debut período de estado	6	4 (3 %)	2 (2,1 %)	
Evolución de la enfermedad**				
Inicio de síntomas (días)	$23,4 \pm 12,1$	$52,1 \pm 12,1$	$18,8 \pm 10,2$	<0,001
Internación por debut DM1***				
Sí/no**	110/121	53/82	57/39	0,003
Formas graves de CAD***				
Sí/no**	52/96	25/55	27/41	NS
Pruebas de laboratorio*				
HbA1c	$11,2 \pm 2,4$	$11,1 \pm 2,2$	$11,4 \pm 2,5$	NS
pH	$7,1 \pm 0,1$	$7,2 \pm 0,1$	$7,1 \pm 0,1$	NS
HCO ₃	$12,2 \pm 6,7$	$13,2 \pm 11,1$	$11,1 \pm 6,4$	0,04

*Prueba de chi-cuadrado para contingencia; **Media \pm desviación estándar (prueba de *t* para muestras independientes);

***Prueba de chi-cuadrado con estimación de productos cruzados.

CAD: cetoacidosis diabética; DM1: diabetes mellitus tipo 1; NS: no significativa, HbA1c: hemoglobina glucosilada; HCO₃: bicarbonato.

Las hospitalizaciones por debut diabético (CAD; cetosis y período de estado) fueron más frecuentes en pandemia que prepandemia: el 59,4 % vs. el 39,3 % respectivamente (OR 2,3; IC95% 1,3-3,8; $p = 0,003$).

La proporción de formas graves de CAD no se modificó en forma significativa entre ambos períodos (48,1 % vs. 59,9 %; $p = 0,3$).

No hubo diferencias en los valores de HbA1c ni de pH entre ambos períodos. En cambio, se observaron menores niveles de HCO_3^- en el período de pandemia ($p = 0,04$).

Análisis de los pacientes con infección por virus SARS-CoV-2

Sobre 96 internaciones en pandemia, 6 tuvieron PCR positiva para COVID-19, de los cuales en 3 el motivo de internación fue cetosis no debut, 2 debut en CAD y 1 debut en cetosis. Los 2 pacientes con debut de DM1 e infección por virus SARS-CoV-2 fueron formas graves con requerimientos de asistencia respiratoria mecánica.

DISCUSIÓN

En este estudio, encontramos que durante la pandemia la proporción de internaciones en niños con DM1 debidas a debut en CAD se duplicó, comparada con el período prepandemia. Este cambio se produjo en un contexto de baja incidencia de infecciones por COVID-19 en la muestra analizada, así que se puede suponer que no tuvieron influencia en dicho resultado, que sí en cambio podría explicarse por cambios de hábitos observados en la población durante este período.

Nuestros resultados están en línea con estudios que informaron un mayor número de internaciones por CAD como forma de comienzo de DM1 durante este período,⁷⁻⁹ y surgieron diferentes hipótesis para explicar dicho aumento. Varios estudios sugieren un retraso en la búsqueda de atención médica; tal retraso se atribuyó al miedo al contagio por parte de las familias, a la cancelación de varios servicios médicos o al cierre de algunos centros por aumento de contagios entre el personal médico y los pacientes ingresados.^{10,11} Para aquellos recién diagnosticados con diabetes tipo 1 que presentaron CAD, se supone que la demora en buscar ayuda médica estaría precedida por una mayor duración de los síntomas de la DM1. Sin embargo, en nuestro estudio, observamos que el tiempo de duración del inicio de los síntomas de

diabetes durante la pandemia fue menor. Otros estudios informaron resultados similares,^{12,13} lo que contradice las hipótesis que sugieren que el aumento de la frecuencia de CAD se debe a un retraso en el diagnóstico de DM1. Estos hallazgos respaldarían la presunción de que el desarrollo de CAD se debe más bien a una enfermedad particularmente agresiva que a un diagnóstico omitido o retrasado.¹³

Existe una limitación en cuanto a la variable duración de los síntomas, dado que depende de la percepción de los pacientes y sus familias, pero este hallazgo podría estar respaldado por los niveles de HbA1c sin cambios informados durante la pandemia.^{14,15}

Al analizar los motivos de internación en ambos períodos, observamos un aumento significativo de la proporción de formas de debut de DM1 (CAD, cetosis y período de estado) durante la pandemia, con la consecuente disminución de la proporción de internaciones de pacientes con diagnóstico previo de la enfermedad. Esto último posiblemente asociado a una mayor supervisión por parte de los padres, a un monitoreo más estricto de sus glucemias y al mayor uso de la tecnología al servicio de la diabetes, y el acceso a consultas virtuales con la posibilidad de mantener por esta vía un seguimiento por el médico diabetólogo de cabecera. Varios estudios han observado un buen control glucémico en los pacientes con diagnóstico previo de DM1 durante el período de confinamiento, lo cual podría deberse a la estrecha supervisión de los padres, al mayor uso de tecnología relacionada con la diabetes, al temor a las complicaciones y al acceso a la telemedicina.^{16,17} En los pacientes con diagnóstico previo de DM1, la pandemia permitió una nueva forma de relación médico-paciente, que, junto con el desarrollo tecnológico, facilitó el acceso a la consulta médica.¹⁸

En nuestro trabajo, solo 3 pacientes con debut diabético fueron positivos para COVID-19, de los cuales 2 presentaron CAD grave y tuvieron altos niveles de requerimiento de insulina (mayores a 2 U/kg/día), inotrópicos y asistencia respiratoria mecánica. Podría coincidir con reportes que han sugerido un efecto directo del SARS-CoV-2 en el metabolismo de la glucosa.^{19,20}

Nuestro trabajo tiene potenciales limitaciones. En el contexto de un trabajo retrospectivo, es probable que el tiempo de evolución de síntomas previos a la internación en formas de debut de DM1 fuera poco preciso, sin embargo, guarda

coherencia con lo observado en otros trabajos.^{21,22} Respecto de los otros datos registrados, fueron utilizadas variables objetivas con bajas posibilidades de sesgos.






CONCLUSIÓN

Durante la pandemia, disminuyó el tiempo de evolución de síntomas y aumentó la frecuencia de hospitalizaciones por debut de DM1, con mayor proporción de CAD. No se modificó la proporción de formas graves de CAD. ■

REFERENCIAS

- Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, Rohrer TR, et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA*. 2020;324(8):801-4.
- Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, et al. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care*. 2020;43(11):2870-2.
- Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, et al. New-Onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. *Diabetes Care*. 2020;43(11):e170-1.
- Elbarbary NS, Dos Santos TJ, de Beaufort C, Agwu JC, et al. COVID-19 outbreak and pediatric diabetes: Perceptions of health care professionals worldwide. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(7):1083-92.
- Wolfsdorf J, Glaser N, Agus M, Fritsch M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):155-77.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2 classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-38.
- Loh C, Weihe P, Kuplin N, Placzek K, Weihsrauch-Blüher S. Diabetic Ketoacidosis in pediatric patients with type 1- and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Metabolism*. 2021;122:154842.
- Lawrence C, Seckold R, Smart C, King BR, et al. Increased Paediatric Presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med*. 2021;38(1):e14417.
- McGlacken-Byrne SM, Drew SEV, Turner K, Peters C, Amin R. The SARS-CoV-2 pandemic associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus: A multi-centre study of the first COVID-19 wave. *Diabet Med*. 2021;38(9):e14640.
- Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, et al. Delayed accessor provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(5):e10-1.
- Lynn RM, Avis JL, Lenton S, Amin-Chowdhury Z, Ladhani SN. Delayed access to care and late presentations in children during the COVID-19 pandemic: a snapshot survey of 4075 paediatricians in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2021;106(2):e8.
- Boboc AA, Novac CN, Ilie MT, Ieşanu MI, et al. The Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on the New Cases of T1DM in Children. A Single-Centre Cohort Study. *J Pers Med*. 2021;11(6):551.
- Dźygałó K, Nowaczyk J, Szwillig A, Kowalska A. Increased frequency of severe diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes onset among children during COVID-19 pandemic lockdown: an observational cohort study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;26(4):167-75.
- Zubkiewicz-Kucharska A, Seifert M, Stępkowski M, Noczyńska A. Diagnosis of type 1 diabetes during the SARS-CoV-2 pandemic: Does lock down affect the incidence and clinical status of patients? *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(2):127-34.
- Danne T, Lanzinger S, de Bock M, Rhodes ET, et al. A Worldwide Perspective on COVID-19 and Diabetes Management in 22,820 Children from the SWEET Project: Diabetic Ketoacidosis Rates Increase and Glycemic Control Is Maintained. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(9):632-41.
- Fernández E, Cortazar A, Bellido V. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108348.
- Minuto N, Bassi M, Montobbio C, Vinci F, et al. The effect of lockdown and physical activity on glycemic control in Italian children and young patients with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:690222.
- Odeh R, Gharaibeh L, Daher A, Kussad S, Alassaf A. Caring for a child with type 1 diabetes during COVID-19 lockdown in a developing country: Challenges and parent's perspectives on the use of telemedicine. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108393.
- Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic Ketoacidosis Precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108166.
- Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):870-4.
- Rivero-Martín MJ, Rivas-Mercado CM, Ceñal-González-Fierro MJ, López-Barrena N, et al. Gravedad al comienzo de la diabetes tipo 1 en niños y adolescentes durante la pandemia por la enfermedad por coronavirus-19. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022;69(10):810-5.
- Hernández Herrero M, Terradas Mercader P, Latorre Martínez E, Feliu Rovira A, et al. New diagnoses of type 1 diabetes mellitus in children during the COVID-19 pandemic. Regional multicenter study in Spain. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022;69(9):709-14.

Type 1 diabetes in pediatrics during the COVID-19 pandemic: Time from symptom onset and forms of presentation at a referral hospital

María E. Andrés^a , Nuria Grimberg^a , Fernando Torres^b , Mabel Ferraro^a , Verónica Jiménez^a,
María A. Linari^c 

ABSTRACT

Introduction. The COVID-19 pandemic impacted on the health care of patients with type 1 diabetes mellitus (DM1). An increase in diabetic ketoacidosis (DKA) as a form of diagnosis was reported.

Objectives. To assess whether there were changes in the time from symptom onset, the causes of hospitalization due to DM1, and the proportion of severe forms, and to describe SARS-CoV-2 infection in these patients.

Population and methods. Cross-sectional study in patients younger than 19 years hospitalized due to DM1 from March 2018 to August 2019 (pre-pandemic) and from March 2020 to August 2021 (pandemic).

Results. The assessment included 135 hospitalizations in the pre-pandemic period and 96 during the pandemic. The time from symptom onset during the pandemic in those with debut of diabetes was shorter than in the pre-pandemic period (18.8 ± 10.2 versus 52.1 ± 12.1 days, respectively; $p < 0.001$). Hospitalizations due to all forms of diabetes debut and debut with DKA were more common during the pandemic than before it (59.4% versus 39.3%; odds ratio [OR]: 2.3; 95% confidence interval [CI]: 1.3–3.8; $p = 0.003$ and 40.6% versus 20.7%; OR: 2.6; 95% CI: 1.4–5.2; $p = 0.006$, respectively). Severe forms of DKA did not change between both periods (48.1% versus 59.9%; $p = 0.3$). Only 6 patients developed SARS-CoV-2 infection; 3 were severe.

Conclusion. During the pandemic, the time from symptom onset decreased and the frequency of hospitalizations due to debut of DM1 increased. The proportion of severe forms of DKA did not change.

Keywords: COVID-19 pandemic; type 1 diabetes mellitus; diabetic ketoacidosis.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10291>.eng

To cite: Andrés ME, Grimberg N, Torres F, Ferraro M, et al. Type 1 diabetes in pediatrics during the COVID-19 pandemic: Time from symptom onset and forms of presentation at a referral hospital. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310291.

^a Department of Nutrition and Diabetes, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina; ^b Teaching and Research Committee, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, City of Buenos Aires, Argentina; ^c Universidad Favaloro, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to María E. Andrés: mandres@intramed.net

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 11-27-2023

Accepted: 1-27-2024



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 COVID-19 pandemic caused rapid changes in the organization of health systems and public behavior. Several studies reported an increase in the frequency of diabetic ketoacidosis (DKA) and severe DKA as forms of type 1 diabetes mellitus (DM1) debut during the pandemic.¹⁻³ A quarter of healthcare providers reported delays in diagnosis and an increased rate of hospitalization due to DKA during the COVID-19 lockdown.⁴

Patients faced difficulties in accessing medical consultations due to the preventive and mandatory social isolation policy. Health systems were overwhelmed by the care required by COVID-19 cases, and many families feared visiting health centers due to the risk of exposure to the virus.¹⁻³ These barriers in access to health care and the lack of adequate follow-up may have increased the risk of onset of severe forms of DKA in this period.

The objective of this study was to determine the impact of the isolation policy established during the COVID-19 pandemic on hospitalized pediatric patients with DM1. Therefore, we set out to assess whether, during the COVID-19 pandemic, there were changes in the time from symptom onset to DM1 diagnosis, whether the reasons for hospitalization changed, and whether there was an increase in the proportion of severe forms as the debut of DM1. Finally, we described the presence of SARS-CoV-2 infection in patients hospitalized due to DM1 during the pandemic.

POPULATION AND METHODS

Design

This was a cross-sectional study.

Population

The medical records of all patients diagnosed with DM1, younger than 19 years, hospitalized in Hospital General de Niños Pedro de Elizalde in 2 similar periods: pre-pandemic (from 3-20-2018 to 8-31-2019) and pandemic (from 3-20-2020 to 8-31-2021) were included. Patients referred from other healthcare centers were excluded due to the possibility that they might have been given a treatment different from that administered at our center.

Predictive variable

Study period (pre-pandemic/COVID-19 pandemic).

Outcome variables

- Time from symptom onset: for patients hospitalized due to the debut of DM1, considering the number of days from the onset of compatible symptoms to the moment of hospitalization.
- Reason for hospitalization: 2 groups were considered.
 - Patients with previous diagnosis of DM1 (non-debut DM1): DKA/ketosis/other.
 - Patients with debut of diabetes: DKA/ketosis/status period.

DKA was defined as an acute decompensation of DM1 with a pH < 7.30 and/or bicarbonate level < 15 mEq/L; while severe DKA was defined as pH < 7.10 and/or bicarbonate level < 5 mEq/L.⁵ Ketosis referred to an acute decompensation of DM1 with presence of hyperglycemia and ketonemia greater than 0.6 mmol/L without acidosis, and status period referred to a diagnosis of DM1 due to hyperglycemia without ketonemia.⁶ The category "Other" included hospitalizations due to respiratory conditions, infections, etc.

Control variables

- Age at the time of hospitalization.
- Sex: male/female.
- Body mass index (BMI): based on the formula of BMI = weight (kg)/height (m²).
- Bicarbonate (HCO₃): as determined by the acid-base status in venous blood upon admission.
- Glycated hemoglobin (HbA1c): latest HbA1c measured in the study period, expressed as a percentage.
- SARS-CoV-2 infection: defined by positive PCR for SARS-CoV-2 at the time of hospitalization.

Analysis

Categorical variables were described as absolute frequency and percent frequency (with their corresponding 95% confidence interval [CI]), while continuous variables (all adjusted to normality with the Kolmogorov-Smirnov test) were expressed as mean and standard deviation. The association among categorical variables was assessed using the χ^2 test and the contingency coefficient, while continuous variables were compared using the t test for independent samples. A value of $p < 0.05$ was considered significant. The SPSS 20.0 software was used.

Ethical considerations

All data were dissociated from any information related to the identity of the study subjects. The protocol was approved by the Research Ethics Committee of Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (registration number: 6360).

RESULTS

A total of 238 hospitalizations were recorded across both periods. Seven cases were excluded due to missing data (4 in the pre-pandemic period and 3 during the pandemic). Finally, 231 hospitalizations of patients with DM1 were analyzed: 135 in the pre-pandemic period and 96 during the pandemic.

In the overall sample, 57.6% of patients were

female (n = 133); patients' average age was 10.8 ± 3.9 years and their average body mass index (BMI) was 19 ± 4.7 (Table 1).

Table 2 shows a comparison of the clinical characteristics between both periods. The time from symptom onset in patients with debut of diabetes was shorter in the pandemic than in the pre-pandemic period: 18.8 ± 10.2 versus 52 ± 12.1 days, respectively; $p < 0.001$.

The most common reasons for hospitalization in the pre-pandemic period and during the pandemic were DKA in patients with non-debut DM1 in 38.5% and DKA as debut of DM1 in 40.6%, respectively (contingency coefficient: 0.2 $p = 0.02$).

Hospitalizations due to debut of diabetes (DKA;

TABLE 1. Characteristics of the population

	Total	Pre-pandemic	Pandemic	p
Number of subjects	231	135	96	NS
Age (years)*	10.8 ± 3.9	11.15 ± 3.74	10.4 ± 4.1	NS
Sex female/male**	133/98	79/56	54/42	NS
BMI*	19.2 ± 4.7	19.5 ± 4.8	18.7 ± 4.5	NS

* Mean \pm standard deviation (t test for independent samples); ** χ^2 test; NS: not significant; BMI: body mass index.

TABLE 2. Clinical and metabolic characteristics

	Total	Pre-pandemic	Pandemic	p
Number of subjects	231	135	96	
Reason for hospitalization*				0.02
DKA (non-debut)	79	52 (38.5%)	27 (28.1%)	
Ketosis (non-debut)	20	13 (9.6%)	7 (7.3%)	
Other (non-debut)	22	17 (12.6%)	5 (5.2%)	
Debut DKA	67	28 (20.7%)	39 (40.6%)	
Debut ketosis	37	21 (15.6%)	16 (16.7%)	
Debut with status period	6	4 (3%)	2 (2.1%)	
Disease course**				
Symptom onset (days)	23.4 ± 12.1	52.1 ± 12.1	18.8 ± 10.2	< 0.001
Hospitalization due to debut of DM1***				
Yes/no**	110/121	53/82	57/39	0.003
Severe forms of DKA***				
Yes/no**	52/96	25/55	27/41	NS
Lab tests*				
HbA1c	11.2 ± 2.4	11.1 ± 2.2	11.4 ± 2.5	NS
pH	7.1 ± 0.1	7.2 ± 0.1	7.1 ± 0.1	NS
HCO ₃	12.2 ± 6.7	13.2 ± 11.1	11.1 ± 6.4	0.04

* χ^2 test for contingency; ** mean \pm standard deviation (t test for independent samples);

*** χ^2 test with odds ratio estimation.

DKA: diabetic ketoacidosis; DM1: type 1 diabetes mellitus; NS: not significant, HbA1c: glycosylated hemoglobin; HCO₃: bicarbonate.

ketosis, and status period) were more common during the pandemic than in the pre-pandemic period: 59.4% versus 39.3%, respectively (OR: 2.3; 95% CI: 1.3–3.8; $p = 0.003$).

The proportion of severe forms of DKA did not significantly change between both periods (48.1% versus 59.9%; $p = 0.3$).

No differences between both periods were observed in HbA1c and pH values. However, lower HCO_3^- levels were noted during the pandemic ($p = 0.04$).

Analysis of patients with SARS-CoV-2 infection

Out of 96 hospitalizations during the pandemic, 6 had a positive PCR for COVID-19; the reason for hospitalization was non-debut ketosis in 3 of these patients, DKA debut in 2, and ketosis debut in 1. The 2 cases with debut of DM1 and SARS-CoV-2 infection corresponded to severe forms of DKA and required mechanical ventilation.

DISCUSSION

This study found that, during the pandemic, the proportion of hospitalizations in children with DM1 due to debut of DKA doubled compared to the pre-pandemic period. Such change occurred in a context of low incidence of COVID-19 infections in the analyzed sample, so it can be assumed that COVID-19 infections had no influence on this result, which could be explained by changes in habits observed in the population during this period.

Our results are consistent with studies that reported a higher number of hospitalizations due to DKA as a form of debut of DM1 during this period,^{7–9} and different hypotheses were put forward to explain such increase. Several studies suggest a delay in seeking medical care; this delay was attributed to the fear of contagion on the part of families, the cancellation of several medical services, or the closure of some health centers due to an increase in COVID-19 cases among healthcare staff and inpatients.^{10,11} In the case of patients newly diagnosed with type 1 diabetes who presented with DKA, it is assumed that the delay in seeking medical care would be preceded by a longer duration of DM1 symptoms. However, in our study, the time from the onset of diabetes symptoms during the pandemic was shorter. Other studies reported similar results,^{12,13} which contradicts the hypotheses suggesting that the increased frequency of DKA is due to a delay in

DM1 diagnosis. These findings would support the presumption that the development of DKA results from a particularly aggressive disease rather than to a missed or delayed diagnosis.¹³

There is a limitation regarding the variable duration of symptoms, since it depends on the perception of patients and their families, but this finding may be supported by the unchanged HbA1c levels reported during the pandemic.^{14,15}

When analyzing the reasons for hospitalization in both periods, we observed a significant increase in the proportion of debut forms of DM1 (DKA, ketosis, and status period) during the pandemic, with a resulting decrease in the proportion of hospitalizations of patients with a previous diagnosis of diabetes. The latter is possibly associated with greater parental supervision, stricter monitoring of blood glucose levels, greater use of technology for diabetes care, and access to online consultations with the possibility of being followed-up by the primary diabetes specialist. Several studies have observed an adequate blood glucose control in patients previously diagnosed with DM1 during the lockdown period, which may be due to close parental supervision, increased use of diabetes technology, fear of complications, and access to telemedicine.^{16,17} For patients with a previous diagnosis of DM1, the pandemic allowed a new form of physician-patient relationship, which, together with technological advances, facilitated access to medical consultations.¹⁸

In our study, only 3 patients who debuted with diabetes were positive for COVID-19; of these, 2 had severe DKA and required high levels of insulin (greater than 2 U/kg/day), inotropic agents, and mechanical ventilation. This may be consistent with reports that suggested a direct effect of SARS-CoV-2 on glucose metabolism.^{19,20}

Our study has some potential limitations. In the context of a retrospective study, it is likely that the time from symptoms onset prior to hospitalization in forms of DM1 debut was not very precise; however, it is consistent with what has been reported in other studies.^{21,22} As for the other recorded data, objective variables with a low possibility of bias were used.

CONCLUSION

During the pandemic, the time from symptom onset decreased and the frequency of hospitalizations due to debut of DM1 increased, with a higher proportion of DKA. The proportion of severe forms of DKA did not change. ■

REFERENCES

- Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, Rohrer TR, et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA*. 2020;324(8):801-4.
- Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, et al. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care*. 2020;43(11):2870-2.
- Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During Covid-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care*. 2020;43(11):e170-1.
- Elbarbary NS, Dos Santos TJ, de Beaufort C, Agwu JC, et al. COVID-19 outbreak and pediatric diabetes: Perceptions of health care professionals worldwide. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(7):1083-92.
- Wolfsdorf J, Glaser N, Agus M, Fritsch M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):155-77.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2 classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-38.
- Loh C, Weihe P, Kuplin N, Placzek K, Weihsrauch-Blüher S. Diabetic Ketoacidosis in pediatric patients with type 1- and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Metabolism*. 2021;122:154842.
- Lawrence C, Seckold R, Smart C, King BR, et al. Increased Paediatric Presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med*. 2021;38(1):e14417.
- McGlacken-Byrne SM, Drew SEV, Turner K, Peters C, Amin R. The SARS-CoV-2 pandemic associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus: A multi-centre study of the first COVID-19 wave. *Diabet Med*. 2021;38(9):e14640.
- Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, et al. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(5):e10-1.
- Lynn RM, Avis JL, Lenton S, Amin-Chowdhury Z, Ladhani SN. Delayed access to care and late presentations in children during the COVID-19 pandemic: a snapshot survey of 4075 paediatricians in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2021;106(2):e8.
- Boboc AA, Novac CN, Ilie MT, Ieşanu MI, et al. The Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on the New Cases of T1DM in Children. A Single-Centre Cohort Study. *J Pers Med*. 2021;11(6):551.
- Dzygala K, Nowaczyk J, Szwillig A, Kowalska A. Increased frequency of severe diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes onset among children during COVID-19 pandemic lockdown: an observational cohort study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;26(4):167-75.
- Zubkiewicz-Kucharska A, Seifert M, Stępkowski M, Noczyńska A. Diagnosis of type 1 diabetes during the SARS-CoV-2 pandemic: Does lock down affect the incidence and clinical status of patients? *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(2):127-34.
- Danne T, Lanzinger S, de Bock M, Rhodes ET, et al. A Worldwide Perspective on COVID-19 and Diabetes Management in 22,820 Children from the SWEET Project: Diabetic Ketoacidosis Rates Increase and Glycemic Control Is Maintained. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(9):632-41.
- Fernández E, Cortazar A, Bellido V. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;166:108348.
- Minuto N, Bassi M, Montobbio C, Vinci F, et al. The effect of lockdown and physical activity on glycemic control in Italian children and young patients with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:690222.
- Odeh R, Gharaibeh L, Daher A, Kussad S, Alassaf A. Caring for a child with type 1 diabetes during COVID-19 lockdown in a developing country: Challenges and parent's perspectives on the use of telemedicine. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108393.
- Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic Ketoacidosis Precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108166.
- Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):870-4.
- Rivero-Martín MJ, Rivas-Mercado CM, Ceñal-González-Fierro MJ, López-Barrena N, et al. Gravedad al comienzo de la diabetes tipo 1 en niños y adolescentes durante la pandemia por la enfermedad por coronavirus-19. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022;69(10):810-5.
- Hernández Herrero M, Terradas Mercader P, Latorre Martínez E, Feliu Rovira A, et al. New diagnoses of type 1 diabetes mellitus in children during the COVID-19 pandemic. Regional multicenter study in Spain. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022;69(9):709-14.

Estudio epidemiológico de rinitis alérgica en una población de niños atendidos en el servicio de pediatría de un hospital general. Corte transversal

Natalia A. Petriz^a , Carolina Antonietti^a , Cecilia Parente^a , Claudio A. S. Parisi^a 

RESUMEN

Introducción. La rinitis alérgica (RA) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la población pediátrica, afecta la calidad de vida del niño y la familia, tiene impacto económico y es frecuentemente subdiagnosticada y subtratada. Dada la escasez de datos locales, se describe su prevalencia y las características clínicas de la población en estudio.

Población y métodos. Estudio observacional de corte transversal de pacientes menores de 19 años.

Resultados. Se incluyeron 250 pacientes al azar, con una media de edad de 9 años (DE 5) Presentaron diagnóstico de RA 14 de ellos; se observó una prevalencia de RA del 6 %.

Conclusiones. La prevalencia de RA en nuestro medio es del 6 %. Debemos darle la relevancia que amerita para brindar un diagnóstico y tratamiento adecuado.

Palabras clave: rinitis alérgica; prevalencia; niño.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10173>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10173.eng>

Cómo citar: Petriz NA, Antonietti C, Parente C, Parisi CAS. Estudio epidemiológico de rinitis alérgica en una población de niños atendidos en el servicio de pediatría de un hospital general. Corte transversal. Arch Argent Pediatr. 2024;122(4):e202310173.

^a Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Natalia Petriz: natalia.petriz@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Este estudio fue respaldado por Sanofi, que brindó apoyo financiero para la ejecución, sin participar en el análisis ni en la redacción del informe.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 31-7-2023

Aceptado: 11-11-2023



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

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) es un problema de salud mundial que afecta entre el 10 % y el 40 % de la población con una prevalencia del 8,38 % en niños y el 14,93 % en adolescentes.^{1,2} Es la enfermedad alérgica más común de la infancia.^{1,2} Se trata de un trastorno producido por la inflamación de la mucosa nasal, caracterizado por la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: congestión nasal, prurito, estornudos, rinorrea y drenaje nasal posterior.³

Dada la escasez de datos en nuestro medio, nos proponemos describir la prevalencia de RA en niños y adolescentes a través de un estudio observacional, de corte transversal.

OBJETIVO

Describir la prevalencia de RA y las características clínicas de la población en estudio.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de corte transversal de pacientes menores de 19 años, entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de enero de 2020, afiliados al programa de cuidados médicos del Hospital Italiano de Buenos Aires (PMHI), Argentina. La población pediátrica de este sistema de cobertura médica es de aproximadamente 20 000 afiliados que pertenecen primariamente a una clase social de ingresos medios y son, en su mayoría, habitantes de las zonas urbanas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el conurbano bonaerense. Toda la atención médica de los afiliados está registrada en forma centralizada en un repositorio de datos informatizado, que incluye una historia clínica electrónica.

Se incluyeron pacientes menores a 19 años de edad al 1 de enero de 2020, afiliados activos al PMHI entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de enero de 2020, que se mantuvieron bajo seguimiento durante al menos 6 meses. Se consideró caso de RA a todo paciente que presentó diagnóstico de dicha patología, según cuadro clínico caracterizado por la presencia de 2 o más de los siguientes síntomas: estornudos, prurito nasal, rinorrea y obstrucción nasal, y alguna prueba positiva que determinara sensibilidad alérgica (IgE específica para aeroalérgenos aumentada: mayor de 0,35 UI/ml o prueba de punción para aeroalérgenos positivo: diámetro igual a 3 mm o mayor con respecto al control negativo). Especialistas en alergia pediátrica revisaron los registros médicos de los casos detectados

y confirmaron aquellos que cumplieron con la definición operativa de RA.

Para el objetivo de describir las características de la RA durante el periodo establecido, para una frecuencia esperada del 20 %^{4,5} con una hemiamplitud del 5 % con una confianza del 95 %, se requirió la inclusión de 246 historias clínicas. La estimación del tamaño muestral se realizó utilizando Open Epi. Se realizó un muestreo aleatorio de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se solicitaron 250 historias clínicas, según el cálculo de tamaño muestral informado, de pacientes pediátricos afiliados activos al sistema prepago del Hospital Italiano en el periodo entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de enero de 2020. Estos pacientes debieron haber permanecido afiliados por lo menos durante 6 meses. Se calculó la prevalencia durante el periodo descrito utilizando como denominador el número total de historias clínicas evaluadas; se presentó como proporción y sus intervalos de confianza, respectivamente. La captura primaria de los datos del estudio fue realizada por aquellos subinvestigadores encargados de la captura y recolección, a través de la evaluación retrospectiva de la historia clínica de aquellos pacientes del listado generado y distribuidos en forma aleatoria.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución y llevado a cabo en total acuerdo con la Declaración de Helsinki y las normas de Buenas Prácticas Clínicas Locales (ley 3301 CABA, resolución 1490).

RESULTADOS

Se incluyeron 250 pacientes de los cuales el 50 % (126) fueron de sexo femenino con una media de edad de 9 años (DE 5).

Del total de los 250 pacientes evaluados, 26 presentaron diagnóstico de rinitis y, de estos, 14 presentaron RA. La prevalencia global de rinitis fue del 10 % (IC95%: 6-14) y la de RA, del 6 % (IC95%: 3-9). La media de edad al diagnóstico de RA fue de 9 años (DE 5). De los 14 pacientes con RA, 9 pertenecían al sexo masculino y 8 presentaron enfermedad persistente moderada/grave.

En la *Tabla 1*, se describen las características clínicas de los pacientes con RA. En la *Tabla 2*, se describen los tratamientos recibidos por los pacientes con dicha patología.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se halló una

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes con rinitis alérgica

Características		N = 14
Rinoconjuntivitis alérgica		4
Prurito nasal		7
Salvas de estornudos		14
Rinorrea		12
Obstrucción nasal		11
Anosmia		0
Síntomas todo el año		9
Intermitente	Leve	4
	Moderado/grave	0
Persistente	Leve	2
	Moderado/grave	8
Comorbilidades	Dermatitis atópica	1
	Asma	5
	Alergia alimentaria	1
	Pólipos	1
Antecedentes familiares		10
Eosinofilia		1
Prueba de punción positiva	Ácaros	13
	Gramíneas	0
	Árboles	2
	Malezas	1
	Perro	1
	Gato	5
	Cucaracha	1
	Alternaria	5
	Otros hongos	1
Mascotas		7
Humedad		1
Exposición al tabaco		1

N: número.

TABLA 2. Tratamientos recibidos por pacientes con rinitis alérgica

Tratamiento	N = 14
Inmunoterapia	4
Corticoides intranasales	6
Antihistamínicos de 2. ^{da} generación	3
Montelukast	2

N: número.

prevalencia de RA del 6 %, en comparación con una encuesta transversal realizada en Argentina en el 2019, estudio PARA,⁴ en pacientes de 5 a 19 años, presentaron RA el 22,3 %. Esta diferencia podría deberse a las distintas metodologías empleadas; la encuesta telefónica podría sobreestimar la prevalencia debido al autorreporte sin diagnóstico médico de rinitis o también podría corresponder a diferencias regionales. El estudio colaborativo conocido como Estudio Internacional sobre Asma y Alergias

en Infancia (ISAAC) muestra una frecuencia de RA del 8,38 % en niños y del 14,93 % en adolescentes, y ha demostrado que existe una amplia variación en su prevalencia en los distintos países.² Estas variaciones regionales se atribuyen a las diferencias en el tamaño de la población, factores ambientales como la humedad, cambios climáticos, el crecimiento urbano, la contaminación o condiciones socioeconómicas, que inclusive se van modificando a lo largo del tiempo.⁵⁻⁸ En un estudio mexicano de García-

Almaraz y colaboradores, se observaron diferentes prevalencias en distintas ciudades de México y cómo aumentaron del 2016 al 2019: en adolescentes, del 26,2 % al 37,5 % y, en niños escolares, del 17,9 % al 24,9 % respectivamente, siendo mucho mayor que en nuestra población.² En cambio, en un estudio realizado en Brasil, la prevalencia de rinitis alérgica en niños fue del 12,9 % en 2007 y del 4,9 % –similar a la nuestra– en 2017; se observó una disminución en su frecuencia con el paso del tiempo.⁹

En nuestro estudio, se observó que, del 6 % que padecían RA (14 pacientes), 8 eran persistentes moderadas a graves. La gravedad a menudo se subestima y, por lo tanto, no se realiza tratamiento; sin embargo, aproximadamente la mitad de nuestra población recibía tratamiento con corticoides intranasales, que es lo adecuado para este nivel de gravedad según las guías internacionales y consensos diagnósticos.¹⁰

La duración y la gravedad de los síntomas afectan la calidad de vida con un efecto perjudicial en las actividades diarias, la calidad del sueño y el funcionamiento cognitivo. Además, la RA está frecuentemente asociada con comorbilidades como asma y dermatitis atópica, entre otras.^{2,3} En este aspecto, se destaca que de los 14 pacientes con RA, 5 presentaban asma. La rinitis y el asma fisiopatológicamente se basan en el concepto de la “vía aérea unificada”; la rinitis es un factor de riesgo para desarrollar asma y esta última aumenta al menos 2 veces el riesgo de tener RA en niños y adolescentes.¹¹ El 40 % de los pacientes con RA tienen asma, mientras que el 80 % de los asmáticos tienen RA. El óptimo manejo de la RA podría mejorar el asma coexistente.¹⁰

La prevalencia de RA que hemos medido en nuestro medio no puede considerarse representativa de la población, sino que es necesario realizar estudios multicéntricos. Por otro lado, los pacientes fueron atendidos por pediatras especialistas en alergia e inmunología, entrenados en el diagnóstico y manejo de la RA, lo cual se considera una fortaleza en cuanto a la precisión diagnóstica para la medición de su prevalencia.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de la RA fue del 6 %. Es importante considerar esta entidad para poder tomar medidas tanto de prevención, diagnóstico y tratamiento, como para evitar comorbilidades y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. ■

REFERENCIAS

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43.
2. García-Almaraz R, Reyes-Noriega N, Del Río-Navarro BE, Berber A, et al. Prevalence and risk factors associated with allergic rhinitis in Mexican school children: Global Asthma Network Phase. *World Allergy Organ J*. 2020;14(1):100492.
3. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):721-67.
4. Vázquez D, Medina I, Logusso G, Arias S, et al. Encuesta transversal sobre la prevalencia de rinitis alérgica en Argentina: el estudio PARA. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(1):55-64.
5. Brozek G, Lawson J, Shpakou A, Fedortsiv O, et al. Childhood asthma prevalence and risk factors in three Eastern European countries – the Belarus, Ukraine, Poland Asthma Study (BUPAS): an international prevalence study. *BMC Pulm Med*. 2016;16:11.
6. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, García Hernández G, Aguinagua Ontoso I, et al. Tendencia temporal y variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 6-7 años de ocho áreas españolas, según el ISAAC. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(3):229-36.
7. Dogruel D, Bingöl G, Altintas DU, Seydaoglu G, et al. The trend of change of allergic diseases over the years: three repeated surveys from 1994 to 2014. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173(3):178-82.
8. Öçal R, Bayar Muluk N, Mulla J. Epidemiology of Allergic Rhinitis. In Cingi C, Bayar Muluk N. (eds). *All Around the Nose*. Cham: Springer; 2020:297-301.
9. de Olivera TB, Moscon JG, Ferreira ENN, da Veiga ABG, et al. Prevalence of symptoms of asthma and allergic rhinitis in children in Southern Brazil: a ten-year monitoring study. *J Asthma*. 2020;57(4):373-80.
10. Agüero CA, Sarraquigne MO, Parisi CAS, Mariño AI, et al. Rinitis alérgica en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(2):e202202894.
11. Del-Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Berber A, Zepeda-Ortega B, et al. Factors associated with allergic rhinitis in children from northern Mexico City. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(2):77-84.

Epidemiological study of allergic rhinitis in a population of children seen at the Department of Pediatrics of a general hospital. Cross-sectional study

Natalia A. Petriz^a , Carolina Antonietti^a , Cecilia Parente^a , Claudio A. S. Parisi^a 

ABSTRACT

Introduction. Allergic rhinitis (AR) is one of the most frequent chronic diseases in the pediatric population; it affects the quality of life of children and their families, has economic impact, and is frequently underdiagnosed and undertreated. Given the scarcity of local data, here we describe the prevalence of AR and the clinical characteristics of the study population.

Population and methods. Observational, cross-sectional study in patients younger than 19 years.

Results. A total of 250 patients were randomly included; their mean age was 9 years (SD: 5). AR was diagnosed in 14 of them. The prevalence of AR was 6%.

Conclusions. The prevalence of AR in our setting was 6%. AR should be given the relevance it deserves so as to provide an adequate diagnosis and treatment.

Keywords: *allergic rhinitis; prevalence; child.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10173.eng>

To cite: Petriz NA, Antonietti C, Parente C, Parisi CAS. Epidemiological study of allergic rhinitis in a population of children seen at the Department of Pediatrics of a general hospital. Cross-sectional study. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310173.

^a Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Natalia Petriz: natalia.petriz@hospitalitaliano.org.ar

Funding: This study was funded by Sanofi, which provided financial support for the study conduct, but was not involved in the analysis or report.

Conflict of interest: None.

Received: 7-31-2023

Accepted: 11-11-2023



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

Allergic rhinitis (AR) is a global health problem that affects between 10% and 40% of the population, with a prevalence of 8.38% in children and 14.93% in adolescents.^{1,2} It is the most common childhood allergic disease.^{1,2} It is a disorder caused by inflammation of the nasal mucosa, characterized by the presence of 1 or more of the following symptoms: nasal congestion, itching, sneezing, rhinorrhea, and post-nasal drainage.³

Given the scarcity of data in our setting, we set out to describe the prevalence of AR in children and adolescents through an observational, cross-sectional study.

OBJECTIVE

To describe the prevalence of AR and the clinical characteristics of the study population.

POPULATION AND METHODS

An observational, cross-sectional study was conducted between 1/1/2015 and 1/1/2020 in patients younger than 19 years who were members of the medical care program of Hospital Italiano de Buenos Aires (PMHI), Argentina. The pediatric population in this healthcare coverage system includes approximately 20 000 members who mainly have a middle-income status and most of whom live in urban areas of the City of Buenos Aires and Greater Buenos Aires. All the medical care of members is recorded centrally in an information data repository, which includes an electronic medical record.

Patients younger than 19 years as of 1/1/2020 who were active members of the PMHI between 1/1/2015 and 1/1/2020 and who received follow-up for at least 6 months were included. A case of AR was defined as any patient diagnosed with AR as per a clinical picture characterized by the presence of 2 or more of the following symptoms: sneezing, nasal itching, rhinorrhea, and nasal obstruction, and a positive test that determined allergen sensitivity (increased specific IgE for aeroallergens: greater than 0.35 IU/mL or positive skin prick test for aeroallergens: diameter equal to 3 mm or larger compared to the negative control). Pediatric allergy specialists reviewed the medical records of detected cases and confirmed those that met the operational definition of AR.

For the purpose of describing the characteristics of AR during the study period, for an expected frequency of 20%,^{4,5} a semi-amplitude of 0–5%, and a 95% confidence, a

total of 246 medical records were included. The sample size was estimated using the Open Epi software. A random sampling of patients who met the inclusion criteria was performed. Based on the reported sample size calculation, 250 medical records were obtained from pediatric patients who were active members of the medical care program of Hospital Italiano between 1/1/2015 and 1/1/2020. These patients must have been members of the program for at least 6 months. The prevalence of AR during the period described was calculated using the total number of medical records assessed as the denominator; it was expressed as a proportion and its confidence intervals, respectively. The primary study data collection was performed by those sub-investigators in charge of data capture and collection, through the retrospective assessment of the medical records of patients included in the list and distributed randomly.

The study was approved by our hospital's Ethics Committee and conducted in full compliance with the Declaration of Helsinki and the local Good Clinical Practice guidelines (law no. 3301 CABA, resolution 1490).

RESULTS

A total of 250 patients with a median age of 9 years (SD: 5) were included in the study; 50% (126) were female.

Of the 250 patients assessed, 26 were diagnosed with rhinitis and, of these, 14 had AR. The overall prevalence of rhinitis was 10% (95% CI: 6–14) and of AR, 6% (95% CI: 3–9). The mean age at the time of AR diagnosis was 9 years (SD: 5). Of the 14 patients with AR, 9 were male and 8 developed persistent moderate/severe disease.

Table 1 describes the clinical characteristics of patients with AR. *Table 2* describes the treatments given to patients with AR.

DISCUSSION

This study found that the prevalence of AR was 6%, compared to a cross-sectional survey conducted in Argentina in 2019, the PARA study,⁴ conducted in patients aged 5 to 19 years, which found that 22.3% had AR. Such difference may be due to the different methodologies used; the telephone survey may have overestimated the prevalence due to self-reporting of rhinitis without a medical diagnosis or could have also corresponded to regional differences. The collaborative study known as the International Study of Asthma and Allergies in Childhood

TABLE 1. Clinical characteristics of patients with allergic rhinitis

Characteristics		N = 14
Allergic rhinoconjunctivitis		4
Nasal pruritus		7
Bursts of sneezing		14
Rhinorrhea		12
Nasal obstruction		11
Anosmia		0
Symptoms all year round		9
Intermittent	Mild	4
	Moderate/severe	0
Persistent	Mild	2
	Moderate/severe	8
Comorbidities	Atopic dermatitis	1
	Asthma	5
	Food allergy	1
	Polyps	1
Family history		10
Eosinophilia		1
Positive skin prick test	Mites	13
	Grass	0
	Trees	2
	Weeds	1
	Dog	1
	Cat	5
	Cockroach	1
	<i>Alternaria</i>	5
	Other fungi	1
Pets		7
Dampness		1
Exposure to tobacco		1

N: number.

TABLE 2. Treatments given to patients with allergic rhinitis

Treatment	N = 14
Immune therapy	4
Intranasal corticosteroids	6
Second-generation antihistamines	3
Montelukast	2

N: number.

(ISAAC) showed that the frequency of AR is 8.38% in children and 14.93% in adolescents, and also that there is a wide variation in prevalence across countries.² These regional variations are attributed to differences in population size and environmental factors—such as humidity, climatic changes, urban growth, pollution, or socioeconomic conditions—, which even change over time.^{5–8} In a Mexican study carried out by García-Almaraz et al, different prevalences were observed in different cities of Mexico and how

they increased from 2016 to 2019: in adolescents, from 26.2% to 37.5% and in school children, from 17.9% to 24.9%, respectively, being much higher than in our population.² In contrast, in a study conducted in Brazil, the prevalence of AR in children was 12.9% in 2007 and 4.9%—similar to our results— in 2017; a decrease in its frequency was observed over time.⁹

In our study, it was observed that, of the 6% of patients who had AR (14 patients), 8 had moderate to severe persistent AR. Severity is

often underestimated and, therefore, not treated; however, approximately half of our population was treated with intranasal corticosteroids, which is appropriate for this level of severity according to international guidelines and diagnostic consensuses.¹⁰

The duration and severity of symptoms affect the quality of life and cause a detrimental effect on daily activities, sleep quality, and cognitive function. In addition, AR is frequently associated with comorbidities, such as asthma and atopic dermatitis, among others.^{2,3} In this aspect, it is worth noting that of the 14 patients with AR, 5 had asthma. Pathophysiologically, rhinitis and asthma are based on the concept of the “united airway disease;” rhinitis is a risk factor for developing asthma and the latter increases at least twofold the risk of having AR in children and adolescents.¹¹ Forty percent of patients with AR have asthma, whereas 80% of asthma patients have AR. An optimal management of AR could improve coexisting asthma.¹⁰

The prevalence of AR observed in our setting cannot be considered representative of the population; multicenter studies are required. In addition, the patients were seen by pediatricians specialized in allergy and immunology, trained in the diagnosis and management of AR, which is considered a strength in terms of diagnostic accuracy for the measurement of its prevalence.

CONCLUSION

The prevalence of AR was 6%. It is important to consider AR in order to take measures for its prevention, diagnosis, and treatment, as well as to prevent comorbidities and improve the quality of life of our patients. ■

REFERENCES

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43.
2. García-Almaraz R, Reyes-Noriega N, Del Río-Navarro BE, Berber A, et al. Prevalence and risk factors associated with allergic rhinitis in Mexican school children: Global Asthma Network Phase. *World Allergy Organ J*. 2020;14(1):100492.
3. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):721-67.
4. Vázquez D, Medina I, Logusso G, Arias S, et al. Encuesta transversal sobre la prevalencia de rinitis alérgica en Argentina: el estudio PARA. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(1):55-64.
5. Brozek G, Lawson J, Shpakou A, Fedortsiv O, et al. Childhood asthma prevalence and risk factors in three Eastern European countries – the Belarus, Ukraine, Poland Asthma Study (BUPAS): an international prevalence study. *BMC Pulm Med*. 2016;16:11.
6. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, García Hernández G, Aguinagua Ontoso I, et al. Tendencia temporal y variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 6-7 años de ocho áreas españolas, según el ISAAC. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(3):229-36.
7. Dogruel D, Bingöl G, Altintas DU, Seydaoglu G, et al. The trend of change of allergic diseases over the years: three repeated surveys from 1994 to 2014. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173(3):178-82.
8. Öçal R, Bayar Muluk N, Mulla J. Epidemiology of Allergic Rhinitis. In Cingi C, Bayar Muluk N. (eds). *All Around the Nose*. Cham: Springer; 2020:297-301.
9. de Olivera TB, Moscon JG, Ferreira ENN, da Veiga ABG, et al. Prevalence of symptoms of asthma and allergic rhinitis in children in Southern Brazil: a ten-year monitoring study. *J Asthma*. 2020;57(4):373-80.
10. Agüero CA, Sarraquigne MO, Parisi CAS, Mariño AI, et al. Rinitis alérgica en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(2):e202202894.
11. Del-Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Berber A, Zepeda-Ortega B, et al. Factors associated with allergic rhinitis in children from northern Mexico City. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(2):77-84.

Mnemotecnias para la aplicación e interpretación del electroencefalograma de amplitud integrada en recién nacidos

César G. Sánchez-Acosta^{a,b} 

RESUMEN

La electroencefalografía (EEG) siempre ha sido considerada una materia especializada, que amerita de entrenamiento para su aplicación e interpretación; esto ha provocado que el acceso a estos estudios quedara confinado a neurólogos y neurofisiólogos. El recién nacido ingresado en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) amerita de monitorización neurológica para establecer diagnóstico y pronóstico, por lo que se necesita una herramienta sencilla y accesible para el personal de la UCIN. Estas características han sido cubiertas por el electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) que, a través de patrones visuales simples de la actividad cerebral, permite el abordaje de la condición neurológica. El objetivo de este ensayo se orienta al manejo de mnemotecnias que faciliten la identificación de patrones visuales normales y patológicos en el aEEG. La nomenclatura empleada, aunque puede parecer simple, pretende crear una idea fácilmente asimilable de los conceptos básicos para la aplicación e interpretación de la neuromonitorización con aEEG.

Palabras clave: electroencefalografía; interpretación de imagen asistida por computadora, métodos; neuropatología.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10340>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10340.eng>

Cómo citar: Sánchez-Acosta CG. Mnemotecnias para la aplicación e interpretación del electroencefalograma de amplitud integrada en recién nacidos. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202410340.

^a Neurología Pediátrica y del Recién Nacido, Departamento de Neonatología, Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México, México; ^b Colaborador de Fundación NeNe (Neurología Neonatal), España.

Correspondencia para César G. Sánchez-Acosta: sanchez_neurodoc@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-2-2024

Aceptado: 14-3-2024



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 electroencefalograma (EEG) es una prueba necesaria de abordaje en los recién nacidos (RN) con trastornos neurológicos, que permite evaluar anomalías en la actividad eléctrica cerebral. Aunque el EEG convencional (cEEG) no es invasivo, la necesidad de personal especializado para aplicar los numerosos electrodos e interpretar el trazo dificulta su uso. En la actualidad, una alternativa en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) es el electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG). La aplicación del aEEG es un procedimiento fácil y asequible que podría llevar a cabo el personal de la UCIN después de un corto período de capacitación. El uso rutinario de aEEG permite realizar abordajes y pronósticos tempranos en múltiples patologías,¹ sin embargo, para su correcta utilización es fundamental que el personal de la UCIN sepa reconocer los distintos patrones eléctricos, ya sean normales o patológicos, para evitar errores diagnósticos.

La *mnemotecnía* se refiere al proceso de asociación mental para facilitar un recuerdo, sus componentes léxicos del griego son: *mneme* ('memoria') y *tekhne* ('técnica'). El objetivo de este ensayo se orienta al manejo de conceptos que faciliten la identificación de patrones visuales normales y patológicos de aEEG. La nomenclatura empleada, aunque puede parecer simple, pretende crear una idea fácilmente asimilable de los conceptos básicos para la aplicación e interpretación de la neuromonitorización con aEEG.²

COLOCACIÓN DE ELECTRODOS

La localización de los puntos para la colocación de electrodos está regida por el sistema internacional 10-20, el cual depende de varios puntos craneométricos, por lo que se requiere tener un entrenamiento para poder utilizar este sistema.³

La monitorización cerebral con aEEG se puede llevar a cabo con electrodos de hidrogel, copa de oro o aguja. La mayoría de los dispositivos pueden usar uno o dos canales, aunque también existen con montaje completo. El montaje original elegido por Maynard en los años 60 fue de un canal en la región parietal (P3 izquierdo-P4 derecho). Esta localización evitaba artefactos por manipulación y se encontraba sobre las regiones cerebrales vasculares limítrofes, que son altamente susceptibles a daño por hipoperfusión sistémica. La desventaja de usar un canal es

que no permite diferenciación de alteraciones interhemisféricas. La colocación de un montaje de 2 canales (C3-P3 y C4-P4) se puede utilizar en diferentes escenarios clínicos para observar asimetrías interhemisféricas y aumentar la sensibilidad diagnóstica del dispositivo, por ejemplo, en el infarto cerebral arterial neonatal.⁴ Las derivaciones frontales se usan con menos frecuencia, debido a la ausencia relativa de actividad eléctrica en regiones frontopolares.⁵

Regla de 3

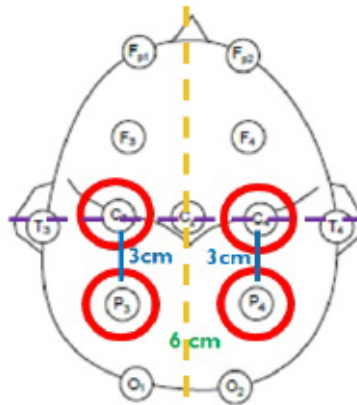
El objetivo de este método es colocar los electrodos sin necesidad de tener un adiestramiento especial. Se emplea el juego de palabras "regla de 3" debido a que, después de localizar el punto central, se miden 3 cm a la izquierda y la derecha, finalmente 3 cm hacia atrás de cada lado, generando una distancia interhemisférica de 6 cm e intrahemisférica de 3 cm.⁶ El paso inicial es trazar 2 líneas imaginarias, una sobre la línea media y otra sobre la mitad de los pabellones auriculares; donde se cruzan estas líneas es el vértex (Cz), a partir de este punto aplicamos la "regla de 3", midiendo 3 cm a la izquierda, donde se encontrará C3, y 3 cm a la derecha se ubicará C4. Finalmente, se medirán 3 cm hacia atrás de C3 y C4, donde se localizarán P3 y P4 respectivamente (*Figura 1*). La "regla de 3" puede aplicarse en prematuros tardíos y en RN de término.

Una variante de este método es utilizar los globos oculares como guía, trazando 2 líneas imaginarias a la mitad de estos y posteriormente la línea a la mitad de ambos pabellones auriculares; donde estas líneas se crucen, se localizarán los puntos C3 (izquierdo) y C4 (derecho). Luego, se miden 3 cm hacia atrás de los puntos centrales para poder encontrar P3 y P4 (*Figura 2*). Esta opción es preferible en RN prematuros o niños con microcefalia.

ORIGEN DEL TRAZADO DE aEEG

El EEG registra la diferencia de potencial eléctrico entre dos electrodos colocados en el cuero cabelludo. Esta señal refleja el flujo de corriente entre diferentes regiones de la corteza, contiene valores de voltaje positivos y negativos, que fluctúan con el tiempo. La señal del EEG crudo se amplifica y se filtra estrechamente para atenuar la actividad eléctrica de menos de 2 Hz y más de 15 Hz, minimizando los artefactos (sudoración, actividad muscular e interferencia eléctrica ambiental). Posteriormente,

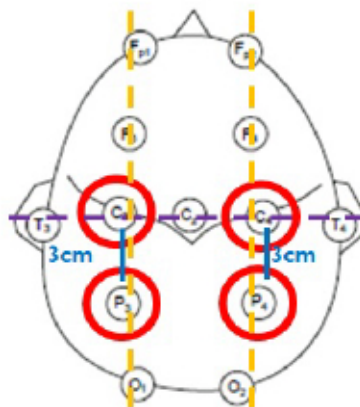
FIGURA 1. Regla de tres



Se trazan 2 líneas imaginarias, una sobre la línea media (amarilla) y otra sobre la mitad de los pabellones auriculares (púrpura); donde se cruzan estas líneas es el punto central o vértex (Cz). A partir de este punto, aplicamos la "regla de 3", midiendo 3 cm a la izquierda, donde se encontrará C3, y 3 cm a la derecha se localizará C4. Finalmente, se medirán 3 cm hacia atrás de C3 y C4, donde se ubicarán P3 y P4 respectivamente.

Fuente: Archivo personal César G. Sánchez-Acosta.

FIGURA 2. Regla de tres



Se trazan 2 líneas imaginarias a la mitad de los globos oculares (líneas amarillas) y, posteriormente, una línea a la mitad de ambos pabellones auriculares (púrpura); donde estas líneas se crucen, se localizarán los puntos C3 (izquierdo) y C4 (derecho). Luego, se miden 3 cm hacia atrás de los puntos centrales para poder encontrar P3 y P4.

Fuente: Archivo personal César G. Sánchez-Acosta.

la señal se rectifica (los voltajes negativos se convierten en positivos) y las amplitudes pico a pico se miden en microvoltios (μV) pico a pico (μV p-p). El resultado final se traza en una escala semilogarítmica (lineal de 0 μV a 10 μV p-p, y logarítmica de 10 μV a 100 μV p-p), para destacar la actividad de menor voltaje. El trazado del aEEG se visualiza en una escala de tiempo muy comprimida, a una velocidad de 6 cm/h; esto permite la obtención de patrones visuales fácilmente reconocibles.³

PATRONES DE FONDO DE aEEG

En la *Tabla 1* se mencionan las edades de aparición y los valores de amplitud mínima y máxima de los diferentes patrones de fondo.

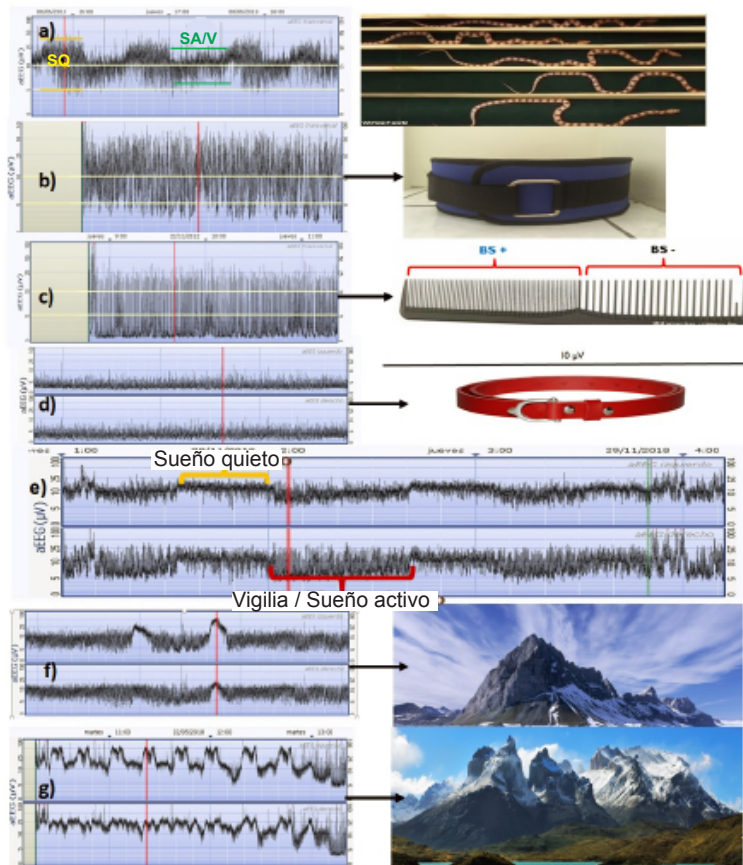
Patrón continuo (C): Se observa como una "serpiente", donde el ancho de banda más amplio representa el sueño quieto (SQ) y el ancho de banda más estrecho corresponde al sueño activo/vigilia (SAV) (*Figura 3-a*).⁸

Patrón discontinuo (D): Se encuentra como un "cinturón ancho" o una "faja". Es normal en el RN prematuro menor de 31 semanas de gestación

TABLA 1. Clasificación del patrón de fondo de aEEG (adaptado de Magalhães LVDS)⁶

Patrón	Amplitud mínima	Amplitud máxima	Interpretación
Discontinuo	<5 μ V	>10 μ V	Normal hasta las 31 SDG
Continuo	>5 μ V	>10 μ V	Normal
Brote supresión	0-2 μ V	>25 μ V	Anormal
Bajo voltaje	<5 μ V	<10 μ V	Anormal
Plano	0 μ V	<5 μ V	Anormal

aEEG: electroencefalograma de amplitud integrada; SDG: semanas de gestación.

FIGURA 3. Mnemotecnias para interpretar el patrón de fondo de aEEG

a) C = serpiente, ancho de banda más amplio SQ y ancho de banda más estrecho SA/V. b) D = cinturón ancho o faja. c) BS = peine. d) BV = cinturón muy delgado. e) Patrón continuo después de las 39 SDG. f) CE = montaña. g) EE = cordillera. aEEG: electroencefalograma de amplitud integrada; C: continuo; SQ: sueño quieto; SA/V: sueño activo/vigilia; D: discontinuo; BS: brote supresión; BV: bajo voltaje; SDG: semanas de gestación; CE: crisis epilépticas; EE: estado epiléptico. Fuente: Archivo personal César G. Sánchez-Acosta.

(SDG) (Figura 3-b).⁸

Brote supresión (BS): Se asemeja a un “peine” con una línea basal entre 0 μ V y 2 μ V y brotes que llegan a 25 μ V. En caso de tener más de 100 brotes/h se clasifica como BS+ y, si tiene menos de 100 brotes/h, BS-. Este es el patrón anormal más frecuente (Figura 3-c).⁸

Bajo voltaje (BV): La mnemotecnica corresponde a un “cinturón muy delgado” con

amplitud máxima 10 μ V (Figura 3-d).⁸

Patrón continuo después de las 39 SDG: Luego de las 39 SDG, hay una inversión en la amplitud mínima y máxima del SQ y SA/V. El SQ tiene una amplitud más alta que el SA/V y no se observa diferencia entre el ancho de banda de estas dos fases (Figura 3-e).⁹

Crisis epilépticas (CE): El incremento de la amplitud mínima y máxima durante la descarga

eléctrica hipersincrónica de un grupo de neuronas produce una imagen semejante a una “montaña”. El estado epiléptico (EE) remeda una “cordillera”, actividad epiléptica con duración ≥ 30 minutos (Figuras 3-f y 3-g). Se debe confirmar la actividad epiléptica en el EEG crudo.^{8,10}

aEEG DURANTE EL USO DE ANTIEPILÉPTICOS, SEDANTES Y ANESTÉSICOS

El uso de sedantes es frecuente en el RN críticamente enfermo y los antiepilépticos son esenciales para el manejo de la mayoría de las causas de la encefalopatía neonatal (EN); por este motivo, la interpretación del aEEG durante el uso de estos fármacos es preponderante. En estos casos, la interpretación del aEEG se puede equiparar a una “escalera”, ya que algunos fármacos modifican el patrón de fondo basal y pueden “bajar peldaños” (C->D, D->BS, BS->BV, BV->Plano)¹¹.

Antiepilépticos

El fenobarbital (PB) es el fármaco antiepiléptico más utilizado para el control de las crisis epilépticas. Su uso modifica el patrón de fondo y, normalmente, hay disminución de “un peldaño” en la “escalera de patrones”. Otros

antiepilépticos (fenitoína o levetiracetam) no suelen modificar el patrón de fondo.¹²

Sedantes

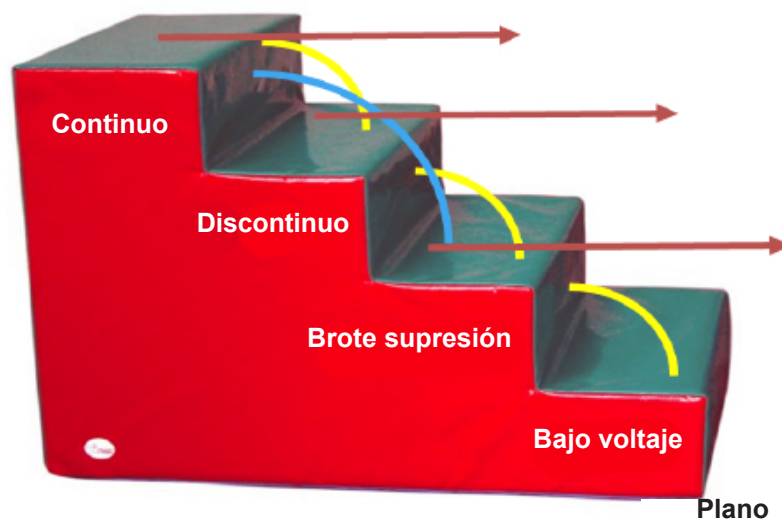
El uso de opioides como sedantes suele modificar discretamente el patrón de fondo y muestra declive de un peldaño, excepto si el RN tiene una condición de gravedad o EN; en este escenario, la caída puede ser de dos peldaños (aun en dosis estándar). La premedicación con morfina para intubación en RN prematuros, provocó disminución de la ciclicidad y patrón discontinuo en las primeras 24 horas posdosis.¹³ El midazolam (MDZ) en infusión continua altera el patrón de fondo. En el RN con EN por asfixia perinatal, puede presentar decrementos de un peldaño (dosis 0,15 mg/k/h).¹⁴ Nosotros hemos observado que la caída en los peldaños depende de la dosis empleada: a dosis más elevadas, más alteración del patrón de fondo.

Anestésicos

Estos fármacos (sevoflurano, isoflurano) suelen provocar un descenso de dos peldaños en la escalera patrones¹⁵.

Los escenarios posibles se resumen en la Figura 4.

FIGURA 4. Escalera de patrones y el efecto de diversos fármacos



Línea marrón: efecto de antiepilépticos como fenitoína o levetiracetam.

Línea amarilla: efecto de PB, opioides, MDZ a dosis habituales.

Línea azul: efecto de anestésicos, opioides en RN críticamente enfermos o con EN y MDZ a dosis altas.

PB: fenobarbital; MDZ: midazolam; RN: recién nacido; EN: encefalopatía neonatal.

Fuente: Archivo personal César G. Sánchez-Acosta.

CONCLUSIÓN

El aEEG es una técnica de neuromonitorización asequible y simple que ha hecho amigable y accesible el EEG al personal de salud involucrado en el cuidado del RN; se ha vuelto un “puente” entre neurólogos y neonatólogos. El uso de mnemotecnias facilita la interpretación y el correcto uso de esta técnica de monitorización cerebral. ■

REFERENCIAS

- Kadivar M, Mosayebi Z, Badoo RS, Sangesari R, et al. Evaluation of the efficacy of amplitude-integrated electroencephalography in the screening of newborns with metabolic disorder admitted to the NICU. *BMC Med Imaging*. 2018;18(1):33.
- Boleaga Durán B. Nemotecnia en neuroimagen. Aplicaciones clínicas. *An Radiol Méx*. 2003;2(4):195-203.
- El-Dib M, Chang T, Tsuchida TN, Clancy RR. Amplitude-integrated electroencephalography in neonates. *Pediatr Neurol*. 2009;41(5):315-26.
- Arnaez J, Sanchez-Acosta CG, Fasce J, Garcia-Alix A. Usefulness of two-channel amplitude-integrated EEG recording in a neonatal setting. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(14):2248-58.
- Ebersole JS, Husain AM, Nordli Jr DR, (eds). Current practice of clinical electroencephalography. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.
- Hellström-Westas L, de Vries LS, Rosen I. Atlas of Amplitude. Integrated EEGs in the Newborn. 2nd ed. London: CRC Press; 2008.
- Magalhães LVDS, Winckler MIB, Bragatti JA, Procianny R, Silveira RCS. The Role of Amplitude Integrated Electroencephalogram in Very Low-Birth-Weight Preterm Infants: A Literature Review. *Neuropediatrics*. 2017;48(6):413-9.
- Hellstrom-Westas L, Rosén I, de Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. *Neoreviews*. 2006;7(2):e76-87.
- Zhang D, Liu Y, Hou X, Zhou C, et al. Reference values for amplitude-integrated EEGs in infants from preterm to 3.5 months of age. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1280-7.
- Grupo de Trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(3):s38-52.
- Bernet V, Latal B, Natalucci G, Doell C, et al. Effect of sedation and analgesia on postoperative amplitude-integrated EEG in newborn cardiac patients. *Pediatr Res*. 2010;67(6):650-5.
- Mathieson SR, Livingstone V, Low E, Pressler R, et al. Phenobarbital reduces EEG amplitude and propagation of neonatal seizures but does not alter performance of automated seizure detection. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(10):3343-50.
- Norman E, Wikström S, Rosén I, Fellman V, Hellström-Westas L. Premedication for intubation with morphine causes prolonged depression of electrocortical background activity in preterm infants. *Pediatr Res*. 2013;73(1):87-94.
- van Leuven K, Groenendaal F, Toet MC, Schobben AF, et al. Midazolam and amplitude-integrated EEG in asphyxiated full-term neonates. *Acta Paediatr*. 2004;93(9):1221-7.
- Stolwijk LJ, Weeke LC, de Vries LS, van Herwaarden MYA, et al. Effect of general anesthesia on neonatal aEEG-A cohort study of patients with non-cardiac congenital anomalies. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183581.

Mnemonics for the use and interpretation of amplitude-integrated electroencephalography in newborn infants

César G. Sánchez-Acosta^{a,b} 

ABSTRACT

An electroencephalography (EEG) has always been considered a specialized field, whose use and interpretation requires training. For this reason, access to these monitoring studies has been restricted to neurologists and neurophysiologists. Newborn infants admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) require neurophysiological monitoring to establish their diagnosis and prognosis, so a simple and accessible tool is required for NICU staff. Such features have been covered by amplitude-integrated electroencephalography (aEEG), which, through simple visual patterns of brain activity, allows to approach neurological conditions. The objective of this study is to help with the management of mnemonics that facilitate the identification of normal and pathological visual patterns in an aEEG. Although simple in appearance, this nomenclature is intended to create an easy-to-understand idea of basic concepts for the use and interpretation of neurophysiological monitoring with aEEG.

Keywords: *electroencephalography; interpretation of computed assisted imaging, methods; neurological disease.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10340.eng>

To cite: Sánchez-Acosta CG. Mnemonics for the use and interpretation of amplitude-integrated electroencephalography in newborn infants. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202410340.

^a Neonatal and Pediatric Neurology, Department of Neonatology, Hospital of Gynecology and Obstetrics of Instituto Materno Infantil del Estado de México, Mexico; ^b Collaborator of Fundación NeNe (Neonatal Neurology), Spain.

Correspondence to César G. Sánchez-Acosta: sanchez_neurodoc@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 2-7-2024

Accepted: 3-14-2024



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

An electroencephalogram (EEG) is a necessary test approach in newborn infants (NBIs) with neurological disorders because it allows to assess for abnormal brain electrical activity. Although a conventional EEG (cEEG) is non-invasive, the need for specialized staff to place the numerous electrodes and interpret the EEG tracing is an obstacle for its use. Currently, an alternative that may be used in the neonatal intensive care unit (NICU) is an amplitude-integrated electroencephalography (aEEG). It is an easy and affordable test that may be performed by NICU staff after a brief training period. The routine use of aEEG allows for an early approach and prognosis in multiple conditions;¹ however, for its correct use, it is essential that the NICU staff know how to recognize the different electrical patterns, whether normal or pathological, in order to prevent diagnostic errors.

Mnemonics refers to the process of mental association to facilitate memory, derived from the Ancient Greek word *mnēmonikos*, which means “of memory” or “relating to memory.” The objective of this study is to help with the management of concepts that facilitate the identification of normal and pathological visual patterns in an aEEG. Although simple in appearance, this nomenclature is intended to create an easy-to-understand idea of basic concepts for the use and interpretation of neurophysiological monitoring with aEEG.²

ELECTRODE PLACEMENT

The location of electrodes is based on the International 10–20 system, which relies on several craniometric points; therefore, training is required to be able to use this system.³

Brain monitoring with an aEEG can be performed with hydrogel, gold cup, or needle electrodes. Most devices use 1 or 2 channels, although full-montage devices are also available. The original montage chosen by Maynard in the 1960s was 1 channel in the parietal region (left/P3-right/P4). This setup prevented artifacts resulting from manipulation and was located over the vascular watershed brain regions, which are highly susceptible to damage by systemic hypoperfusion. The disadvantage of using a single channel is that it does not allow to differentiate interhemispheric changes. A 2-channel montage (C3-P3 and C4-P4) may be used in different clinical settings to observe interhemispheric asymmetries and increase the diagnostic sensitivity of the device, e.g., in neonatal arterial

ischemic stroke.⁴ Frontal leads are used less frequently, due to the relative absence of electrical activity in frontopolar regions.⁵

Rule of 3

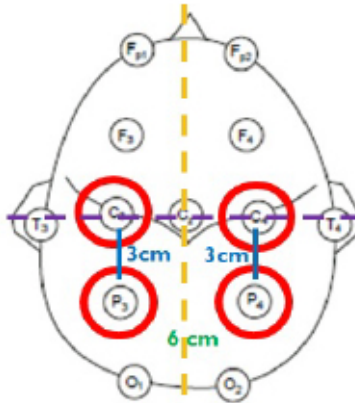
The objective of this method is to place the electrodes without having special training. This “rule of 3” play on words is helpful because, after locating the central point, you first have to measure 3 cm to the left and right, and then 3 cm to the back on each side, thus generating an interhemispheric distance of 6 cm and an intrahemispheric distance of 3 cm.⁶ The first step is to draw 2 imaginary lines, 1 on the midline and the other on the middle of both ears; where these lines cross is located the vertex point (Cz); from this point we apply the “rule of 3,” measuring 3 cm to the left, where C3 will be located, and 3 cm to the right, where C4 will be located. Finally, measure 3 cm to the back from C3 and C4, where P3 and P4 will be located, respectively (*Figure 1*). The “rule of 3” may be used in late preterm and term NBIs.

An alternative method is to use the eyeballs as a guide, drawing 2 imaginary lines in the middle of the eyeballs and then a line in the middle of both ears; where these lines cross, C3 (left) and C4 (right) will be located. Then, measure 3 cm to the back from the central points in order to establish the location of P3 and P4 (*Figure 2*). This option is preferable in preterm NBIs or infants with microcephaly.

ORIGIN OF aEEG TRACING

All EEGs record the difference in electrical potential between 2 scalp locations. This signal reflects the current flow between different regions of the cortex and contains positive and negative voltage values, which fluctuate over time. The raw EEG signal is amplified and closely filtered to attenuate electrical activity below 2 Hz and above 15 Hz, minimizing artifacts (sweating, muscle activity, and environmental electrical interference). The signal is subsequently rectified (negative voltages are converted into positive voltages) and the peak-to-peak amplitudes are measured in microvolts (μV) peak-to-peak (μV p-p). The final result is plotted on a semi-logarithmic scale (linear from 0 μV to 10 μV p-p, and on a logarithmic scale from 10 μV to 100 μV p-p), to highlight the lowest voltage activity. The aEEG tracing is displayed on a highly compressed time scale, at a rate of 6 cm/h; this allows to obtain easily recognizable visual patterns.³

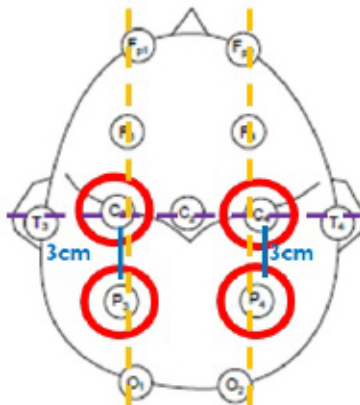
FIGURE 1. Rule of 3



Two imaginary lines are drawn, 1 on the midline (yellow) and the other on the middle of both ears (purple); where these lines cross is located the central point or vertex (Cz). From this point, we apply the "rule of 3," measuring 3 cm to the left, where C3 will be located, and 3 cm to the right, where C4 will be located. Finally, measure 3 cm to the back from C3 and C4, where P3 and P4 will be located, respectively.

Source: Personal files of César G. Sánchez-Acosta.

FIGURE 2. Rule of 3



Two imaginary lines are drawn in the middle of the eyeballs (yellow lines), and then a line is drawn in the middle of both ears (purple); where these lines cross, C3 (left) and C4 (right) will be located. Then, 3 cm are measured to the back from the central points in order to establish the location of P3 and P4.

Source: Personal files of César G. Sánchez-Acosta.

aEEG BACKGROUND PATTERNS

The age at onset and the minimum and maximum amplitude values for the different background patterns are mentioned in *Table 1*.⁷

Continuous pattern (C): It appears as a "snake," where the wider bandwidth represents quiet sleep (QS) and the narrower bandwidth corresponds to active sleep/wakefulness (AS/W) (*Figure 3-a*).⁸

Discontinuous pattern (D): It appears as a "wide belt" or "girdle." It is normal in preterm NBIs less than 31 weeks of gestation (WG) (*Figure 3-b*).⁸

Burst suppression (BS): It resembles a "comb" with a basal line between 0 μ V and 2 μ V and bursts reaching 25 μ V. In the case of more than 100 bursts/h, activity is classified as BS+ and, with less than 100 bursts/h, BS-. This is the most common abnormal pattern (*Figure 3-c*).⁸

Low voltage (LV): The mnemonic corresponds to a "very thin belt" with a maximum amplitude of 10 μ V (*Figure 3-d*).⁸

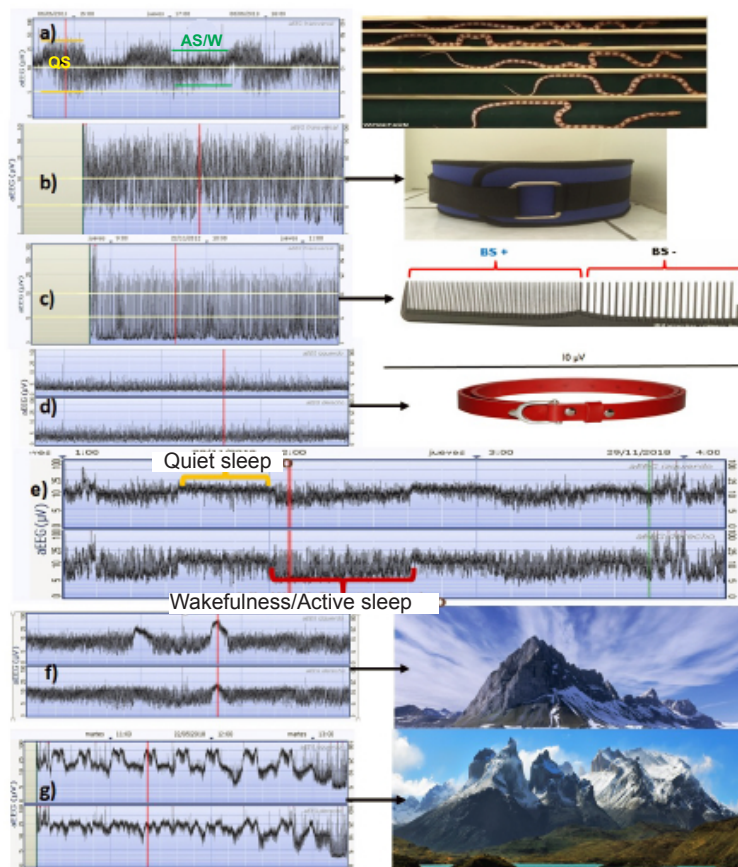
Continuous pattern after 39 WG: After 39 WG, there is a reversal in the minimum and maximum amplitude of QS and AS/W. QS has a

TABLE 1. Classification of aEEG background patterns (adapted from Magalhães LVDS)⁶

Pattern	Minimum amplitude	Maximum amplitude	Interpretation
Discontinuous 31 WG	< 5 μ V	> 10 μ V	Normal until
Continuous	> 5 μ V	> 10 μ V	Normal
Burst suppression	0–2 μ V	> 25 μ V	Abnormal
Low voltage	< 5 μ V	< 10 μ V	Abnormal
Flat	0 μ V	< 5 μ V	Abnormal

aEEG: amplitude-integrated electroencephalography; WG: weeks of gestation.

FIGURE 3. Mnemonics to interpret the background patterns in aEEG



a) C = snake, broader bandwidth QS and narrower bandwidth AS/W. b) D = wide belt or girdle. c) BS = comb. d) LV = very thin belt. e) Continuous pattern after 39 WG. f) Se = mountain. g) SE = mountain range. aEEG: amplitude-integrated electroencephalography; C: continuous; QS: quiet sleep; AS/W: active sleep/wakefulness; D: discontinuous; BS: burst suppression; LV: low voltage; WG: weeks of gestation; Se: seizure; SE: status epilepticus. Source: Personal files of César G. Sánchez-Acosta.

higher amplitude than AS/W, and no difference is observed between the bandwidth of these 2 stages (Figure 3-e).⁹

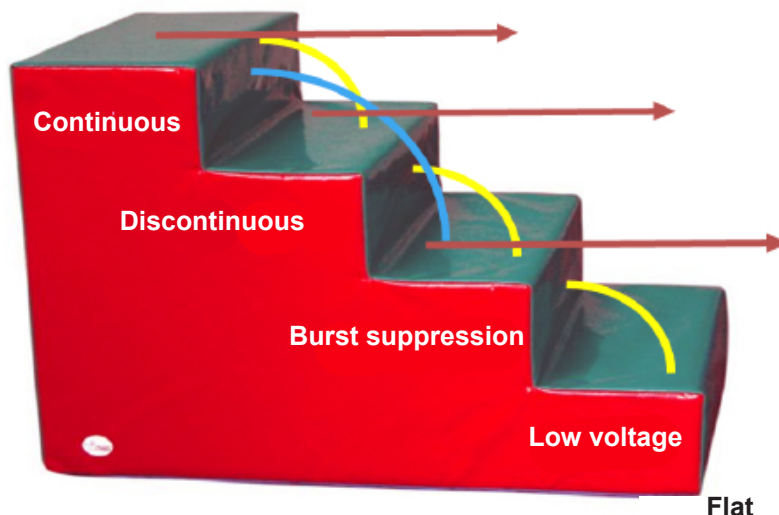
Seizures (Se): The increase of the minimum and maximum amplitude during the hypersynchronous electrical discharge of a group of neurons produces an image resembling a “mountain.” Status epilepticus (SE) mimics a “mountain range,” with epileptic activity duration

of ≥ 30 minutes (Figures 3-f and 3-g). Epileptic activity should be confirmed in the raw EEG.^{8,10}

aEEG WHILE USING ANTIPILEPTIC DRUGS, SEDATIVES, AND ANESTHETIC AGENTS

The use of sedatives is common in critically ill NBIs and antiepileptic drugs are critical for the management of most causes of neonatal encephalopathy (NE); for this reason, the

FIGURE 4. Stairs of patterns and effect of multiple drugs



Brown line: Effect of antiepileptic drugs, e.g., phenytoin or levetiracetam.

Yellow line: Effect of routine doses of phenobarbital, opioids, midazolam.

Blue line: Effect of anesthetic agents, opioids in critically ill NBIs or NBIs with NE and receiving high doses of midazolam.

NBI: newborn infant; NE: neonatal encephalopathy.

Source: Personal files of César G. Sánchez-Acosta.

interpretation of an aEEG during the use of these drugs is paramount. In these cases, the interpretation of the aEEG may be compared to a “stair” because some drugs modify the baseline background pattern and may “step down” (C->D, D->BS, BS->LV, LV->Flat).¹¹

Antiepileptic drugs

Phenobarbital is the most widely used antiepileptic drug to control seizures. Their use modifies the background pattern and a “1 step” decrease is usually observed in the “stair of patterns.” Other antiepileptic drugs (phenytoin or levetiracetam) do not usually affect the background pattern.¹²

Sedatives

When opioids are used as sedatives, they discreetly modify the background pattern and show a 1 step decrease, except in NBIs with severe conditions or NE; in this scenario, the decrease may account for 2 steps (even at conventional doses). Premedication with morphine for intubation in preterm NBIs resulted in decreased cyclicity and a discontinuous pattern in the first 24 hours post-dose.¹³ Continuous infusion with midazolam alters the background pattern. In NBIs with NE due to perinatal asphyxia, 1-step decreases may be

observed (dose: 0.15 mg/k/h).¹⁴ We have observed that step-downs depend on the dose used: a higher dose produce a greater modification in the background pattern.

Anesthetic agents

These drugs (sevoflurane, isoflurane) usually cause a 2-step decrease in the stair of patterns.¹⁵

Potential scenarios are summarized in Figure 4.

CONCLUSION

An aEEG is an affordable and simple neuromonitoring technique that has made EEG friendly and accessible to healthcare staff involved in the care of the NBIs; it has become a “bridge” between neurologists and neonatologists. The use of mnemonics facilitates the interpretation and correct use of this brain monitoring technique. ■

REFERENCES

1. Kadivar M, Mosayebi Z, Badoo RS, Sangesari R, et al. Evaluation of the efficacy of amplitude-integrated electroencephalography in the screening of newborns with metabolic disorder admitted to the NICU. *BMC Med Imaging*. 2018;18(1):33.
2. Boleaga Durán B. Nemotecnia en neuroimagen. Aplicaciones clínicas. *An Radiol Méx*. 2003;2(4):195-203.
3. El-Dib M, Chang T, Tsuchida TN, Clancy RR. Amplitude-integrated electroencephalography in neonates. *Pediatr*

- Neurol.* 2009;41(5):315-26.
4. Arnaez J, Sanchez-Acosta CG, Fasce J, Garcia-Alix A. Usefulness of two-channel amplitude-integrated EEG recording in a neonatal setting. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(14):2248-58.
 5. Ebersole JS, Husain AM, Nordli Jr DR, (eds). Current practice of clinical electroencephalography. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.
 6. Hellström-Westas L, de Vries LS, Rosen I. Atlas of Amplitude. Integrated EEGs in the Newborn. 2nd ed. London: CRC Press; 2008.
 7. Magalhães LVDS, Winckler MIB, Bragatti JA, Procianoy R, Silveira RCS. The Role of amplitude-integrated Electroencephalogram in Very Low-Birth-Weight Preterm Infants: A Literature Review. *Neuropediatrics.* 2017;48(6):413-9.
 8. Hellstrom-Westas L, Rosén I, de Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG classification and interpretation in preterm and term infants. *Neoreviews.* 2006;7(2):e76-87.
 9. Zhang D, Liu Y, Hou X, Zhou C, et al. Reference values for amplitude-integrated EEGs in infants from preterm to 3.5 months of age. *Pediatrics.* 2011;127(5):e1280-7.
 10. Grupo de Trabajo Hipotermia Terapéutica, Comité de Estudios Feto-Neonatales (CEFEN). Recomendación para el tratamiento con hipotermia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(3):s38-52.
 11. Bernet V, Latal B, Natalucci G, Doell C, et al. Effect of sedation and analgesia on postoperative amplitude-integrated EEG in newborn cardiac patients. *Pediatr Res.* 2010;67(6):650-5.
 12. Mathieson SR, Livingstone V, Low E, Pressler R, et al. Phenobarbital reduces EEG amplitude and propagation of neonatal seizures but does not alter performance of automated seizure detection. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(10):3343-50.
 13. Norman E, Wikström S, Rosén I, Fellman V, Hellström-Westas L. Premedication for intubation with morphine causes prolonged depression of electrocortical background activity in preterm infants. *Pediatr Res.* 2013;73(1):87-94.
 14. van Leuven K, Groenendaal F, Toet MC, Schobben AF, et al. Midazolam and amplitude-integrated EEG in asphyxiated full-term neonates. *Acta Paediatr.* 2004;93(9):1221-7.
 15. Stolwijk LJ, Weeke LC, de Vries LS, van Herwaarden MYA, et al. Effect of general anesthesia on neonatal aEEG-A cohort study of patients with non-cardiac congenital anomalies. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183581.

El embarazo gemelar monocorial desde la perspectiva de la teoría de la complejidad

César Meller^a , Soledad Kleppe^b , Horacio Aiello^a , Lucas Otaño^a 

RESUMEN

En la práctica, es muy frecuente asociar las gestaciones gemelares monocoriales (MC) con embarazos complejos o complicados, utilizando ambos términos en forma intercambiable. Sin embargo, no lo son; el dinamismo es protagonista en los sistemas complejos, pero no en los complicados. Para entender a la embarazada con una gestación MC como un sistema complejo, primero se desarrollarán las características principales de los embarazos MC; su placenta es una de las principales responsables de los problemas. Luego se analizará el embarazo MC desde la complejidad, identificando las características del sistema y sus complicaciones como propiedades emergentes.

Palabras clave: embarazo gemelar; placenta; fisiopatología; teoría de la complejidad.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10097>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10097.eng>

Cómo citar: Meller C, Kleppe S, Aiello H, Otaño L. El embarazo gemelar monocorial desde la perspectiva de la teoría de la complejidad. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310097.

^a Servicio de Obstetricia; ^b Servicio de Clínica Pediátrica; Hospital Italiano de Buenos Aires, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para César H. Meller: cesar.meller@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 20-5-2023

Aceptado: 16-8-2023



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

INTRODUCCIÓN

Es muy frecuente asociar los embarazos gemelares monocoriales (MC) con embarazos complejos o complicados, utilizando ambos términos en forma intercambiable. Sin embargo, no lo son.¹ Para analizar al embarazo MC desde la teoría de la complejidad, es necesario primero comprender la diferencia entre un sistema complejo y uno complicado.

Un sistema es un conjunto de elementos conectados entre sí, que forman una totalidad que realiza una función o produce algún efecto. Sin embargo, mientras que en un sistema *complicado*, como un ecógrafo o un avión, se puede predecir qué es lo que va a pasar y la suma de las partes tiene un fin único y específico, en un sistema *complejo* el comportamiento depende de infinitas interacciones y es impredecible; el todo es más que la suma de sus partes.^{1,2} Efectivamente, y a pesar de innumerables esfuerzos para predecir la evolución de los embarazos MC, cuanto más experiencia se adquiere en su seguimiento, más se reconocen las dificultades y limitaciones para identificar las complicaciones antes de que ocurran.

EL EMBARAZO DESDE LA TEORÍA DE LA COMPLEJIDAD

La perinatología (obstetricia, neonatología) fue de las primeras áreas en la medicina en incorporar a las revisiones sistemáticas de los estudios clínicos aleatorizados como guía para crear evidencia para definir conductas y tratamientos.³ Tanto es así que el logo de la Biblioteca Cochrane representa los resultados de una revisión sistemática icónica sobre los beneficios de los corticoides en mujeres en riesgo de parto prematuro.⁴ Pero también fue de las primeras áreas en criticar este abordaje reduccionista como una verdad absoluta, alertando sobre el uso y abuso de los metanálisis.^{3,5} En efecto, en el embarazo se reconocen distintas esferas profundamente relacionadas. Los resultados obstétricos dependen no solo de los antecedentes personales y obstétricos de la embarazada, sino que también pueden estar influenciados por aspectos socioeconómicos (barrio peligroso, trabajo inestable, falta de trabajo), factores psicosociales (embarazo no deseado o no planificado, discriminación) o problemas familiares (violencia, falta de apoyo), entre otros. Por esto, analizar a las embarazadas desde la teoría de la complejidad podría mejorar la comprensión y predicción de sus resultados perinatales.

EL EMBARAZO MONOCORIAL

El embarazo gemelar presenta, en relación con el embarazo único, una mayor tasa de complicaciones, como prematuridad, malformaciones, alteraciones del crecimiento y muerte perinatal.⁶ Este incremento es más marcado en los MC que en los bicoriales (BC) porque se suman los riesgos asociados a la angioarquitectura de la placenta MC, como el síndrome transfundido-transfusor (STT), la restricción de crecimiento fetal selectiva (RCF), la secuencia anemia-policitemia en gemelares (TAPS por la sigla en inglés) y la muerte de un gemelo, entre otros.⁶ Para comprender el análisis del embarazo MC desde la teoría de la complejidad, primero deben analizarse conceptos básicos de su placenta.

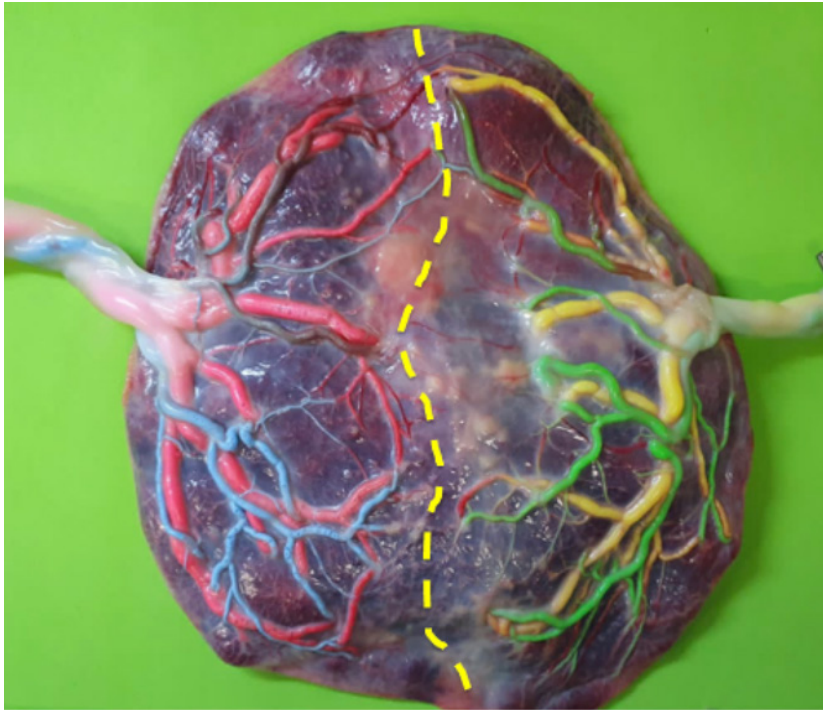
LA PLACENTA MONOCORIAL

El embarazo MC se caracteriza por que ambos gemelos comparten la misma placenta, la cual contiene anastomosis vasculares que comunican sus circulaciones. El ecuador vascular es una línea imaginaria a lo largo de la superficie placentaria en la cual estas anastomosis se conectan (*Figura 1*). Pueden ser arterioarteriales (AA), venovenosas (VV) o arteriovenosas (AV). Las dos primeras son superficiales y bidireccionales, en tanto que la AV es profunda y unidireccional (*Figura 2*).⁷

El tamaño de la porción placentaria que le toca a cada feto junto con la angioarquitectura de la placenta constituyen los factores determinantes de la evolución del embarazo.⁷

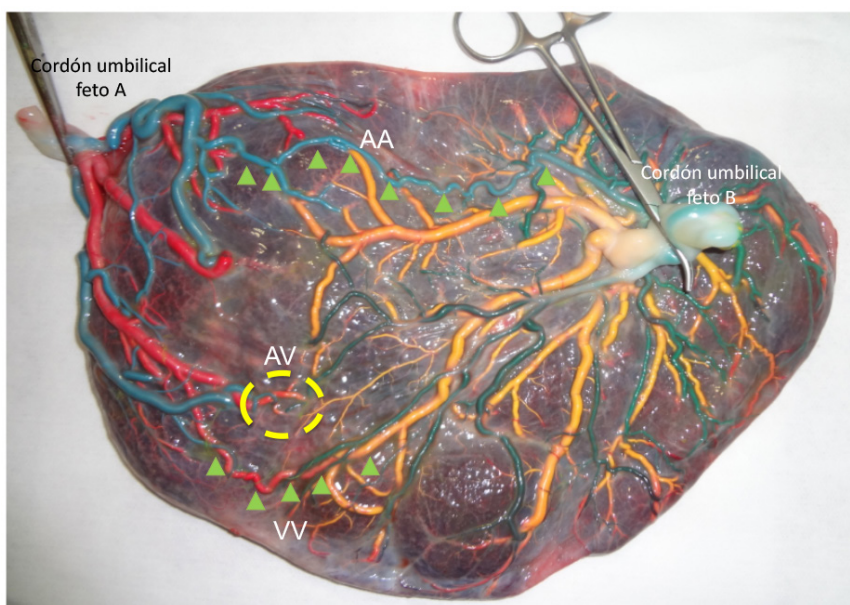
Cuando la torta placentaria que le corresponde a cada gemelo es similar y existe un equilibrio hemodinámico entre ambos fetos, el embarazo suele ser “no complicado” (*Figura 3a*). Si existe una desproporción en el territorio de placenta que le corresponde a cada gemelo, suele existir una RCF (*Figura 3b*). Cuando el principal problema radica en la alteración del balance hemodinámico entre ambos fetos (*Figura 3c*), con mayor pasaje de volumen hacia uno de los gemelos a través de las anastomosis profundas, se producirá un STT. Si el desequilibrio hemodinámico ocurre en forma crónica a través de anastomosis AV filiformes (<1 mm), podría instaurarse un TAPS (*Figura 3c*). Un factor protector para estos desequilibrios hemodinámicos es la presencia de anastomosis AA (*Figura 2*), las cuales, al permitir el flujo bidireccional, podrían compensar los potenciales desbalances de flujo producido por las AV y reducir, aunque no eliminar, el riesgo de STT.⁷

FIGURA 1. Ecuador vascular (línea amarilla) en un embarazo monocorial no complicado



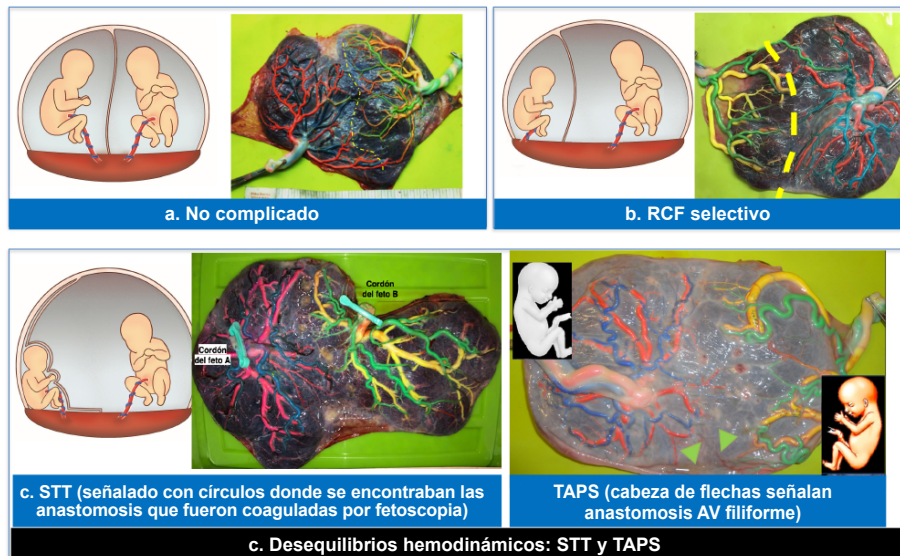
Nótese la distribución equitativa de los territorios placentarios y el tipo de inserción similar de ambos cordones umbilicales.
Fuente: elaboración propia.

FIGURA 2. Ejemplos de anastomosis superficiales (cabecitas de flecha), arterioarteriales (AA) y venovenosa (VV), y anastomosis profunda arteriovenosa (AV) (círculo)



Fuente: elaboración propia.

FIGURA 3. Placenta de embarazo monocorial: a) no complicado; b) complicado con una restricción de crecimiento fetal (RCF) selectivo; c) complicados con desequilibrios hemodinámicos: síndrome transfundido-transfusor (STT) y secuencia de anemia-policitemia entre gemelos (TAPS)



Fuente: elaboración propia.

POR QUÉ ANALIZAR EL EMBARAZO MONOCORIAL DESDE LA TEORÍA DE LA COMPLEJIDAD

Existe una tendencia a la explicación de todas las complicaciones de los MC de acuerdo a las características placentarias. Sin embargo, embarazos aparentemente similares tienen resultados muy disímiles, y las estrategias para predecir qué paciente se va a complicar tienen un desempeño moderado.⁸⁻¹³ Algunas series encontraron que discrepancias en la translucencia nucal eran marcadores de STT y otras no.^{8,10} Otras describieron la discrepancia de longitud cráneo-caudal como factor de riesgo de STT, de RCF y de muerte perinatal, con distintos puntos de corte y con resultados diferentes.^{11,12} La misma discrepancia se observa al analizar las inserciones de los cordones, donde en algunas series se describe asociación con STT y RCF, pero en otras no.¹³

Por todo esto, intentando aportar una nueva mirada, a continuación, se brindará un enfoque diferente al clásico desde el marco de la teoría de la complejidad.

EMBARAZADA CON UNA GESTACIÓN DOBLE MONOCORIAL COMO SISTEMA COMPLEJO

Un sistema complejo está compuesto por varias partes interconectadas o entrelazadas, cuyos vínculos crean información adicional no

visible ante el observador como resultado de las interacciones entre elementos. El embarazo es un sistema complejo en sí mismo y, a continuación, se analizarán ciertas propiedades y características que permiten estudiarlo dentro de ese marco teórico.

-Compuesto por elementos simples que forman el sistema complejo: los elementos simples (desde el nivel macro de la madre, su pareja, cada feto y la placenta, hasta el nivel micro con sus células y tejidos) conforman un sistema complejo, que es ese embarazo. Ese sistema complejo debe evidenciar flexibilidad para adaptarse y evolucionar hacia un embarazo exitoso.

-Autoorganización: en el sistema no hay una dirección predeterminada, sino que las partes se van adaptando a medida que avanzan en función de señales locales que se “prenden o apagan” en respuesta a distintos estímulos. En efecto, al inicio del embarazo MC no se sabe si el crecimiento y el desarrollo de cada feto van a ser de una forma u otra, sino que va ocurriendo día a día producto de una cuádruple interacción:

- Entre la madre y los fetos: complicaciones maternas (por ejemplo, hipertensión) pueden afectar a los fetos, y complicaciones fetales (por ejemplo, polihidramnios o hidrops) pueden afectar a la madre.
- Entre cada feto con su porción placentaria: si la porción placentaria que le toca es

pequeña, probablemente (aunque no siempre) desarrollará una RCF.

- Entre los fetos entre sí, una interacción negativa o positiva. Un feto puede complicar a su cogemelo, por ejemplo, por una transfusión crónica (TAPS) o ante la muerte de uno de ellos (*Figura 4*). O puede ayudar a su cogemelo, por ejemplo, favoreciendo el crecimiento a pesar de tener una porción placentaria muy pequeña.
- Entre la madre, su pareja y el entorno: la violencia en el hogar, una mala nutrición, o contaminantes ambientales, entre otros, pueden ocasionar resultados perinatales adversos.

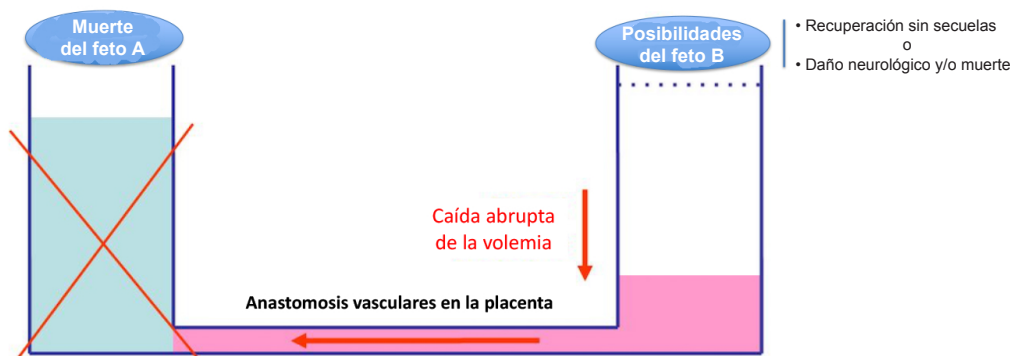
-Exhiben propiedades emergentes: como resultado de las interacciones entre los elementos simples, surgen propiedades nuevas que no pueden explicarse a partir de las propiedades de cada elemento aislado. En resumen, el todo es más que la suma de las partes. En el embarazo MC, las propiedades emergentes pueden ser una gestación sin problemas o las complicaciones mencionadas, como STT, RCF, TAPS y muerte. A modo de ejemplos, se podría pensar, si se analiza en forma aislada la territorialidad placentaria, que la discrepancia de pesos fetales va a ser muy marcada cuando se evidencia una discordancia en la territorialidad placentaria significativa. Sin embargo, eso podría no ocurrir por la presencia de "anastomosis de rescate" de un gemelo hacia el otro. O se podría pensar que el crecimiento fetal va a ser normal, pero la madre desarrolla una preeclampsia que genera RCF. A su vez,

una de las teorías de la fisiopatología de la preeclampsia se vincula a una placentación anómala.

A su vez, para el estudio de un sistema complejo como el que estamos analizando, es importante tener en cuenta ciertas características que deben considerarse para modelar el sistema como forma de estudio predictivo de emergentes posibles:

- **Un sistema** complejo está compuesto por un **gran número de elementos** (madre, pareja, cada gemelo y placenta).¹⁴ Cada uno de estos componentes podría ser un sistema complejo en sí mismo. A su vez, el *sistema embarazada con gestación MC* es parte de otros sistemas complejos, como la familia ampliada y la comunidad.
- En los sistemas complejos, existe **dinamismo**:² el embarazo es dinámico y un control normal no garantiza que se encuentre así al día siguiente. Las interacciones ocurren a distintos niveles en forma continua: desde un nivel microvascular y molecular¹⁵ a un nivel macro madre-fetos, las condiciones varían continuamente. Justamente, este no equilibrio² o equilibrio dinámico permite una rápida adaptación ante diferentes estímulos.
- **Penetrancia:** existe una interacción compleja y simultánea entre cada uno de los elementos, donde pequeños cambios o fenómenos en uno de ellos puede generar grandes efectos en los otros. Por ejemplo, una hipotensión transitoria en uno de los gemelos que genera

FIGURA 4. Muerte fetal de un gemelo en un embarazo monocorial



Se evidencia pasaje agudo de la volemia del sobreviviente (feto B) al fallecido (feto A) justo antes o al momento de la muerte, cuando su tensión arterial cae abruptamente. Como consecuencia, el gemelo B puede recuperarse sin secuelas, sufrir daño neurológico o morir.

Fuente: Adaptado de *Multifetal pregnancies: epidemiology, clinical characteristics, and management*. Otaño L, Meller C y Aiello H, in *Clinical Obstetrics: The Fetus & Mother*, 4th edition, by E. Albert Reece, G. Leguizamón, G. Macones, A. Wiznitzer. Ed. Wolters Kluwer, pp 63-89.

una hemorragia grave en su cogemelo (Figura 4).

- **No linealidad:**² las interacciones entre los elementos son no lineales. Por ejemplo, el mismo estímulo (hipertensión) puede generar diferentes efectos dependiendo del sistema (es decir, en otra embarazada) o incluso demostrar distinto impacto entre los gemelos. Por esto, un mismo tratamiento, como puede ser la ablación vascular de anastomosis por fetoscopia, aún en condiciones técnicas satisfactorias, suele mostrar resultados sorprendentes en la mayoría de las pacientes, pero, en algunas, no se evidencia ningún beneficio.
- **Interacciones recursivas:** en caso de una complicación como el STT, se genera un fenómeno de retroalimentación positiva a favor de la descompensación: en el feto donante, hipovolémico, se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona para intentar preservar volemia. Sin embargo, las hormonas pasan a través de las anastomosis vasculares placentarias a su cogemelo, el receptor, que se encuentra con hipervolemia, lo cual empeora el cuadro en forma progresiva.
- **Los sistemas complejos son abiertos:**² existe una continua interacción con su entorno, tanto intrauterino (para los fetos) como el entorno de la madre. Obviamente, necesitan de este entorno para sobrevivir y no es posible pensar el sistema complejo “embarazo” sin imaginarlo inmerso y dependiente de otros sistemas complejos, como la sociedad.
- **Historicidad:** es un factor muy importante, ya que condiciona que el sistema aprenda y responda incluyendo todo evento previo en la respuesta. No es posible reproducir un evento en un sistema, ya que el hecho de haberlo expuesto a un estímulo previamente condiciona ese sistema. Ese embarazo surgió de una determinada forma (espontáneo vs. tratamiento de fertilidad), entre una madre y su pareja, que tienen una determinada historia. Y distintos aspectos nutricionales, ambientales y sociales impactan en el sistema embarazo y condicionan el emergente “complicación” de manera única y difícil de predecir sin tomar el sistema para el análisis.
- **Información local:** ningún elemento conoce la complejidad total del sistema, sino que cada elemento recibe información de su entorno inmediato. Los elementos del sistema complejo actúan con información local y el

estímulo molecular, bioquímico y la respuesta local generada determinan hacia dónde se mueve el sistema sin tener presente el objetivo ni el efecto de la totalidad del sistema.

COMENTARIOS FINALES

De la red de interacciones dinámicas entre los componentes de un sistema complejo, surgen nuevas propiedades, llamadas fenómenos emergentes, que no están gobernadas por un modelo causa-efecto simple. Por este motivo, proponemos la incorporación de herramientas utilizadas en el estudio de los sistemas complejos, como el análisis de grandes datos (*big data*) y el uso de bases de datos complejas de gran volumen,¹⁶ para el manejo del embarazo MC. Estos datos podrían incluir aspectos clínicos, de estilo de vida, de imágenes y de laboratorio factibles de ser usados en algoritmos de aprendizaje automático o *machine learning*, tales como análisis de componentes principales, regresión penalizada, árboles de decisión, redes neuronales, análisis bayesiano y aprendizaje profundo, entre muchos otros.

Acompañar a la embarazada con un MC puede ser un verdadero desafío. Reconocerla como un sistema complejo, aceptando aspectos muchas veces frustrantes como la no linealidad y la imposibilidad de anticipar el emergente, nos puede ayudar a mejorar la calidad de atención que brindamos. Después de todo, dicha impredecibilidad puede incluso resultar estimulante. ■

REFERENCIAS

1. Sturmberg JP, Martin CM, Katerndahl DA. It is complicated! - misunderstanding the complexities of 'complex'. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(2):426-9.
2. Barochiner J. Teoría de la Complejidad y el paciente hipertenso. *Semergen.* 2021;47(6):404-10.
3. Nieuwenhuijze M, Downe S, Gottfreðsdóttir H, Rijnders M, et al. Taxonomy for complexity theory in the context of maternity care. *Midwifery.* 2015;31(9):834-43.
4. Cochrane 30 años de evidencia. Biblioteca. [Consulta: 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cochrane.org/es/about-us/difference-we-make>
5. Sotiriadis A, Chatzakis C, Odibo AO. The use and abuse of meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(6):719-23.
6. Otaño L, Meller C, Aiello H. Multifetal pregnancies: epidemiology, clinical characteristics, and management. In Reece EA, Leguizamón GF, Macones GA, Wiznitzer A. *Clinical Obstetrics: The Fetus & Mother.* 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021:48-58.
7. Falco M, Meller C. Complicaciones de los embarazos dobles monocoriales. *PROAGO: Programa Actual Ginecol Obstet.* 2022;26(3):150-90.
8. Lewi L, Lewi P, Diemert A, Jani J, et al. The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation

- to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):493.e1-7.
9. Stagnati V, Zanardini C, Fichera A, Pagani G, et al. Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(5):573-82.
 10. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(5):527-32.
 11. Johansen ML, Oldenburg A, Rosthøj S, Cohn Maxild J, et al. Crown-rump length discordance in the first trimester: a predictor of adverse outcome in twin pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):277-83.
 12. Litwinska E, Syngelaki A, Cimpoa B, Sapantoglou I, Nicolaides KH. Intertwin discordance in fetal size at 11-13 weeks' gestation and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(2):189-97.
 13. Lin D, Fan D, Wu S, Rao J, et al. Role of velamentous cord insertion in monochorionic twin pregnancies: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(14):2377-86.
 14. Corazza GR, Formagnana P, Lenti MV. Bringing complexity into clinical practice: An internistic approach. *Eur J Intern Med.* 2019;61:9-14.
 15. Kajiwara K, Ozawa K, Wada S, Samura O. Molecular Mechanisms Underlying Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Cells.* 2022;11(20):3268.
 16. Silverio A, Cavallo P, De Rosa R, Galasso G. Big health data and cardiovascular diseases: a challenge for research, an opportunity for clinical care. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:36.

Monochorionic twin pregnancy from the perspective of the theory of complexity

César Meller^a , Soledad Kleppe^b , Horacio Aiello^a , Lucas Otaño^a 

ABSTRACT

In practice, it is very common to associate monochorionic (MC) twin pregnancies with complex or complicated pregnancies, using both terms interchangeably. However, these are not synonyms; dynamism is the protagonist in complex systems, but not in complicated ones. In order to understand a MC pregnancy as a complex system, it is necessary to first look into its main characteristics. The placenta is one of the main sources of problems. Then, the MC pregnancy has to be analyzed from the perspective of complexity, identifying the system characteristics and its complications as emergent properties.

Keywords: twin pregnancy; placenta; pathophysiology; complexity theory.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10097>.eng

To cite: Meller C, Kleppe S, Aiello H, Otaño L. Monochorionic twin pregnancy from the perspective of the theory of complexity. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310097.

^a Department of Obstetrics; ^b Department of Clinical Pediatrics; Hospital Italiano de Buenos Aires, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to César H. Meller: cesar.meller@hospitalitaliano.org.ar

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 5-20-2023

Accepted: 8-16-2023



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

It is very common to associate monochorionic (MC) twin pregnancies with complex or complicated pregnancies, using both terms interchangeably. However, these are not synonyms.¹ To analyze a MC pregnancy from the perspective of the complexity theory, it is first necessary to understand the difference between a complex and a complicated system.

A system is a set of interconnected elements that make up a totality that performs a function or causes some effect. However, while in a complicated system, such as an ultrasound scanner or an airplane, it is possible to predict what is going to happen and the sum of the parts has a unique and specific purpose, in a complex system, behavior depends on infinite interactions and is unpredictable; the whole is greater than the sum of its parts.^{1,2} Indeed, despite countless efforts to predict the course of MC pregnancies, the more experience is gained in their follow-up, the more difficulties and limitations are recognized in identifying complications before they occur.

PREGNANCY FROM THE PERSPECTIVE OF THE COMPLEXITY THEORY

Perinatal care (obstetrics, neonatology) was among the first areas in medicine to include systematic reviews of randomized clinical trials as a guide to develop evidence to define behaviors and treatments.³ So much so that the Cochrane Library logo depicts the results of an iconic systematic review on the benefits of corticosteroids in women at risk of preterm birth.⁴ But it was also one of the first fields to criticize such reductionist approach as an absolute truth, warning against the use and abuse of meta-analyses.^{3,5} Indeed, pregnancies involve different spheres that are deeply related. Obstetric outcomes depend not only on the personal and obstetric history of the pregnant woman, but may also be influenced by socioeconomic factors (dangerous neighborhood, precarious work, unemployment), psychosocial factors (unwanted or unplanned pregnancy, discrimination), or family problems (violence, lack of support), among others. Therefore, analyzing pregnant women from the perspective of the complexity theory may improve the understanding and prediction of their perinatal outcomes.

A MONOCHORIONIC PREGNANCY

Compared to singleton pregnancies, twin pregnancies have a higher rate of complications, such as prematurity, malformations, growth

alterations, and perinatal death.⁶ Such increase is more marked in MC than in dichorionic (DC) pregnancies because of the risks associated with MC placental angioarchitecture, such as twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS), selective fetal growth restriction (sFGR), twin anemia polycythemia sequence (TAPS), and twin death, among others.⁶ To understand the analysis of a MC pregnancy from the perspective of the complexity theory, basic concepts regarding the placenta must first be analyzed.

A MONOCHORIONIC PLACENTA

A MC pregnancy is characterized by both twins sharing the same placenta, which contains vascular anastomoses between fetal circulations. The vascular equator is an imaginary line along the placental surface at which such anastomoses connect (*Figure 1*). These may be arterioarterial (AA), venovenous (VV), or arteriovenous (AV) anastomoses. AA and VV anastomoses are superficial and allow bidirectional blood flow, while AV anastomoses are deep and unidirectional (*Figure 2*).⁷

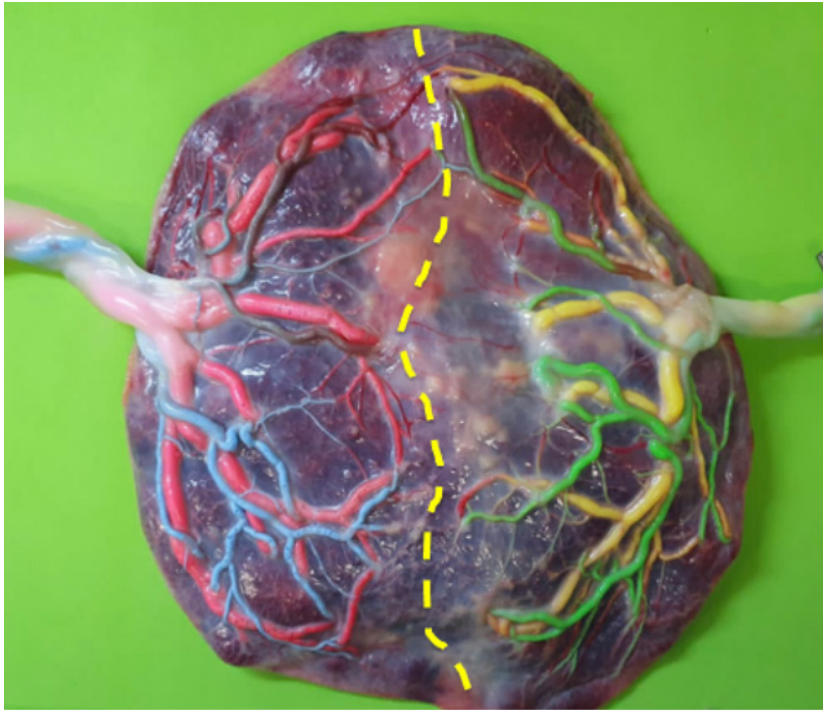
The size of the placental portion corresponding to each fetus and the angioarchitecture of the placenta are determining factors in the course of pregnancy.⁷

When the placental territory corresponding to each twin is similar and there is a hemodynamic balance between both fetuses, the pregnancy is usually "uncomplicated" (*Figure 3a*). If the placental territory corresponding to each twin is disproportionate, sFGR usually occurs (*Figure 3b*). When the main problem lies in the alteration of the hemodynamic balance between both fetuses (*Figure 3c*), with a greater blood flow to one of the twins through the deep anastomoses, TTTS will develop. If hemodynamic instability occurs chronically through filiform AV anastomoses (< 1 mm), TAPS may develop (*Figure 3c*). A protective factor against this hemodynamic instability is the presence of AA anastomoses (*Figure 2*), which, by allowing a bidirectional blood flow, may compensate for potential flow instability caused by AV anastomoses and reduce, although not eliminate, the risk for TTTS.⁷

WHY ANALYZE MONOCHORIONIC PREGNANCY FROM THE PERSPECTIVE OF THE COMPLEXITY THEORY

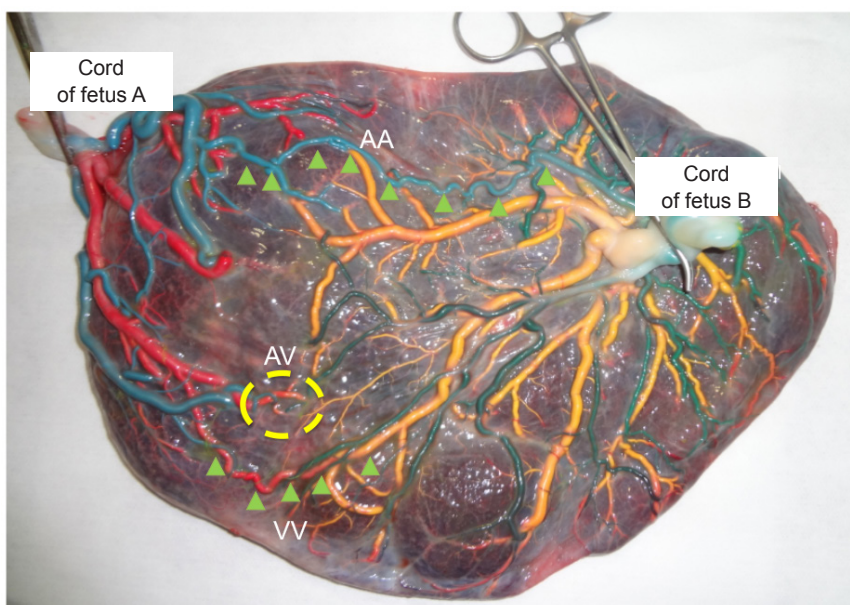
There is a tendency to explain all MC complications based on placental characteristics.

FIGURE 1. Vascular equator (yellow line) in an uncomplicated monochorionic twin pregnancy



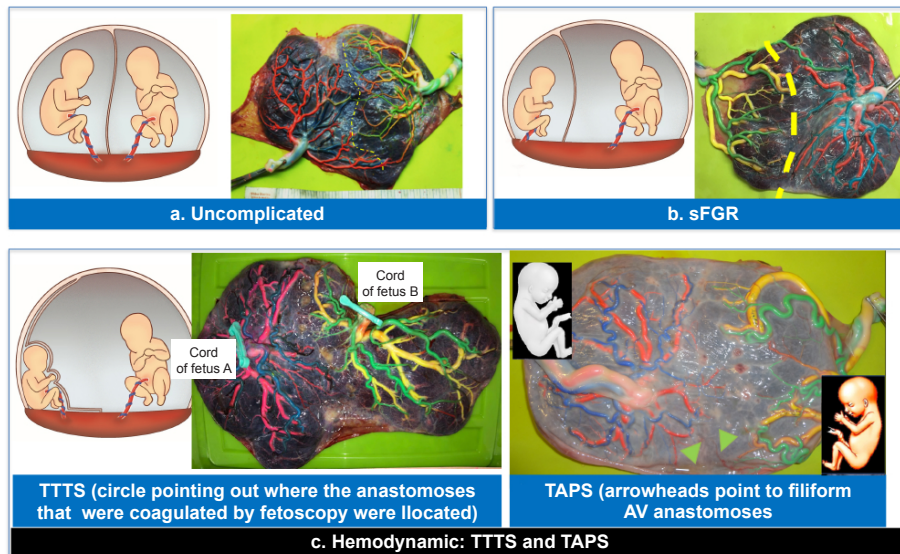
Note the fair distribution of the placental territory and the type of insertion similar in both cords.
Source: Developed by the authors.

FIGURE 2. Examples of superficial anastomoses (arrowheads), arterioarterial (AA) anastomosis, venovenous (VV) anastomosis, and deep arteriovenous (AV) anastomosis (circle)



Source: Developed by the authors.

FIGURE 3. Placenta of a monochorionic twin pregnancy: a) uncomplicated; b) complicated due to selective fetal growth restriction (sFGR); c) complicated due to hemodynamic instability: twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) and twin anemia polycythemia syndrome (TAPS)



Source: Developed by the authors.

However, seemingly similar pregnancies have very dissimilar outcomes, and strategies for predicting which patient will have a complication perform moderately well.⁸⁻¹³ Some series found that nuchal translucency discrepancies were markers of TTTS, while others did not.^{8,10} Others series described crown-rump length discrepancy as a risk factor for TTTS, sFGR, and perinatal death, with different cut-off points and varying results.^{11,12} The same discrepancy has been observed when analyzing cord insertions; some series described an association with TTTS and sFGR, but others did not.¹³

For all these reasons, in an attempt to provide a new perspective, we now offer a different, not classical, approach from the perspective of the complexity theory.

PREGNANT WOMEN WITH A TWIN MONOCHORIONIC PREGNANCY AS A COMPLEX SYSTEM

A complex system is made up of several interconnected or interwoven parts, whose links create additional information not visible to the observer as a result of interactions among the elements. Pregnancy is a complex system in itself, and certain properties and characteristics that allow it to be studied within this theoretical framework will be discussed below.

-It is made up of simple elements that form

the complex system: the simple elements (from the macro level of the mother, her partner, each fetus, and the placenta, to the micro level of the cells and tissues) make up the complex system that is the pregnancy. This complex system must show flexibility to adapt and evolve towards a successful pregnancy.

-Self-organization: there is no predetermined direction in the system, but rather the parts adapt as they go along based on local signals that are “turned on or off” in response to different stimuli. In fact, at the beginning of a MC pregnancy, it is not known whether the growth and development of each fetus will go one way or another, but it happens day by day as a result of a quadruple interaction:

- Between the mother and the fetuses: maternal complications (e.g., hypertension) may affect the fetuses while fetal complications (e.g., polyhydramnios or hydrops) may affect the mother.
- Between each fetus and their placental territory: if their corresponding placental territory is small, the fetus will probably (but not always) develop sFGR.
- Between each fetus, the interaction may be negative or positive. A fetus may complicate their twin, for example, due to a chronic transfusion (TAPS) or the death of one of them (Figure 4). Or a

fetus may help their twin, for example, by promoting growth despite having a very small placental territory.

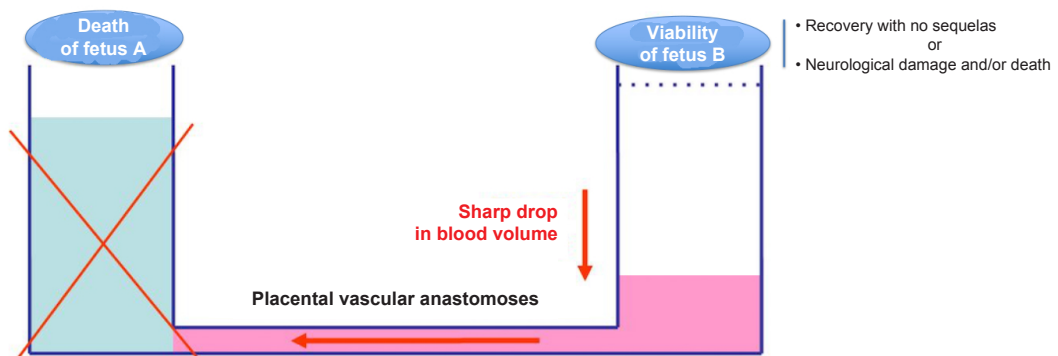
- Among the mother, her partner, and their environment: domestic violence, malnutrition, or environmental pollutants, among others, may cause adverse perinatal outcomes.

-They display emergent properties: as a result of the interactions between the single elements, new properties arise that cannot be explained based on the properties of each isolated element. In summary, the whole is greater than the sum of its parts. In an MC pregnancy, the emergent properties may refer to an uncomplicated gestation or the aforementioned complications, such as TTTS, sIUGR, TAPS, and death. For example, if placental territoriality is analyzed alone, it may be considered that the discrepancy in fetal weights will be very marked when there is evidence of significant discordance in terms of placental territory. However, this may not occur due to the presence of “rescue anastomoses” from one twin to the other. Or it may be considered that fetal growth is going to be normal, but the mother develops preeclampsia that results in sIUGR. In turn, one of the theories of the pathophysiology of preeclampsia is linked to abnormal placentation.

Also, for the study of a complex system, such as the one analyzed here, it is important to take into account certain characteristics necessary to model the system as a form of predictive study of potential emergent factors:

- A complex **system** is made up of **a large number of elements** (mother, partner, each twin, and the placenta).¹⁴ Each of these components could be a complex system in itself. In turn, the *woman with a MC pregnancy system* is part of other complex systems, such as their extended family and the community.
- Complex systems encompass **dynamism**:² pregnancy is dynamic and a normal check-up does not warrant that the same conditions will be found the next day. Interactions occur at different levels on a continuous basis: from a microvascular and molecular level¹⁵ to a macro mother-fetus level; conditions vary continuously. Such imbalance² or dynamic balance actually allows a rapid adaptation to different stimuli.
- **Penetration**: there is a complex and simultaneous interaction between each of the elements, where small changes or phenomena in one of them may result in large effects on the others. For example, a transient hypotension event in one of the twins may cause severe bleeding in the other twin (*Figure 4*).
- **Non-linearity**:² the interactions between the elements are non-linear. For example, the same stimulus (hypertension) may cause different effects depending on the system (i.e., in another pregnant woman) or even demonstrate a different impact on the twins. For this reason, the same treatment, such as vascular ablation of anastomoses by fetoscopy, even under satisfactory technical

FIGURE 4. Fetal death of a twin in a monochorionic pregnancy



Acute passage of blood flow from the surviving twin (fetus B) to the deceased twin (fetus A) right before or at the moment of death, at which time blood pressure drops sharply. As a result, twin B may recover without sequelae, suffer from neurological damage or die.

Source: Adapted from *Multifetal pregnancies: epidemiology, clinical characteristics, and management*. Otaño L, Meller C y Aiello H, in *Clinical Obstetrics: The Fetus & Mother*, 4th edition, by E. Albert Reece, G. Leguizamon, G. Maccones, A. Wiznitzer. Ed. Wolters Kluwer, pp 63-89.

conditions, usually shows surprising results in most patients, but, in some, no benefit is evidenced.

- **Recursive interactions:** in the event of a complication such as TTTS, a positive feedback phenomenon in favor of decompensation develops: in the hypovolemic donor fetus, the renin-angiotensin-aldosterone system is activated in an attempt to preserve blood volume. However, the hormones pass through the placental vascular anastomoses to the other twin—the receptor—which is hypervolemic, thus progressively worsening the condition.
- **Complex systems are open:**² there is a continuous interaction with the environment, both the intrauterine (for the fetuses) and the mother's environment. Obviously, they need this environment to survive and it is not possible to think of the complex "pregnancy" system without imagining it immersed in and dependent on other complex systems, such as society.
- **Historicity:** this is a very important factor, since it conditions the system to learn and respond by including all previous events in the response. It is not possible to replicate an event in a system, since the fact of having been previously exposed to a stimulus conditions that system. That pregnancy developed in a certain way (spontaneous versus fertility treatment), between a mother and her partner, who have a certain history. And different nutritional, environmental, and social aspects impact the pregnancy system and condition the emergent "complication" in a unique and unpredictable manner without taking the system for analysis into account.
- **Local information:** no element knows the total system complexity, but each element receives information from its immediate environment. The elements of a complex system function based on local information, and the molecular and biochemical stimulus together with the resulting local response determine where the system moves without taking into account the objective and the effect of the whole system.

FINAL COMMENT

From the network of dynamic interactions among the components of a complex system, new properties emerge, called emergent phenomena, which are not governed by a simple cause-effect model. For this reason, we propose the

incorporation of tools used in the study of complex systems, such as big data analysis and large-volume complex databases,¹⁶ for the management of MC pregnancies. These data include clinical, lifestyle, imaging, and laboratory aspects feasible for use in machine learning algorithms, such as principal component analysis, penalized regression, decision trees, neural networks, Bayesian analysis, and deep learning, among many others.

Accompanying MC pregnancies may pose a true challenge. Recognizing a MC pregnancy as a complex system, accepting the often frustrating aspects, such as non-linearity and the impossibility of anticipating the emergent phenomena, may help us to improve the quality of care we provide. After all, such unpredictability may even be stimulating. ■

REFERENCES

1. Sturmberg JP, Martin CM, Katerndahl DA. It is complicated! - misunderstanding the complexities of 'complex'. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(2):426-9.
2. Barochiner J. Teoría de la Complejidad y el paciente hipertenso. *Semergen.* 2021;47(6):404-10.
3. Nieuwenhuijze M, Downe S, Gottfreðsdóttir H, Rijnders M, et al. Taxonomy for complexity theory in the context of maternity care. *Midwifery.* 2015;31(9):834-43.
4. Cochrane 30 años de evidencia. Biblioteca. [Accessed on: November 6th, 2022]. Available at: <https://www.cochrane.org/es/about-us/difference-we-make>
5. Sotiriadis A, Chatzakis C, Odibo AO. The use and abuse of meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(6):719-23.
6. Otaño L, Meller C, Aiello H. Multifetal pregnancies: epidemiology, clinical characteristics, and management. In Reece EA, Leguizamón GF, Macones GA, Wiznitzer A. *Clinical Obstetrics: The Fetus & Mother.* 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021:48-58.
7. Falco M, Meller C. Complicaciones de los embarazos dobles monocoriales. *PROAGO: Programa Actual Ginecol Obstet.* 2022;26(3):150-90.
8. Lewi L, Lewi P, Diemert A, Jani J, et al. The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):493.e1-7.
9. Stagnati V, Zanardini C, Fichera A, Pagani G, et al. Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(5):573-82.
10. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(5):527-32.
11. Johansen ML, Oldenburg A, Rosthøj S, Cohn Maxild J, et al. Crown-rump length discordance in the first trimester: a predictor of adverse outcome in twin pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):277-83.
12. Litwinska E, Syngelaki A, Cimpoca B, Sapantzoglou I, Nicolaides KH. Intertwin discordance in fetal size at 11-13 weeks' gestation and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(2):189-97.

13. Lin D, Fan D, Wu S, Rao J, et al. Role of velamentous cord insertion in monochorionic twin pregnancies: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(14):2377-86.
14. Corazza GR, Formagnana P, Lenti MV. Bringing complexity into clinical practice: An internistic approach. *Eur J Intern Med.* 2019;61:9-14.
15. Kajiwara K, Ozawa K, Wada S, Samura O. Molecular Mechanisms Underlying Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Cells.* 2022;11(20):3268.
16. Silverio A, Cavallo P, De Rosa R, Galasso G. Big health data and cardiovascular diseases: a challenge for research, an opportunity for clinical care. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:36.

Tumores del sistema nervioso central. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2021. Hacia un cambio de paradigma

Ramiro J. del Río^a , Santiago E. Cicutti^a , Javier D. González Ramos^a 

RESUMEN

El estudio de los tumores del sistema nervioso central (SNC) resulta ser un tema de gran consideración y su conocimiento reviste una alta importancia en la práctica médica.

Las clasificaciones de las neoplasias del SNC comenzaron a mediados del siglo XIX hasta que en 1979 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la primera edición de una sistemática útil con el objetivo de establecer un lenguaje común para todas las especialidades médicas. Al día de hoy, 5 ediciones actualizaron la taxonomía neoplásica.

La quinta edición del año 2021 consolida el cambio de paradigma dado por los avances moleculares, si bien todavía la transición se encuentra en proceso entre la caracterización morfológica y la biológica molecular.

En este artículo, se analizan las nuevas modificaciones incorporadas en las diferentes familias tumorales más frecuentes en pediatría haciendo hincapié en aquella información de utilidad para el médico pediatra en su práctica diaria y la consulta multidisciplinaria.

Palabras clave: neoplasias del sistema nervioso central; Clasificación Internacional de Enfermedades; Organización Mundial de la Salud; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10219>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10219.eng>

Cómo citar: del Río RJ, Cicutti SE, González Ramos JD. Tumores del sistema nervioso central. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2021. Hacia un cambio de paradigma. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310219.

^a Servicio de Neurocirugía; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Ramiro J. del Río: rjdelrio@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 11-9-2023

Aceptado: 12-12-2023



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

INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) constituyen una patología de gran importancia en la práctica pediátrica, ya que resultan ser las neoplasias sólidas más frecuentes en este grupo etario y ocupan un segundo lugar entre las entidades malignas luego de las leucemias.^{1,2}

Dada la diferencia que presentan este tipo de lesiones con las neoplasias halladas en otros órganos, recién en 1979 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la primera clasificación de tumores de sistema nervioso basada en varias sistematizaciones previas de diversos autores. De esta forma, se trató de agrupar las diferentes entidades según sus características comunes;³⁻⁶ posteriormente, a lo largo de los años, han ido sucediendo varias actualizaciones⁷⁻¹¹ hasta llegar a la 5.ª edición en el año 2021.¹²

Las instituciones que poseen bancos de tumores bien estructurados son capaces de contribuir al establecimiento de una taxonomía molecular, a través de la creación de redes de información multiparamétrica utilizadas para modificar y redirigir el diagnóstico y tratamiento con la intención de mejorar el pronóstico.

El objetivo del presente artículo consiste en rescatar los puntos más importantes sobre los tumores que más frecuentemente ocurren en pacientes pediátricos teniendo en cuenta la información que puede resultar útil para el pediatra.

GENERALIDADES

- Los tumores del sistema nervioso constituyen un grupo heterogéneo de entidades con síntomas dependientes de la localización, tamaño, edad del paciente y estirpe tumoral.¹³
- En el caso de las lesiones supratentoriales, el síndrome de hipertensión intracraneal con su tríada de vómitos, cefalea y edema de papila es una forma de presentación común en aquellas lesiones de gran tamaño.
- En pacientes lactantes donde las suturas aún no se han fusionado, en lugar de los síntomas clásicos, es factible observar un notorio aumento del perímetro cefálico, fontanela tensa y diástasis de suturas.
- En caso de lesiones en áreas elocuentes (motora, sensitiva, visual, etc.), pueden desarrollarse síndromes focales acordes con la región comprometida.
- La presencia de irritación en la corteza cerebral llevará a diferentes cuadros convulsivos; las

crisis suelen ser más frecuentes en neoplasias temporales y en determinadas estirpes tumorales (tumor epitelial disembrionárico).

- Por su parte, las patologías que ocupan la fosa posterior en caso de desarrollar hidrocefalia darán lugar a hipertensión intracraneal; los vómitos por irritación del área postrema son factibles en la ocupación del cuarto ventrículo, mientras que los síndromes alternos son característicos de infiltración del tronco encefálico. Por último, síndromes cerebelosos podrán aparecer en tumores localizados en este órgano.
- Salvo en algunas excepciones donde los estudios por imágenes son capaces de aportar gran certeza diagnóstica y la resección quirúrgica no se encuentra indicada, la exéresis debe ser realizada en la medida de lo posible sin aumentar la morbilidad; en caso contrario, la toma de muestra para biopsia es prácticamente mandatoria. A través del análisis de la pieza, el anatomopatólogo podrá realizar un informe según la clasificación publicada por la OMS, que dará lugar al tipo de tratamiento y el pronóstico.

NOVEDADES DE LA 5.ª EDICIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS

La nueva clasificación publicada en el año 2021 toma en cuenta tanto componentes moleculares como histológicos, lo cual lleva a una taxonomía híbrida indicadora de un nuevo paradigma que aún se encuentra en proceso de cambio.

En primer lugar, el término “entidad” fue reemplazado por “tipo”, y el vocablo “variante”, por “subtipo”, con el objeto de estandarizar los libros sobre la 5.ª edición de la OMS.¹²

La nomenclatura de las neoplasias intenta ser lo más simple posible; se utiliza para definir las: localización, edad de presentación y/o modificadores genéticos con utilidad clínica¹¹ (por ejemplo: glioma difuso de línea media *K27M* alterado). Términos “modificantes” como la palabra *anaplásico* o *multiforme* fueron eliminados.

La gradación tumoral también sufrió cambios, intenta asemejarse más a las neoplasias presentes fuera del SNC conservando, sin embargo, algunas características clásicas. Como ejemplo, se dejaron de usar los números romanos para aplicar los arábigos.¹⁴

Los marcadores biológicos moleculares pueden ser indicadores importantes de

pronóstico, motivo por el cual también fueron incluidos a la hora de determinar ciertos grados tumorales.

El sufijo NOS (*not otherwise specified*, no especificado de otra forma), que agrupaba todos aquellos tumores a los cuales no se les podía asignar un tipo específico, hoy está dividido en dos. Por un lado, continúa en uso el término NOS para aquellas entidades que no pueden ser clasificadas según la OMS por no poder realizarse las pruebas específicas, ya sea por escasez del material, deterioro de la muestra o falta de métodos para efectuar los testeos moleculares necesarios. Por otra parte, se agrega la expresión NEC (*not elsewhere classified*, no clasificado en otra parte) para aquellas neoplasias donde los exámenes requeridos fueron ejecutados, pero su informe es incierto a la hora de encasillar la muestra en algún tipo de los establecidos por OMS.¹⁵

DIAGNÓSTICO INTEGRADO EN CAPAS

Desde la revisión del 2016, basándose en una exitosa adaptación para tumores hematopoyéticos,¹⁶ Davis Louis propuso integrar la información molecular e histológica en forma de capas, hecho aceptado por los expertos y aprobado en el consenso de Harlem.^{15,17} Esta sistematización constituye un instructivo para el patólogo a la hora de elaborar el informe correspondiente.

El concepto implica niveles sucesivos donde la primera capa indica el diagnóstico integrado; la segunda, el tipo histológico; la tercera, el grado; y la cuarta, las características moleculares. Surge de este modelo la premisa “la biología molecular vence a la histología”.¹⁸ Por ejemplo, un glioma

de línea media que demuestre una alteración en la histona tipo K27 será grado 4 aun cuando en la lesión no se observen características morfológicas de agresividad. Como puede deducirse, los niveles inferiores van dando lugar a los superiores hasta llegar al primero, donde queda finalmente expresado el diagnóstico integrado (*Figura 1*).

CLASIFICACIÓN 2021 DE TUMORES PEDIÁTRICOS

A continuación, se describen los tumores del SNC de la infancia con énfasis en aquellos que sufrieron cambios en la última sistematización.

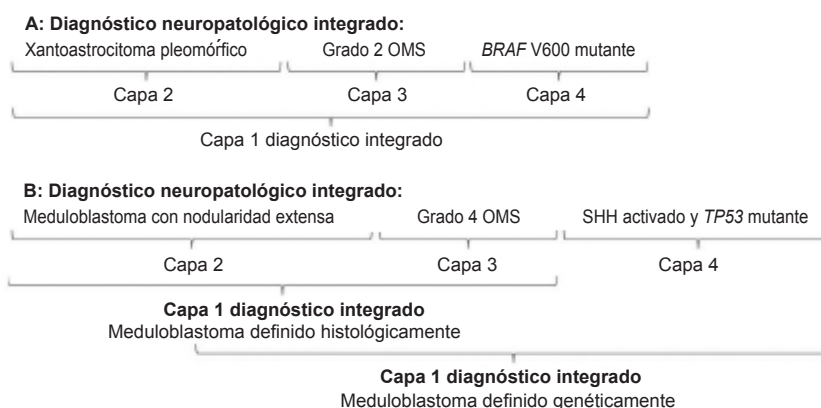
Gliomas

La 5.ª edición de la OMS tomó un nuevo abordaje para la clasificación de los tumores gliales, glioneuronales y neuronales. Fueron divididos en 6 familias diferentes: 1) gliomas difusos tipo adulto, 2) gliomas difusos de bajo grado tipo pediátricos, 3) gliomas difusos de alto grado tipo pediátrico, 4) gliomas astrocíticos circunscritos, 5) tumores neuronales y glioneuronales, y 6) ependimomas (*Tabla 1 y Figura 2*).

Los tumores de plexos coroideos fueron eliminados de esta categoría.¹²

Es concebible ver en esta división la presencia de una gran separación entre los gliomas difusos pediátricos y adultos, los cuales pueden tener histología similar, pero su comportamiento conlleva importantes diferencias; como ejemplo, los gliomas infantiles raramente presentan progresión a grados mayores. Sin embargo, en los pacientes jóvenes y adolescentes se produce una superposición, y es factible encontrar

FIGURA 1. Ejemplo de diagnóstico integrado en capas según consenso de Harlem



entidades correspondientes a ambos tipos etarios.

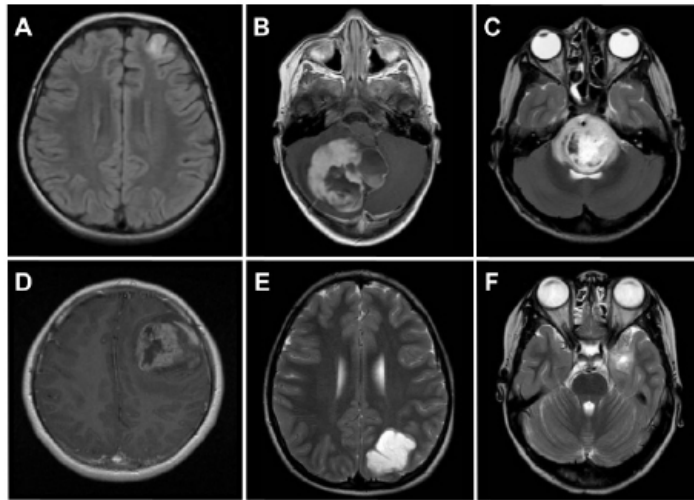
Dentro de los gliomas difusos de bajo grado pediátricos, encontramos 4 tipos: astrocitoma difuso *MYB* o *MYBL1*-alterado, glioma angiocéntrico, tumor neuroepitelial

polimorfo de bajo grado del joven (PLNTY) y glioma difuso de bajo grado con vía MAPK alterada. De estos, solo el glioma angiocéntrico describe una característica morfológica típica, mientras que el resto son definidos por sus marcadores biológicos (*MYB*, *MYBL1*, *BRAF*,

TABLA 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de tumores gliales (5.ª edición, 2021)

Clasificación de tumores gliales, glioneuronales y neuronales
Gliomas difusos de bajo grado tipo pediátricos:
Astrocitoma difuso, <i>MYB</i> - or <i>MYBL1</i> -alterado
Glioma angiocéntrico
Tumor neuroepitelial polimorfo de bajo grado del joven (PLNTY)
Glioma difuso de bajo grado con vía MAPK alterada
Gliomas difusos de alto grado tipo pediátricos:
Glioma difuso de línea media <i>H3 K27</i> -alterado
Glioma hemisférico <i>H3 G34</i> -mutante
Glioma difuso tipo pediátrico de alto grado <i>H3</i> -tipo salvaje e <i>IDH</i> -tipo salvaje
Glioma hemisférico tipo infantil
Gliomas astrocíticos circunscritos:
Astrocitoma pilocítico
Astrocitoma de alto grado con características piloides
Xantoastrocitoma pleomórfico
Astrocitoma subependimario de células gigantes
Glioma cordoideo
Astroblastoma, <i>MN1</i> -alterado
Tumores neuronales y glioneuronales:
Ganglioglioma
Ganglioglioma infantil desmoplásico / astrocitoma infantil desmoplásico
Tumor neuroepitelial disembrionárico
Tumor glioneuronal difuso con características similares a oligodendroglioma y grupos nucleares
Tumor glioneuronal papilar
Tumor glioneuronal formador de rosetas
Tumor glioneuronal mixoide
Tumor glioneuronal leptomeníngeo difuso
Gangliocitoma
Tumor neurona multinodular y vacuolizante
Gangliocitoma cerebeloso displásico (enfermedad de Lhermitte-Duclos)[
Neurocitoma central
Neurocitoma extraventricular
Uponeurocitoma cerebeloso

FIGURA 2. Imágenes de resonancias magnéticas de pacientes con tumores gliales, glioneuronales y neuronales



A: Glioma angiocéntrico.

B: Astrocitoma pilocítico de fosa posterior.

C: Glioma difuso de línea media H3 K27-alterado (antes conocido por sus siglas en inglés DIPG, que significa glioma difuso intrínseco pontino).

D: Xantastrocitoma pleomórfico grado 3 de la OMS.

E: Tumor neuroepitelial disembrionárico (DNT).

F: Ganglioglioma temporal.

FGFR). Los últimos, a su vez, pueden tener morfología astrocítica u oligodendrocítica.¹⁵ A diferencia de los gliomas circunscritos, los gliomas difusos pueden ser difíciles de resear en forma completa, especialmente en aquellos de localización profunda. Las alteraciones en la vía MAPK requieren particular atención, incluida la mutación o fusión del oncogén *BRAF*, mutación *NF1*, mutación del *FGFR1* y la fusión en la familia de *NTRK*.^{19,20} Esto permite colocar el foco en terapias blanco como inhibidores de *BRAF* (dabrafenib) o de la vía *MEK* (trametinib).²¹

Dentro de los gliomas difusos de alto grado, también encontramos 4 tipos: glioma difuso de línea media *H3 K27*-alterado, glioma hemisférico difuso *H3 G34*-mutante, glioma difuso tipo pediátrico de alto grado *H3*-tipo salvaje e *IDH* tipo salvaje, y el glioma hemisférico tipo infantil. Conforman el 10 % de los tumores cerebrales en niños y poseen mal pronóstico.²² Dentro del glioma difuso de línea media *H3 K27*-alterado, se encuentra un tumor relativamente frecuente antes conocido por sus siglas en inglés DIPG, que significa glioma difuso intrínseco pontino. Los otros 3 tipos son entidades nuevas que requieren de la biología molecular para caracterizarlos. El glioma hemisférico tipo infantil es una entidad

nueva que ocurre en recién nacidos e infantes con un perfil molecular típico (*ALK*, *ROS1*, *NTRK1/2/3* o *MET*).^{23,24}

Puede deducirse entonces la desaparición de dos estirpes en pediatría: el oligodendroglioma y el glioblastoma, tumores que pasaron a ser propios del adulto.

Los gliomas astrocíticos circunscritos se diferencian de los anteriores por ser lesiones sólidas delimitadas.¹² Su nombre tiende erróneamente a llevar a creer que corresponden a un bajo grado, sin embargo, dentro de las numerosas entidades que encontramos, no todas necesariamente son patologías poco agresivas ni tampoco exclusivas del paciente pediátrico.

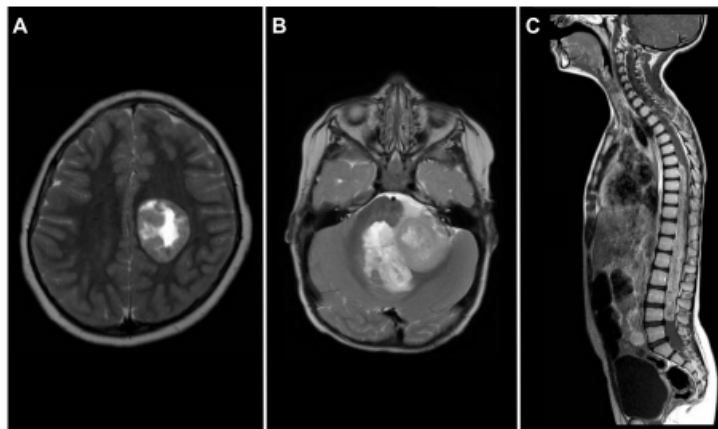
Dentro de esta familia, figura el astrocitoma pilocítico, tumor del SNC más frecuente en los niños (el 20 % de las neoplasias del SNC en menores de 20 años),²⁵⁻²⁷ con localización más común en cerebelo y región supraselar. El marcador molecular habitualmente hallado es la fusión *KIAA1549-BRAF* (vía MAPK).

Otra lesión de este grupo encontrada preferentemente en niños es el xantastrocitoma pleomórfico, el cual puede ser grado 2 o 3 y es uno de los pocos ejemplos de progresión tumoral. La alteración encontrada generalmente

FIGURA 3. Gráfico de clasificación de ependimomas según la Organización Mundial de la Salud

ST - Supratentorial	ST - Subependimoma	1
	ST - Ependimoma Fusión ZFTA	2 / 3
	ST - Ependimoma Fusión YAP1	2 / 3
FP - Fosa Posterior	FP - Subependimoma	1
	Ependimoma FPA	2 / 3
	Ependimoma FPB	2 / 3
ESP - Espinal	ESP - Subependimoma	1
	ESP - MPE Ependimoma mixopapilar	2
	ESP - Ependimoma MYCN amplificado	2 / 3

FIGURA 4. Imágenes de resonancias magnéticas de pacientes con ependimomas



- A: Ependimoma supratentorial.
 B: Ependimoma de fosa posterior.
 C: Ependimoma mixopapilar espinal.

es la mutación *BRAF V600* con posibilidades de tratamiento blanco como fue dicho anteriormente.¹²

Tumores neuronales y glioneuronales

Todos los tumores con un componente neuronal quedaron agrupados juntos en la nueva clasificación. Los más frecuentes son los gangliogliomas y el tumor neuroepitelial

disembrioplásico (DNT); los primeros localizados en tronco del encéfalo, unión bulbomedular y supratentorial, son generalmente grado 1 aunque en pocos casos pueden observarse signos de agresividad (grado 3). El segundo es una lesión benigna grado 1 supratentorial que suele manifestarse con convulsiones. A aquellas entidades conocidas previamente, fueron agregados 3 nuevos tipos (aunque

el primero es todavía provisorio): DGONC, tumor glioneuronal mixoide y tumor neuronal multinodular y vacuolar.¹²

Ependimomas

Los ependimomas se ubican en tercer lugar de frecuencia entre los tumores del SNC en niños luego de los gliomas y meduloblastomas (del 5 % al 10 %); el 90 % son intracraneales a expensas de la fosa posterior.^{28,29}

Para agruparlos, se tuvo en cuenta una combinación de características histopatológicas y moleculares sumadas al sitio anatómico³⁰ (Figuras 3 y 4).

Este tipo de neoplasias pueden ser grado 1, 2 o 3. El subependimoma (lesión poco común) es el único grado 1, ya que el ependimoma mixopapilar pasó a ser grado 2 dada su posibilidad de recidiva similar al resto de los tumores ependimarios.

En estas entidades, como se dijo anteriormente, se cumple la eliminación del término *anaplásico*; dejó de existir esta variante.³¹

Los supratentoriales son categorizados según dos fusiones moleculares. Por un lado, la fusión *C11orf95-RELA*, presente en el 70 % de los casos y ahora denominada ZFTA (designación del gen *C11orf95*),¹² y por otro lado la fusión que involucra al gen *YAP1*. Queda por definir una pequeña proporción que no presentan ninguna de estas alteraciones que por el momento serían definidos como NEC.¹² Si bien la fusión ZFTA está relacionada con peor pronóstico, aquellos que fueron sometidos a radioterapia no tuvieron una evolución uniforme, por lo que no queda tan claro el verdadero valor de este marcador.^{30,31}

Con respecto a los ependimomas de fosa posterior, fue finalmente incorporada la división según el perfil de metilación en los 2 subtipos

más comunes (A y B). Los de fosa posterior subtipo A (FPA) tienen pérdida relativa del marcador epigenético de la trimetilación H3K27 y poseen un peor desenlace. Los de subtipo B (FPB) se presentan en niños más grandes y están relacionados con mejor sobrevida.³⁰⁻³³

Tumores de plexos coroideos

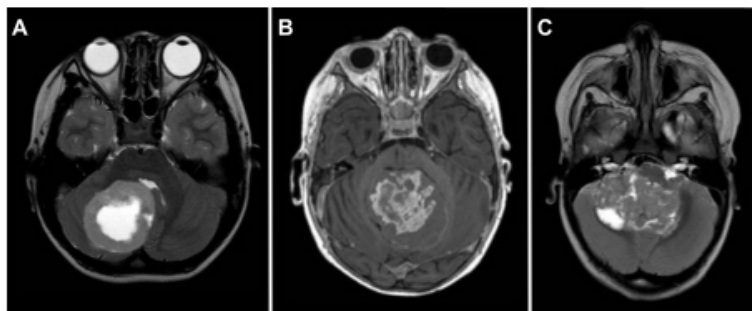
El cambio principal en este tipo de entidades fue la catalogación en una familia propia, separados del grupo de los tumores neuroepiteliales primarios. Estos órganos pueden dar lugar a papilomas o carcinomas con una lesión de malignidad intermedia llamada papiloma atípico.¹²

Tumores embrionarios

Los tumores embrionarios constituyen un tipo heterogéneo de neoplasias malignas del SNC²¹ de máxima agresividad (grado 4 en todos los tipos y subtipos) que constituyen el 20 % de las neoplasias cerebrales pediátricas³⁴ (Figura 5). Típicamente definidos como de células pequeñas, redondas y azules, fueron nombrados originalmente como PNET (tumores neuroectodérmicos primitivos).^{1,35} Aquellos que se presentaban en la fosa posterior correspondían a meduloblastomas; los de la región pineal, pinealoblastomas (nombres que aún se conservan); y aquellos de la fosa anterior o media, PNET supratentoriales.^{35,36}

En el 2016 este tipo de entidades fueron reclasificadas según sus perfiles moleculares combinados con las características histológicas. Desaparece así el término PNET y todos son agrupados en una sola familia de tumores embrionarios del SNC. Basándose en una taxonomía integrada con un fuerte énfasis en el

FIGURA 5. Imágenes de resonancias magnéticas de pacientes con tumores embrionarios



A: Tumor de sistema nervioso central con duplicación en tándem del BCOR.

B: Meduloblastoma.

C: Tumor teratoide/rabdoide atípico de fosa posterior.

perfil molecular, la 5.^{ta} edición de la OMS asocia 2 grupos: meduloblastomas y otros tumores embrionarios.²¹

Meduloblastomas

Los meduloblastomas constituyen el tumor sólido maligno más frecuente en pediatría;³⁷ el 70 % de los casos se producen en niños menores de 10 años de los cuales un tercio son menores de 3 años. Su origen es exclusivo de la fosa posterior y conforman más del 60 % de las neoplasias embrionarias infantiles.³⁸⁻⁴¹

Clásicamente, los factores relacionados con una mala evolución fueron la diseminación en el momento de presentación, corta edad (menor a 3 o 5 años) y el residuo tumoral posquirúrgico mayor a 1,5 cm.^{3,37}

Originariamente fueron descritas 4 variantes morfológicas: clásico, anaplásico de grandes células, desmoplásico nodular y con nodularidad extensa.⁴²

Posteriormente, con el advenimiento de la biología molecular, surgieron 4 grupos: WNT-activado, *Sonic hedgehog* (SHH) activado, grupo 3 y grupo 4.⁴⁰

A su vez el subtipo SHH puede ser subdividido en 2 según el estado del *TP53* (mutante vs. salvaje), con diferentes características clínico-patológicas.¹²

Si bien existe una correlación entre las variantes morfológicas y moleculares, la nueva clasificación permite informarlos según las características analizadas, es decir, meduloblastoma definido histológicamente o meduloblastoma definido genéticamente.¹²

Dada la heterogeneidad de estos tumores y su necesidad de agruparlos de acuerdo a una combinación histológica y molecular, resulta altamente necesario reportarlos en forma integrada con el método de capas antes visto usando los términos NOS y NEC cuando esto sea necesario.

Otros tumores embrionarios

- El resto de los tumores embrionarios comprenden los siguientes tipos: AT/RT, tumor embrionario con rosetas multicapas (ETMR), neuroblastoma del SNC, FOXR2-activado y tumor del SNC con duplicación interna en tándem del BCOR. Los dos primeros estaban presentes en previas clasificaciones, mientras que los tres últimos fueron incluidos en la última.
- De todas formas, muchas veces no es posible

contar con todos los métodos diagnósticos para poder tipificarlos, con lo cual podrían informarse como tumores embrionarios NOS o NEC si no tuvieran características moleculares que permitieran encasillarlos en alguno de los descritos anteriormente.^{43,44}

Tumores pineales

Continúan presentes en este grupo los tipos previamente incluidos: pinealocitoma, tumor pineal parenquimatoso con diferenciación intermedia (PPTID) y pinealoblastoma. La clasificación 2021 sumó el tumor mixoide desmoplásico de la región pineal *SMARCB-1* mutante, una neoplasia rara que carece de signos histopatológicos de malignidad.⁴⁵

Salvo los clásicamente conocidos pinealocitomas y pinealoblastomas, el resto de las neoplasias no tienen un comportamiento del todo cierto; no se puede aún definir el grado tumoral.¹²

Por otro lado, fueron descritos sin ser incluidos en la clasificación variantes moleculares de pinealoblastomas definidos por metilación con diferente comportamiento y pronóstico.^{46,47}

Craneofaringiomas

El craneofaringioma constituía un único tumor con 2 variantes: adamantinomatoso y papilar. Hoy día son clasificados como 2 tipos diferentes de neoplasias, dadas sus diferencias clínicas demográficas, características radiológicas, hallazgos histopatológicos y alteraciones moleculares.^{48,49}

CONCLUSIONES

Dada la frecuencia de los tumores de SNC, estos deben ser tenidos en cuenta en el algoritmo diagnóstico de pacientes que presenten síntomas sospechosos.

El gran grupo heterogéneo de este tipo de entidades llevó a varios eminentes profesionales a realizar diversas clasificaciones desde mediados del siglo XIX; la última es la 5.^{ta} edición de la OMS en el año 2021.

El conocimiento y la sistematización de las diferentes entidades permiten abordar los aspectos más importantes de estas neoplasias, se pueden comprender las características diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. ■

REFERENCIAS

1. Li BK, Al-Karmi S, Huang A, Bouffet E. Pediatric embryonal brain tumors in the molecular era. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(3):293-303.

2. Patel S, Bhatnagar A, Wear C, Osiro S, et al. Are pediatric brain tumors on the rise in USA? Significant incidence and survival findings from the SEER database analysis. *Childs Nerv Syst.* 2014;30(1):147-54.
3. Virchow R. Die Krankhaften Geschwulste. Berlin: Hirschwald; 1863.
4. Bailey P, Cushing H. A classification of tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlation study of prognosis. Philadelphia: Lippincott; 1926.
5. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW. A Simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949;24(3):71-5.
6. Zülch KJ, Avtsyn AP, Barnar R, Brucher J, et al. Histological typing of tumors of the central nervous system. Office of Publications. Geneva: World Health Organization; 1979.
7. Dumas-Duport C, Scheithauer BW, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer.* 1988;62(10):2152-65.
8. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumors of the central nervous system. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1993.
9. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. 3rd ed. Lyon: IARC Press; 2000.
10. Louis DN. WHO classification of tumors of the central nervous system. Lyon: IARC Press; 2003.
11. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, et al. WHO classification and grading of tumors of the central nervous system. Lyon: IARC Press; 2016.
12. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51.
13. Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2018;36(3):533-56.
14. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat D, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30(4):844-56.
15. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, et al. International Society of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014;24(5):429-35.
16. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe E, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
17. Louis DN. The next step in brain tumor classification: "Let us now praise famous men" ... or molecules? *Acta Neuropathol.* 2012;124(6):761-2.
18. Banan R, Hartmann. The new WHO 2016 classification of brain tumors-what neurosurgeons need to know. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(3):403-18.
19. Jones DT, Kocialkowski S, Liu L, Pearson D, et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res.* 2008;68(21):8673-7.
20. Santarpia L, Lippman SM, El-Naggar AK. Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2012;16(1):103-19.
21. Cohen A. Brain tumors in children. *N Engl J Med.* 2022;386(20):1922-31.
22. Chatwin HV, Cruz Cruz J, Green AL. Pediatric high-grade glioma: moving toward subtype-specific multimodal therapy. *FEBS J.* 2021;288(21):6127-41.
23. Clarke M, Mackay A, Ismer B, Pickles J, et al. Infant high-grade gliomas comprise multiple subgroups characterized by novel targetable gene fusions and favorable outcomes. *Cancer Discov.* 2020;10(7):942-63.
24. Guerrero Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, Zapotocky M, et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun.* 2019;10(1):4343.
25. Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric gliomas: current concepts on diagnosis, biology, and clinical management. *J Clin Oncol.* 2017;35(21):2370-7.
26. Becker AP, Scapulatempo-Neto C, Carloni AC, Paulino A, et al. KIAA1549: BRAF gene fusion and FGFR1 hotspot mutations are prognostic factors in pilocytic astrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015;74(7):743-54.
27. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
28. Marinoff AE, Ma C, Guo D, Snuderl M, et al. Rethinking childhood ependymoma: a retrospective, multi-center analysis reveals poor long-term overall survival. *J Neurooncol.* 2017;135(1):201-11.
29. Paulino AC, Wen BC, Buatti JM, Hussey D, et al. Intracranial ependymomas: an analysis of prognostic factors and patterns of failure. *Am J Clin Oncol.* 2002;25(2):117-22.
30. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, Fouladi M, et al. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol.* 2020;30(5):863-6.
31. Merchant TE, Bendel AE, Sabin ND, Burger P, et al. Conformal radiation therapy for pediatric ependymoma, chemotherapy for incompletely resected ependymoma, and observation for completely resected, supratentorial ependymoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(12):974-83.
32. Panwalkar P, Clark J, Ramaswamy V, Hawes D, et al. Immunohistochemical analysis of H3K27me3 demonstrates global reduction in group - A childhood posterior fossa ependymoma and is a powerful predictor of outcome. *Acta Neuropathol.* 2017;134(5):705-14.
33. Wu J, Armstrong TS, Gilbert MR. Biology and management of ependymomas. *Neuro Oncol.* 2016;18(7):902-13.
34. McKean-Cowdin R, Razavi P, Barrington-Trimis J, Baldwin RT, et al. Trends in childhood brain tumor incidence, 1973-2009. *J Neurooncol.* 2013;115(2):153-60.
35. Rorke LB. The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1983;42(1):1-15.
36. Mueller S, Chang S. Pediatric brain tumors: current treatment strategies and future therapeutic approaches. *Neurotherapeutics.* 2009;6(3):570-86.
37. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LB. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro Oncol.* 1999;1(3):232-50.
38. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl 4):iv1-86.
39. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol.* 2016;31(12):1341-53.
40. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):465-72.
41. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4961-8.
42. Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, Wesseling P. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1265-78.
43. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol.* 2018;135(3):481-4.
44. Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, Aldape K, et al. cIMPACT-

- NOW a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates. *Brain Pathol.* 2019;29(4):469-72.
45. Thomas C, Wefers A, Bens S, Nemes K, et al. Desmoplastic myxoid tumor, SMARCB1-mutant clinical, histopathological and molecular characterization of a pineal region tumor encountered in adolescents and adults. *Acta Neuropathol.* 2020;139(2):277-86.
46. Pfaff E, Aichmüller C, Sill M, Stichel D, et al. Molecular subgrouping of primary pineal parenchymal tumors reveals distinct subtypes correlated with clinical parameters and genetic alterations. *Acta Neuropathol.* 2020;139(2):243-57.
47. Li BK, Vasiljevic A, Dufour C, Yao F, et al. Pineoblastoma segregates into molecular sub-groups with distinct clinicopathologic features: A Rare Brain Tumor Consortium registry study. *Acta Neuropathol.* 2020;139(2):223-41.
48. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barber JP, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):75.
49. Hölsken A, Sill M, Merkle J, Schweizer L, et al. Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles. *Acta Neuropathol Commun.* 2016;4:20.

Tumors of the central nervous system. Classification of the World Health Organization 2021. Towards a paradigm shift

Ramiro J. del Río^a , Santiago E. Cicutti^a , Javier D. González Ramos^a 

ABSTRACT

The study of central nervous system (CNS) tumors is a subject of great interest and such knowledge is of great importance in medical practice.

The classifications of CNS neoplasms began in the mid-19th century, until the World Health Organization (WHO) published, in 1979, the first edition of a useful systematic review for the purpose of establishing a common language for all medical specialties. To date, 5 updated editions of neoplastic taxonomy have been published.

The fifth edition, from 2021, consolidates the paradigm shift brought about by molecular advances, although the transition between morphological and molecular biological characterization is still in progress. In this article, the new modifications introduced in the different most frequent families of tumors in pediatrics are analyzed, emphasizing useful information for pediatricians in their daily practice and multidisciplinary consultations.

Keywords: *central nervous system neoplasms; International Classification of Diseases; World Health Organization; pediatrics.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10219.eng>

To cite: del Río RJ, Cicutti SE, González Ramos JD. Tumors of the central nervous system. Classification of the World Health Organization 2021. Towards a paradigm shift. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310219.

^a *Department of Pulmonology, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.*

Correspondence to Ramiro J. del Río: rjdelrio@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-11-2023

Accepted: 12-12-2023



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

Central nervous system (CNS) tumors are greatly relevant in pediatric practice because they are the most frequent solid neoplasms in this age group and are second only to leukemias among malignancies.^{1,2}

Given the difference between this type of lesions and neoplasms found in other organs, it was not until 1979 that the World Health Organization (WHO) published the first classification of central nervous system tumors based on several previous systematic classifications by different authors. Therefore, an attempt was made to group the different entities according to their common characteristics;³⁻⁶ subsequently, over the years, several updates have been published,⁷⁻¹¹ until the 5th edition was issued in 2021.¹²

Institutions with well-structured tumor banks are able to contribute to the establishment of molecular taxonomy, through the creation of information networks with multiple parameters used to modify and redirect diagnosis and treatment in order to improve prognosis.

The objective of this article is to summarize the most important aspects about the tumors that most frequently develop in pediatric patients, taking into account the information that may be useful for pediatricians.

GENERAL ASPECTS

- Central nervous system tumors are a heterogeneous group of entities with symptoms depending on their location, size, the patient's age, and tumor lineage.¹³
- In the case of supratentorial lesions, intracranial hypertension syndrome with the typical triad of vomiting, headache, and papilledema is a common form of presentation in large lesions.
- In the case of infant patients whose cranial sutures have not yet fused, instead of the typical symptoms, a marked increase in head circumference, tense fontanelle, and sutural diastasis are more feasible.
- In the case of lesions in eloquent areas (motor, sensory, visual, etc.), focal syndromes may develop depending on the region involved.
- The presence of irritation in the cerebral cortex will lead to different types of seizures; seizures tend to be more frequent in neoplasms of the temporal lobe and in certain tumor lineages (dysembryoplastic neuroepithelial tumor).
- In addition, tumors that occupy the posterior fossa in case of developing hydrocephalus will

result in intracranial hypertension; vomiting due to irritation of the area postrema may occur in the occupation of the fourth ventricle, while alternating syndromes are typical in brainstem infiltration. Finally, cerebellar disorders may develop along cerebellar tumors.

- With a few exceptions, where imaging tests provide high diagnostic certainty and surgical resection is not indicated, tumor removal should be performed as far as possible without increasing morbidity; otherwise, biopsy sampling is practically mandatory. By analyzing the biopsy specimen, pathologists will be able to make a report based on the classification published by the WHO, which will guide the type of treatment and prognosis.

CHANGES IN THE 5TH EDITION OF THE WHO CLASSIFICATION

The new classification published in 2021 takes into account both molecular and histological components, resulting in a hybrid taxonomy indicative of a new paradigm that is still in flux.

First of all, the terms "entity" and "variant" were replaced by "type" and "subtype," respectively, to standardize the books on the 5th edition of the WHO classification.¹²

The nomenclature of neoplasms attempts to be as simple as possible; the following terms are used to define them: location, age of presentation, or genetic modifiers with clinical utility¹¹ (e.g.: diffuse midline glioma, *K27M*-altered). "Modifying" terms, such as "anaplastic" or "polymorphic," were eliminated.

Tumor grading has also been changed in an attempt to resemble more closely the neoplasms present outside the CNS while retaining some classical features. For example, Roman numerals were removed in favor of Arabic numerals.¹⁴

Molecular biomarkers may be important prognostic indicators; for this reason, they were also included when determining certain tumor grades.

The suffix NOS (not otherwise specified), which used to group all those tumors that could not be assigned a specific type, is now divided into 2. On the one side, the term NOS continues to be used for those entities that cannot be classified according to the WHO because specific tests cannot be performed, either due to shortage of material, specimen deterioration, or lack of methods to do the necessary molecular tests. On the other side, the expression NEC (not elsewhere classified) is introduced in relation

to neoplasms where the required tests were performed, but their report is uncertain when it comes to classifying the specimen according to any of the types established by the WHO.¹⁵

LAYERED INTEGRATED DIAGNOSIS

Since the 2016 revision, based on a successful adaptation for hematopoietic tumors,¹⁶ Davis Louis proposed to integrate molecular and histological information in the form of layers, which was accepted by experts and approved in the Haarlem consensus.^{15,17} Such systematic classification serves as a guideline for pathologists when preparing the corresponding reports.

The concept involves successive levels, where the first layer indicates the integrated diagnosis; the second layer, the histological type; the third layer, the grade; and the fourth layer, the molecular characteristics. The premise “molecular biology beats histology” emerges from this model.¹⁸ For example, a midline glioma demonstrating an alteration in histone K27 will be considered grade 4, even if the lesion does not exhibit any morphological feature of aggressive behavior. As can be inferred, the lower levels give way to the higher levels until reaching the first level, where the integrated diagnosis is finally expressed (*Figure 1*).

2021 CLASSIFICATION OF PEDIATRIC TUMORS

The following is a description of CNS tumors in children, with emphasis on those that underwent changes in the latest classification.

Gliomas

The 5th edition of the WHO took a new approach to the classification of glial, glioneuronal,

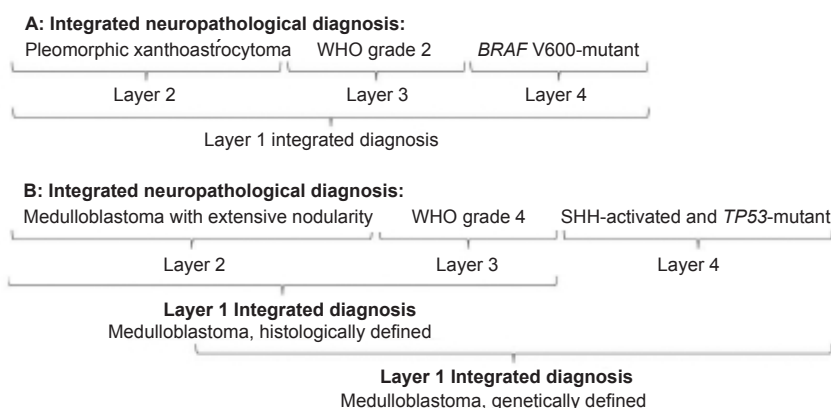
and neuronal tumors. They were divided into 6 different families: 1) adult-type diffuse gliomas, 2) pediatric-type diffuse low-grade gliomas, 3) pediatric-type diffuse high-grade gliomas, 4) circumscribed astrocytic gliomas, 5) neuronal and glioneuronal tumors, and 6) ependymomas (*Table 1* and *Figure 2*).

Choroid plexus tumors were eliminated from this category.¹²

As can be seen in such division, there is a great separation between pediatric-type and adult-type diffuse gliomas, which may have a similar histology, but their behavior entails important differences; for example, pediatric gliomas rarely progress to higher grades. However, youth and adolescents show an overlap, so it is feasible to find entities corresponding to both age groups.

Pediatric-type diffuse low-grade gliomas include 4 types: diffuse astrocytoma, *MYB*- or *MYBL1*-altered; angiocentric glioma; polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY); and diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered. Of these, only the angiocentric glioma describes a typical morphological characteristic, while the rest are defined by their biomarkers (*MYB*, *MYBL1*, *BRAF*, *FGFR*). The latter, in turn, may have astrocytic or oligodendrocytic morphology.¹⁵ Unlike circumscribed gliomas, diffuse gliomas may be difficult to resect completely, especially deeply located tumors. Alterations in the MAPK pathway require particular attention, including *BRAF* oncogene mutation or fusion, *NF1* mutation, *FGFR1* mutation, and fusion in the *NTRK* gene family.^{19,20} This allows to focus on targeted therapies, such as *BRAF* inhibitors (dabrafenib) or MEK pathway inhibitors (trametinib).²¹

FIGURE 1. Example of layered integrated diagnosis as per the Haarlem consensus

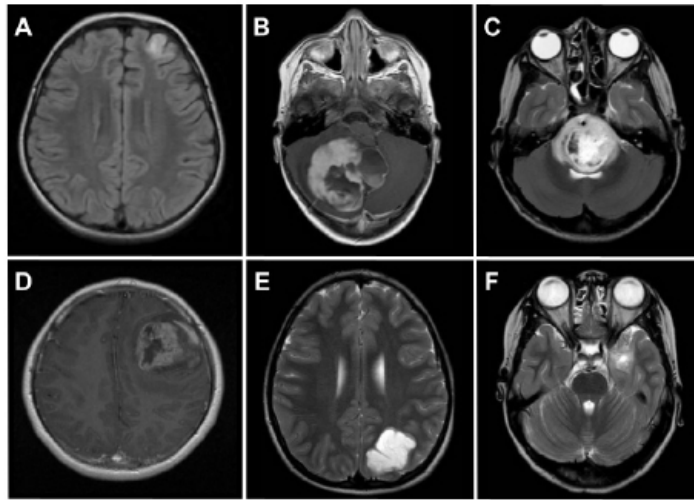


Diffuse high-grade gliomas also include 4 types: diffuse midline glioma, *H3 K27*-altered; diffuse hemispheric glioma, *H3 G34*-mutant; diffuse pediatric-type high-grade glioma, *H3*-wildtype and *IDH*-wildtype; and infant-type hemispheric glioma. These account for 10% of brain tumors in children and have a poor prognosis.²² Diffuse midline glioma, *H3 K27*-

altered, includes a relatively frequent tumor formerly known as diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG). The other 3 types correspond to new entities that require molecular biology for characterization. Infant-type hemispheric glioma is a new entity occurring in newborns and infants with a typical molecular profile (*ALK*, *ROS1*, *NTRK1/2/3*, or *MET*).^{23,24}

TABLE 1. World Health Organization classification of glial tumors (5th edition, 2021)

Classification of gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors
Pediatric-type diffuse low-grade gliomas:
Diffuse astrocytoma, <i>MYB</i> - or <i>MYBL1</i> -altered
Angiocentric glioma
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY)
Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered
Pediatric-type diffuse high-grade gliomas:
Diffuse midline glioma, <i>H3 K27</i> -altered
Diffuse hemispheric glioma, <i>H3 G34</i> -mutant
Diffuse pediatric-type high-grade glioma, <i>H3</i> -wildtype and <i>IDH</i> -wildtype
Infant-type hemispheric glioma
Circumscribed astrocytic gliomas
Pilocytic astrocytoma
High-grade astrocytoma with piloid features
Pleomorphic xanthoastrocytoma
Subependymal giant cell astrocytoma
Chordoid glioma
Astroblastoma, <i>MN1</i> -altered
Glioneuronal and neuronal tumors:
Ganglioglioma
Desmoplastic infantile ganglioglioma (DIG) / desmoplastic infantile astrocytoma
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor
Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters
Papillary glioneuronal tumor
Rosette-forming glioneuronal tumor
Myxoid glioneuronal tumor
Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor
Gangliocytoma
Multinodular and vacuolating neuronal tumor
Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)
Central neurocytoma
Extraventricular neurocytoma
Cerebellar liponeurocytoma

FIGURE 2. Magnetic resonance imaging of patients with glial, glioneuronal, and neuronal tumors

A: Angiocentric glioma.

B: Pilocytic astrocytoma of the posterior fossa.

C: Diffuse midline glioma, H3 K27-altered (formerly known as diffuse intrinsic pontine glioma, DIPG).

D: Pleomorphic xanthoastrocytoma, WHO grade 3.

E: Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT).

F: Ganglioglioma of the temporal lobe.

Therefore, the disappearance of 2 pediatric tumor lineages may be inferred: oligodendroglioma and glioblastoma, tumors that have become adult-type tumors.

Circumscribed astrocytic gliomas differ from diffuse tumors in that they are well-limited solid lesions.¹² Their name erroneously leads to believe that they are low-grade; however, among the numerous entities observed, not all of them are necessarily not very aggressive, nor are they exclusive to pediatric patients.

This tumor family includes pilocytic astrocytoma, the most frequent CNS tumor in children (20% of CNS neoplasms in patients younger than 20 years),^{25–27} most commonly located in the cerebellum and suprasellar region. The most usual molecular marker is the *KIAA1549-BRAF* fusion (MAPK pathway).

Another lesion in this group preferentially found in children is pleomorphic xanthoastrocytoma, which may be grade 2 or 3 and is one of the few examples of tumor progression. The alteration usually found is the *BRAF V600* mutation, which may be treated with a targeted therapy, as mentioned above.¹²

Glioneuronal and neuronal tumors

All tumors with a neural component were

grouped together in the new classification. The most frequent tumors are gangliogliomas and dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT). Gangliogliomas are located in the brainstem, supratentorial area, and bulbomedullary junction and are generally grade 1, although, in a few cases, signs of aggressive behavior (grade 3) are observed. DNT is a benign, grade 1, supratentorial lesion that usually manifests with seizures. In addition to previously known entities, 3 new types were introduced (although the first one is still provisional): diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters (DGONC), myxoid glioneuronal tumor, and multinodular and vacuolating neuronal tumor.¹²

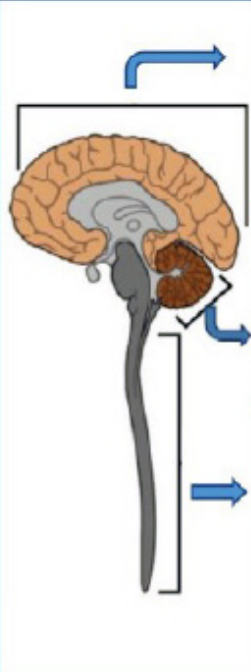
Ependymomas

Ependymomas are the third most frequent type of CNS tumors in children, after gliomas and medulloblastomas (5–10%); 90% of ependymomas are intracranial at the expense of the posterior fossa.^{28,29}

To group them, histopathological and molecular characteristics and the anatomic site were combined³⁰ (Figures 3 and 4).

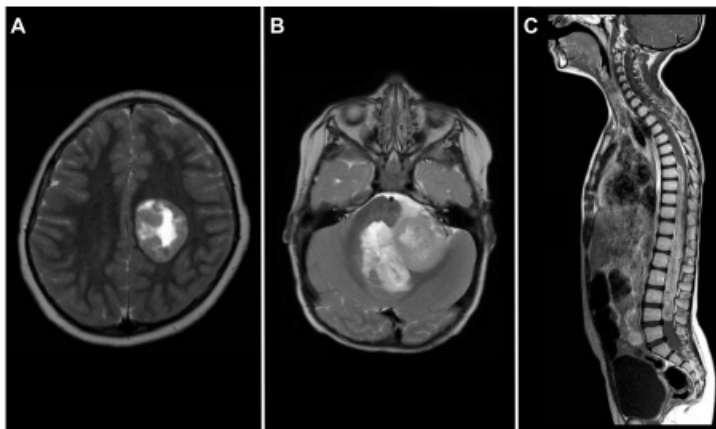
This type of neoplasms is usually grade 1, 2, or 3. Subependymoma (rare lesion) is the only

FIGURE 3. Graphic representation of the World Health Organization classification of ependymomas



ST - Supratentorial	ST - Subependymoma	1
	ST – ZFTA-fusion ependymoma	2 / 3
	ST – YAP1-fusion ependymoma	2 / 3
PF - Posterior fossa	PF - Subependymoma	1
	Ependymoma PFA	2 / 3
	Ependymoma PFB	2 / 3
SP - Spine	SP - Subependymoma	1
	SP – MPE myxopapillary ependymoma	2
	SP – Ependymoma	2 / 3
	SP – Ependymoma MYCN-amplified	2 / 3

FIGURE 4. Magnetic resonance imaging tests of patients with ependymomas



A: Supratentorial ependymoma.
 B: Posterior fossa ependymoma.
 C: Spinal myxopapillary ependymoma.

grade 1 tumor, since myxopapillary ependymoma became grade 2 given its potential for recurrence, similar to the rest of the ependymomas.

In relation to these entities, as mentioned above, the term anaplastic was successfully eliminated; this variant no longer exists.³¹

Supratentorial tumors are categorized according to 2 molecular fusions. On the one side, the *C11orf95-RELA* fusion, present in 70%

of cases and now called *ZFTA* fusion (designation of the *C11orf95* gene)¹² and, on the other side, the fusion involving the *YAP1* gene. It remains to define a small number of tumors that do not present any of these alterations, which, for the moment, would be defined as NEC.¹² Although the *ZFTA* fusion is associated with a worse prognosis, patients who received radiotherapy did not have a uniform course, so the true value of this marker

is yet unclear.^{30,31}

In relation to posterior fossa ependymomas, the division according to the methylation profile into the 2 most common subtypes (A and B) was finally introduced. Posterior fossa ependymomas, subtype A (PFA) present a relative loss of H3K27 trimethylation, an epigenetic marker, and have a worse outcome. Posterior fossa ependymomas, subtype B (PFB) occur in older children and are associated with a better survival rate.^{30–33}

Choroid plexus tumors

The main change in this type of entity was that it was categorized within a family of its own, separated from the group of primary neuroepithelial tumors. Papillomas or carcinomas may develop in these organs, with a lesion of intermediate malignancy called atypical papilloma.¹²

Embryonal tumors

Embryonal tumors are a heterogeneous type of CNS malignant neoplasms²¹ of the highest aggressive behavior (grade 4 in all types and subtypes) and account for 20% of pediatric brain neoplasms³⁴ (Figure 5). Typically defined as small, round, blue cells, they were originally named primitive neuroectodermal tumors (PNETs).^{1,35} Embryonal tumors located in the posterior fossa corresponded to medulloblastomas; those in the pineal region, pineoblastomas (these names are still used); and those in the anterior or middle fossa, supratentorial PNETs.^{35,36}

In 2016, these types of entities were reclassified according to their molecular profiles and combined with histological features. The term “PNET” thus disappeared and they are now all grouped

into a single family of CNS embryonal tumors. Based on an integrated taxonomy with a strong emphasis on molecular profiling, the 5th edition of the WHO classification associated 2 groups: medulloblastomas and other embryonal tumors.²¹

Medulloblastomas

Medulloblastomas are the most frequent malignant solid tumor in pediatrics;³⁷ 70% of cases occur in children younger than 10 years, with one third being younger than 3 years. They originate exclusively in the posterior fossa and account for more than 60% of childhood embryonal tumors.^{38–41}

Typically, the factors associated with a poor outcome were dissemination at the time of presentation, young age (younger than 3 or 5 years), and post-surgical tumor residue greater than 1.5 cm³.³⁷

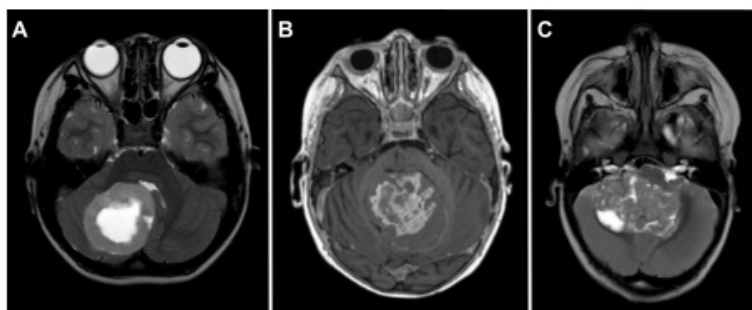
Four morphologic variants were originally described: classic, desmoplastic/nodular, medulloblastoma with extensive nodularity (MBEN), and large cell/anaplastic.⁴²

Subsequently, with the advent of molecular biology, 4 subtypes were established: WNT-activated, sonic hedgehog (SHH) activated, group 3, and group 4.⁴⁰

In turn, the SHH subtype can be subdivided into 2 subgroups according to their *TP53* status (mutant versus wildtype), with different clinicopathological characteristics.¹²

Although there is a correlation between morphological and molecular variants, based on the new classification, they are reported according to the characteristics analyzed, i.e. histologically defined medulloblastoma or genetically defined medulloblastoma.¹²

FIGURE 5. Magnetic resonance imaging tests of patients with embryonal tumors



A: Central nervous system tumor with BCOR internal tandem duplication.

B: Medulloblastoma.

C: Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the posterior fossa.

Given the heterogeneity of these tumors and the need to group them according to a combination of histological and molecular features, it is highly necessary to report them according to the layered and integrated diagnosis method described above, with the terms NOS and NEC when necessary.

Other embryonal tumors

- The remaining embryonal tumors comprise the following types: atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT), embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR), CNS neuroblastoma, *FOXR2*-activated, and CNS tumor with *BCOR* internal tandem duplication. AT/RT and ETMR were present in previous classifications, whereas the last 3 were included in the latest one.
- However, many times, not all diagnostic methods are available to establish the type, so they could be reported as NOS or NEC embryonal tumors if they do not have molecular characteristics that would allow them to be classified as any of those described above.^{43,44}

Pineal tumors

This group still includes the types of pineal tumors included previously: pineocytoma, pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation (PPTID), and pineoblastoma. The 2021 classification added desmoplastic myxoid tumor of the pineal region *SMARCB1*-mutant, a rare neoplasm lacking histopathological signs of malignancy.⁴⁵

Except for the classically known pineocytomas and pineoblastomas, the rest of the neoplasms do not have an entirely certain behavior; tumor grade cannot yet be defined.¹²

In addition, molecular variants of pineoblastomas defined by methylation with different behavior and prognosis have been described without being included in the classification.^{46,47}

Craniopharyngiomas

Craniopharyngioma was considered a single tumor with 2 variants: adamantinomatous craniopharyngioma and papillary craniopharyngioma. Today they are classified as 2 different types of neoplasms, given their clinical demographic differences, radiological features, histopathological findings, and molecular alterations.^{48,49}

CONCLUSIONS

Given the frequency of CNS tumors, they should be taken into account in the diagnostic algorithm of patients presenting with suspicious symptoms.

The large heterogeneous group of this type of tumors led several eminent professionals to make various classifications since the mid-19th century; the latest is the 5th edition of the WHO classification, published in 2021.

The knowledge and systematic characterization of the different entities allows addressing the most important aspects of these neoplasms and understanding their diagnostic, prognostic, and therapeutic characteristics. ■

REFERENCES

1. Li BK, Al-Karmi S, Huang A, Bouffet E. Pediatric embryonal brain tumors in the molecular era. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(3):293-303.
2. Patel S, Bhatnagar A, Wear C, Osiro S, et al. Are pediatric brain tumors on the rise in USA? Significant incidence and survival findings from the SEER database analysis. *Childs Nerv Syst.* 2014;30(1):147-54.
3. Virchow R. *Die Krankhaften Geschwulste.* Berlin: Hirschwald; 1863.
4. Bailey P, Cushing H. A classification of tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlation study of prognosis. Philadelphia: Lippincott; 1926.
5. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW. A simplified classification of the gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949;24(3):71-5.
6. Zülch KJ, Avtsyn AP, Barnar R, Brucher J, et al. Histological typing of tumors of the central nervous system. Office of Publications. Geneva: World Health Organization; 1979.
7. Dumas-Duport C, Scheithauer BW, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer.* 1988;62(10):2152-65.
8. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumors of the central nervous system. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1993.
9. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. 3rd ed. Lyon: IARC Press; 2000.
10. Louis DN. WHO classification of tumors of the central nervous system. Lyon: IARC Press; 2003.
11. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, et al. WHO classification and grading of tumors of the central nervous system. Lyon: IARC Press; 2016.
12. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51.
13. Udaoka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2018;36(3):533-56.
14. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat D, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30(4):844-56.
15. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, et al. International Society of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2014;24(5):429-35.
16. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe E, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid

- tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
17. Louis DN. The next step in brain tumor classification: "Let us now praise famous men" ... or molecules? *Acta Neuropathol.* 2012;124(6):761-2.
 18. Banan R, Hartmann. The new WHO 2016 classification of brain tumors-what neurosurgeons need to know. *Acta Neurochir (Wien).* 2017;159(3):403-18.
 19. Jones DT, Kocialkowski S, Liu L, Pearson D, et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res.* 2008;68(21):8673-7.
 20. Santarpia L, Lippman SM, El-Naggar AK. Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2012;16(1):103-19.
 21. Cohen A. Brain tumors in children. *N Engl J Med.* 2022;386(20):1922-31.
 22. Chatwin HV, Cruz J, Green AL. Pediatric high-grade glioma: moving toward subtype-specific multimodal therapy. *FEBS J.* 2021;288(21):6127-41.
 23. Clarke M, Mackay A, Ismer B, Pickles J, et al. Infant high-grade gliomas comprise multiple subgroups characterized by novel targetable gene fusions and favorable outcomes. *Cancer Discov.* 2020;10(7):942-63.
 24. Guerrerros Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, Zapotocky M, et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun.* 2019;10(1):4343.
 25. Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric gliomas: current concepts on diagnosis, biology, and clinical management. *J Clin Oncol.* 2017;35(21):2370-7.
 26. Becker AP, Scapulatempo-Neto C, Carloni AC, Paulino A, et al. KIAA1549: BRAF gene fusion and FGFR1 hotspot mutations are prognostic factors in pilocytic astrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015;74(7):743-54.
 27. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
 28. Marinoff AE, Ma C, Guo D, Snuderl M, et al. Rethinking childhood ependymoma: a retrospective, multi-center analysis reveals poor long-term overall survival. *J Neurooncol.* 2017;135(1):201-11.
 29. Paulino AC, Wen BC, Buatti JM, Hussey D, et al. Intracranial ependymomas: an analysis of prognostic factors and patterns of failure. *Am J Clin Oncol.* 2002;25(2):117-22.
 30. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, Fouladi M, et al. cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol.* 2020;30(5):863-6.
 31. Merchant TE, Bendel AE, Sabin ND, Burger P, et al. Conformal radiation therapy for pediatric ependymoma, chemotherapy for incompletely resected ependymoma, and observation for completely resected, supratentorial ependymoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(12):974-83.
 32. Panwalkar P, Clark J, Ramaswamy V, Hawes D, et al. Immunohistochemical analysis of H3K27me3 demonstrates global reduction in group - A childhood posterior fossa ependymoma and is a powerful predictor of outcome. *Acta Neuropathol.* 2017;134(5):705-14.
 33. Wu J, Armstrong TS, Gilbert MR. Biology and management of ependymomas. *Neuro Oncol.* 2016;18(7):902-13.
 34. McKean-Cowdin R, Razavi P, Barrington-Trimis J, Baldwin RT, et al. Trends in childhood brain tumor incidence, 1973-2009. *J Neurooncol.* 2013;115(2):153-60.
 35. Rorke LB. The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1983;42(1):1-15.
 36. Mueller S, Chang S. Pediatric brain tumors: current treatment strategies and future therapeutic approaches. *Neurotherapeutics.* 2009;6(3):570-86.
 37. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LB. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro Oncol.* 1999;1(3):232-50.
 38. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl 4):iv1-86.
 39. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol.* 2016;31(12):1341-53.
 40. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):465-72.
 41. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4961-8.
 42. Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, Wesseling P. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1265-78.
 43. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol.* 2018;135(3):481-4.
 44. Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, Aldape K, et al. cIMPACT-NOW a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates. *Brain Pathol.* 2019;29(4):469-72.
 45. Thomas C, Wefers A, Bens S, Nemes K, et al. Desmoplastic myxoid tumor, SMARCB1-mutant clinical, histopathological and molecular characterization of a pineal region tumor encountered in adolescents and adults. *Acta Neuropathol.* 2020;139(2):277-86.
 46. Pfaff E, Aichmüller C, Sill M, Stichel D, et al. Molecular subgrouping of primary pineal parenchymal tumors reveals distinct subtypes correlated with clinical parameters and genetic alterations. *Acta Neuropathol.* 2020;139(2):243-57.
 47. Li BK, Vasiljevic A, Dufour C, Yao F, et al. Pineoblastoma segregates into molecular sub-groups with distinct clinicopathologic features: A Rare Brain Tumor Consortium registry study. *Acta Neuropathol.* 2020;139(2):223-41.
 48. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barber JP, Puget S. Craniopharyngioma. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):75.
 49. Hölsken A, Sill M, Merkle J, Schweizer L, et al. Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles. *Acta Neuropathol Commun.* 2016;4:20.



Síndrome de Herlyn-Werner Wunderlich: reporte de dos casos

Victoria Fontana^a, Gabriela S. Aboud^a, Liliana Sabbaj^b

RESUMEN

El síndrome de Herlyn-Werner Wunderlich, también llamado OHVIRA por sus siglas en inglés (*obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly*), es una anomalía congénita mülleriana poco frecuente que se caracteriza por la asociación entre útero didelfo, hemivagina obstruida y agenesia renal ipsilateral.

La presentación clínica más común es la masa abdominal secundaria a hematocolpos, dolor y dismenorrea. Se asocia a infertilidad, endometriosis, alteraciones menstruales y obstétricas.

La ecografía es la técnica de elección para la evaluación inicial, mientras que la resonancia magnética sigue siendo el método más exacto para el diagnóstico. La septotomía vaginal es el tratamiento recomendado.

Se describen 2 casos clínicos con el objetivo de destacar la importancia del diagnóstico temprano para evitar las posibles complicaciones futuras.

Palabras clave: *agenesia renal unilateral; anomalías urogenitales; conducto mülleriano; anomalías; útero didelfo.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10138>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10138.eng>

Cómo citar: Fontana V, Aboud GS, Sabbaj L. Síndrome de Herlyn-Werner Wunderlich: reporte de dos casos. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310138.

^a Clínica Pediátrica; ^b Consultorios Externos; Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Victoria Fontana: fontanav.4@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-6-2023

Aceptado: 1-11-2023



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

INTRODUCCIÓN

Las anomalías müllerianas representan un amplio espectro de anomalías que incluyen agenesia o duplicación uterina y vaginal. Su incidencia se encuentra entre el 0,17 % en la población general y el 3,5 % en mujeres infértiles.¹ El síndrome de Herlyn-Werner Wunderlich, también llamado OHVIRA por sus siglas en inglés (*obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly*), es una anomalía congénita mülleriana poco frecuente, producido por la alteración del desarrollo de los conductos de Wolff con la consecuente falla de la fusión de los conductos müllerianos. Se caracteriza por la asociación entre útero didelfo, hemivagina obstruida y agenesia renal ipsilateral.² Su prevalencia es indeterminada; en la literatura se hallan solo reportes de casos.¹

Es de etiología y patogénesis desconocida, con base poligénica multifactorial, sin anomalías cromosómicas. Puede asociarse a otras malformaciones genitales, urológicas, rectales, cardíacas o displasias esqueléticas.³ La presentación clínica más común es la masa abdominal secundaria a hematocolpos, dolor y dismenorrea. Se asocia a infertilidad, endometriosis, alteraciones menstruales y

obstétricas.⁴ Los reportes en pediatría son escasos y su diagnóstico precoz evita complicaciones a corto y largo plazo.

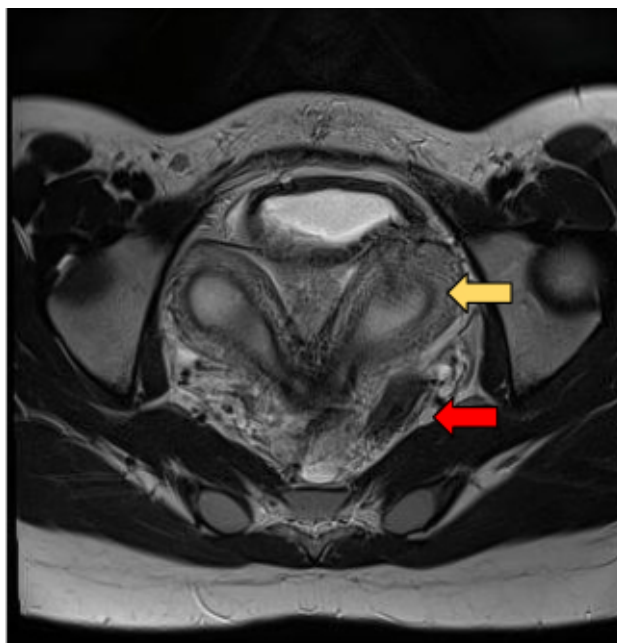
CASO CLÍNICO 1

Paciente de sexo femenino de 14 años con diagnóstico prenatal de agenesia renal derecha, sin seguimiento pediátrico, consultó por enuresis secundaria de 3 meses de evolución, sin síntomas urinarios. Presentó la menarca a los 12 años; en el momento de la consulta, con ciclos regulares y dismenorrea.

Debido a su condición de monorrena y para estudio de la enuresis, se solicitó orina completa, urocultivo y laboratorio con función renal dentro de límites normales. Se realizó ecografía abdominal y renovesical, donde se constató ausencia de riñón derecho y útero de aspecto didelfo. Se obtuvo el diagnóstico de síndrome de Herlyn-Werner Wunderlich.

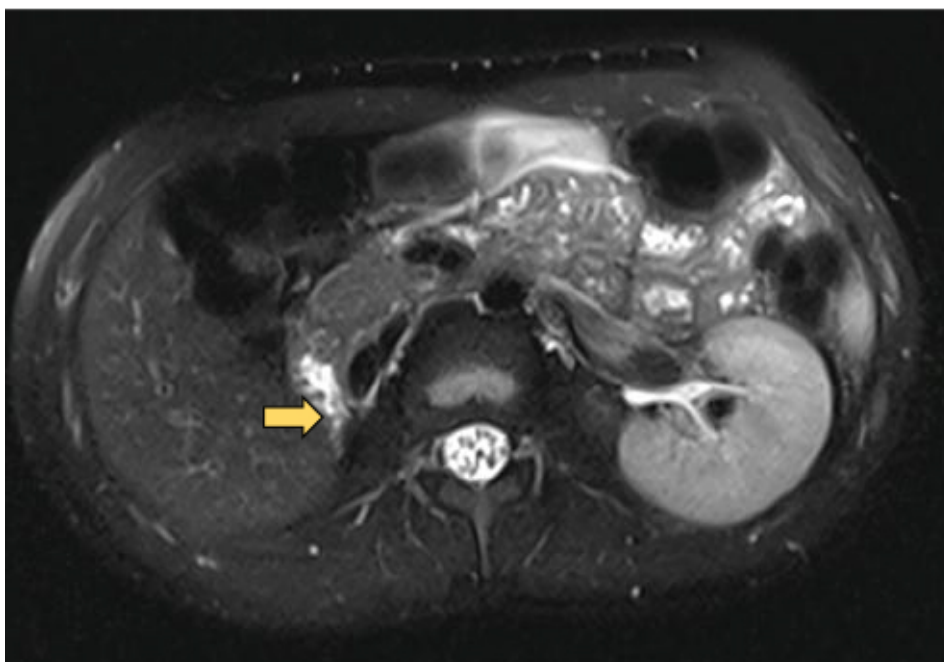
Comenzó seguimiento interdisciplinario por Pediatría, Urología, Nefrología y Ginecología, quienes solicitaron resonancia magnética de abdomen y pelvis para estudio y para evaluar tratamiento (*Figuras 1 y 2*). Con respecto a la enuresis, recibió tratamiento con desmopresina indicado por el Servicio de Urología; presentó

FIGURA 1. Resonancia magnética de pelvis, caso 1



Resonancia magnética de pelvis sin contraste en T2. Corte axial. La flecha amarilla señala el útero didelfo. La flecha roja señala una imagen líquida localizada en hemipelvis izquierda en su sector posterior adyacente al trayecto del recto-sigma compatible con endometriosis.

FIGURA 2. Resonancia magnética de abdomen, caso 1



Resonancia magnética de abdomen sin contraste en T2. Corte axial. La flecha amarilla señala la ausencia de riñón derecho.

rápida mejoría clínica por lo que se desestimó la asociación con el síndrome.

La resonancia presentó como hallazgo una imagen líquida loculada pararectal compatible con endometriosis, actualmente en plan quirúrgico.

CASO CLÍNICO 2

Paciente de sexo femenino de 12 años con agenesia renal derecha, en seguimiento por Nefrología con menarca 4 meses previos a la consulta. Se presentó en Guardia Externa por dolor abdominal constante de 36 horas de evolución localizado en hipogastrio. Doloroso a la palpación profunda, sin reacción peritoneal. Se realizó ecografía abdominal en la que se encontró útero bicorne y agenesia renal derecha con imagen sugestiva de hematoocolpos ipsilateral. Se realizó resonancia magnética que confirmó el diagnóstico de hematometrocolpos, el cual fue drenado en quirófano con posterior resección del tabique vaginal (*Figura 3*), y del riñón derecho agenésico (*Figura 4*). La paciente evolucionó favorablemente, sin complicaciones.

DISCUSIÓN

El síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich es una anomalía congénita rara, frecuentemente asintomática, que es tardíamente diagnosticada.

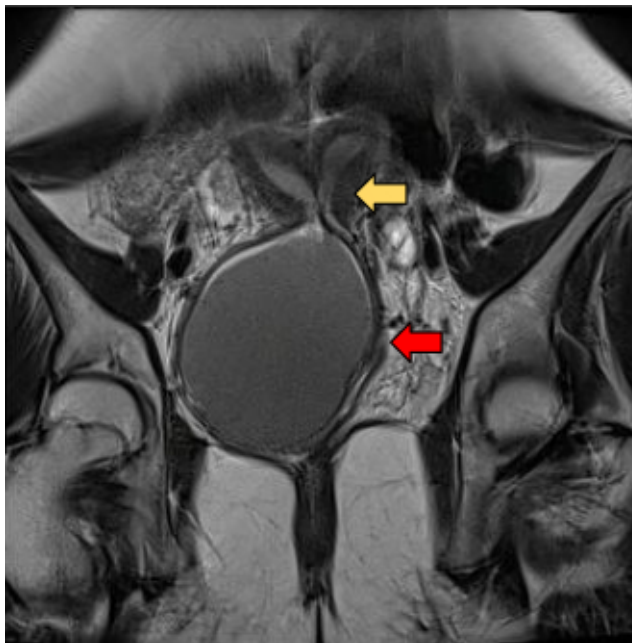
La tríada clásica consiste en útero didelfo, obstrucción en hemivagina y agenesia renal ipsilateral, pero pueden presentarse otras anomalías renales, como anomalías ureterales, riñón pélvico, implantación de uréter ectópico, incluso en vagina.⁵ Estas alteraciones son significativamente más frecuentes del lado derecho, sin que exista una explicación clara de este hallazgo.^{1,3,5,6}

El síntoma principal es un dolor cíclico secundario a la obstrucción vaginal que aparece tras la menarca. La presencia de menstruaciones regulares, ya que la obstrucción vaginal es incompleta, puede retrasar y confundir el diagnóstico. Otras presentaciones posibles son la aparición de una masa abdominal, pélvica o paravaginal secundaria a un hematosalpinx, hematoocolpos o hematometra resultante de la sangre retenida y parcialmente coagulada en la hemivagina obstruida. Algunas pacientes solo manifiestan infertilidad o abortos a repetición.⁶

La obstrucción persistente puede condicionar un sangrado retrógrado hacia la cavidad abdominal ocasionando endometriosis, formación de adherencias pélvicas o infecciones.⁶ Estas complicaciones pueden afectar la calidad de vida de la paciente por la dismenorrea que generan.

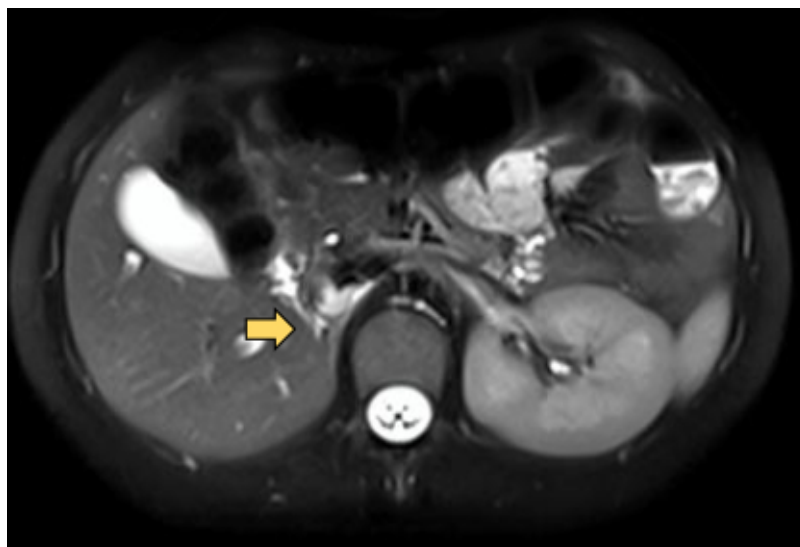
Al ser una patología de resolución quirúrgica, con la sospecha y el diagnóstico temprano es

FIGURA 3. Resonancia magnética de pelvis, caso 2



Resonancia magnética de pelvis con contraste en T2. Corte coronal. La flecha amarilla señala el útero didelfo. La flecha roja señala hematocolpos de la hemivagina del lado derecho.

FIGURA 4. Resonancia magnética de abdomen, caso 2



Resonancia magnética de abdomen con contraste en T2. Corte axial. La flecha amarilla señala la ausencia de riñón derecho.

posible evitar las interrupciones en la vida cotidiana que pueden generar la dismenorrea, la consulta en guardia, la cirugía por hematocolpos y las preocupaciones por la infertilidad en la adultez.

La ecografía es la técnica de elección para la evaluación inicial con una precisión en las

malformaciones uterinas de entre un 90 % y un 92 %; además, es un método económico, rápido y no invasivo.⁶ El hematocolpos se manifiesta ecográficamente como una imagen líquida, heterogénea, con marcado refuerzo acústico posterior, mejor caracterizada con resonancia

magnética, donde la apariencia dependerá del tiempo de sangrado.⁴

La resonancia magnética sigue siendo el método más exacto para el diagnóstico de malformaciones müllerianas, con una precisión y sensibilidad cercana al 100 %, aunque, debido a sus costos y menor accesibilidad, suele iniciarse con evaluación ecográfica.⁶

Si una anomalía uterina es asintomática y se detecta durante el período prepuberal, se indicará a la paciente que regrese posteriormente a la telarca, ya que la presencia de estrógenos puede ayudar a arribar al diagnóstico definitivo. La estimulación estrogénica incrementa el tamaño del útero y permite una mejor evaluación de este. Además, previo a la pubertad, las imágenes pueden ser controvertidas.⁷

Otro período importante para el cribado es al nacimiento, en pacientes con anomalías renales y del tracto urinario. En el período neonatal, la influencia de las hormonas maternas facilita la visualización mediante pruebas de imagen de los genitales internos y sus posibles anomalías, siendo un momento idóneo para su evaluación.⁸

La septotomía vaginal es el tratamiento recomendado. En adolescentes, una medida para posponer la cirugía sería el uso de análogos de la GnRH para mantener la amenorrea especialmente en casos de atresia cervical. La cirugía suele ser conservadora con resección del tabique vaginal de elección para la hemivagina obstruida, la marsupialización de la hemivagina ciega y el drenaje del hematocolpos resultante, con el fin de aliviar los síntomas y garantizar resultados reproductivos exitosos.³

Para concluir, la sospecha y el diagnóstico de malformaciones renales en pacientes femeninas obligan a descartar patología ginecológica asociada, ya que su desarrollo está embriológicamente relacionado.

El síndrome OHVIRA es una anomalía congénita poco frecuente con gran significación clínica y de resolución quirúrgica simple, por lo que es importante conocer esta patología para lograr una detección temprana en niñas y adolescentes, ya que un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento puede llevar a complicaciones futuras. ■

REFERENCIAS

1. Gutiérrez-Montufar OO, Zambrano-Moncayo CP, Otálora-Gallego MC, Meneses-Parra AL, Díaz-Yamal I. Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2021;72(4):407-22.
2. Berni Clebsch RA, Taboada Wagener DW, Benitez Roa Z. Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich. Reporte de tres casos. *Rev Salud Pública Parag*. 2012;2(2):44-8.
3. Monzón Castillo EP, Tejada Martínez G. Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich: Reporte de un caso. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2019;65(2):213-8.
4. Ahualli J, Méndez Uriburu L, Ravera ML, Méndez Uriburu J, Raimondo MA. Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich: a propósito de un caso. *RAR*. 2011;75(3):203-6.
5. Paz-Montañez JJ, Gaitán-Guzmán LF, Acosta-Aragón MA. Síndrome de OHVIRA, a propósito de un caso. *Univ Salud*. 2020;22(3):288-91.
6. Pérez Rodríguez S, Iglesias Román N, Herrero Díaz E, Moreno del Prado JC. Síndrome de OHVIRA: reporte de 3 casos. *Prog Obstet Ginecol*. 2020;63(1):32-5.
7. Michala L, Aslam N, Conway GS, Creighton SM. The clandestine uterus: or how the uterus escapes detection prior to puberty. *BJOG*. 2010;117(2):212-5.
8. Vázquez Gómez JA, Sanz López E, Vigil Vázquez S, Aguado del Hoyo A. Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich de diagnóstico neonatal. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;94(4):263-4.



Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: Two case report

Victoria Fontana^a, Gabriela S. Aboud^a, Liliana Sabbaj^b

ABSTRACT

Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome, also known as obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA), is a rare, congenital Müllerian duct anomaly characterized by the association of septate uterus, obstructed hemivagina, and ipsilateral renal agenesis.

The most common clinical presentation is an abdominal mass secondary to hematocolpos, pain, and dysmenorrhea. It is associated with infertility, endometriosis, and menstrual and obstetric alterations.

The ultrasound is the technique of choice for the initial assessment, while the magnetic resonance imaging remains the most accurate method for diagnosis. The resection of the vaginal septum is the recommended treatment.

Here we describe 2 clinical cases to highlight the importance of an early diagnosis to prevent potential complications in the future.

Keywords: *unilateral renal agenesis; urogenital anomalies; Müllerian duct; anomalies; septate uterus.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10138.eng>

To cite: Fontana V, Aboud GS, Sabbaj L. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: Two case report. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310138.

^a *Clinical Pediatrics*; ^b *Outpatient Clinic; Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.*

Correspondence to Victoria Fontana: fontanav.4@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-27-2023

Accepted: 11-1-2023



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

Müllerian duct anomalies are a broad spectrum of anomalies including uterine and vaginal agenesis or duplication. Their incidence ranges from 0.17% in the general population to 3.5% in infertile women.¹ Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome, also known as obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA), is a rare, congenital Müllerian duct anomaly resulting from an alteration in the development of the Wolffian ducts with consequent failure of Müllerian duct fusion. It is characterized by the association of a septate uterus, obstructed hemivagina, and ipsilateral renal agenesis.² Its prevalence has not been determined; only case reports have been published in the bibliography.¹

It is a multifactorial polygenic condition whose etiology and pathogenesis are unknown and does not present with chromosomal abnormalities. It may be associated with other genital, urological, rectal, cardiac, or skeletal dysplasias.³ The most common clinical presentation is an abdominal mass secondary to hematocolpos, pain, and dysmenorrhea. It is associated with infertility, endometriosis, and menstrual and obstetric alterations.⁴ Reports in pediatrics are scarce, and an early diagnosis prevents short- and long-term complications.

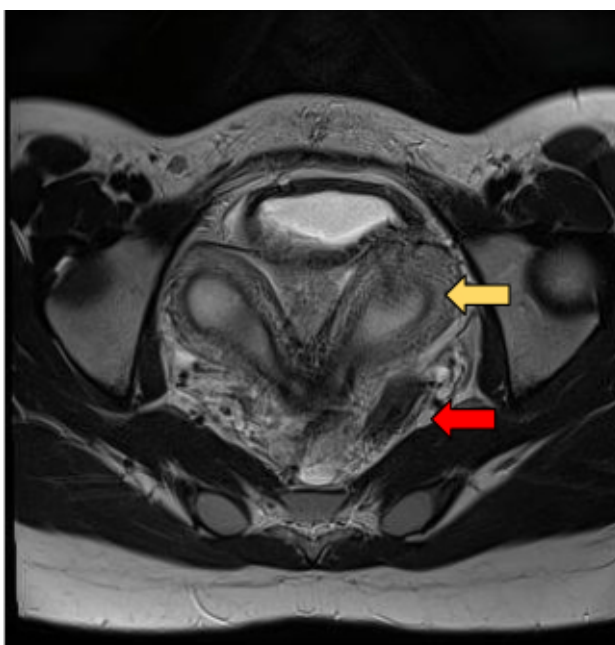
CASE REPORT 1

A 14-year-old female patient with antenatal diagnosis of right renal agenesis, without pediatric follow-up, consulted due to secondary enuresis for the past 3 months, without urinary symptoms. She had the menarche at 12 years of age; at the time of consultation, she had regular cycles and dysmenorrhea.

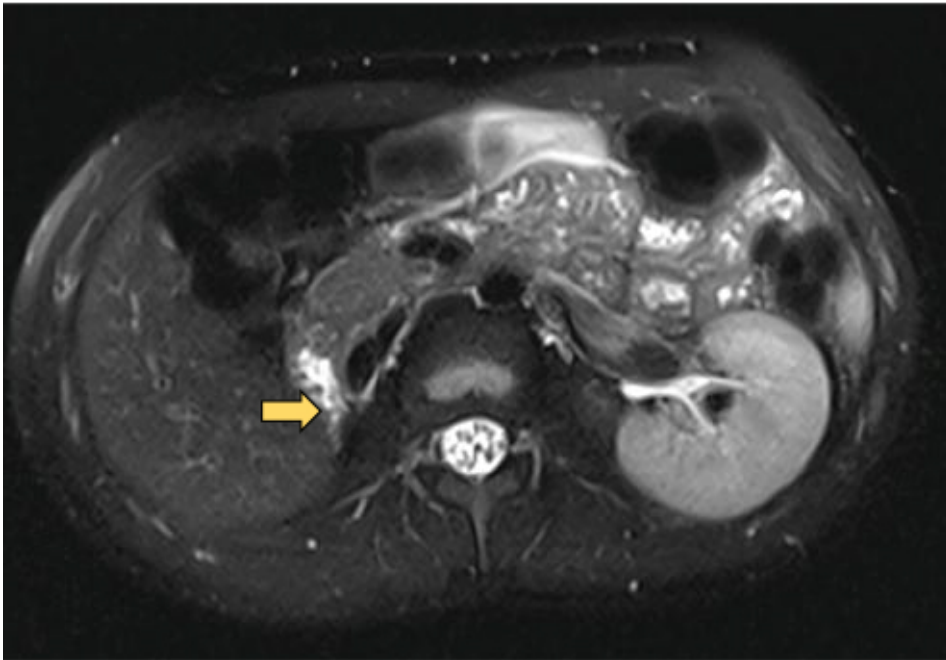
Due to her solitary kidney condition and for the study of urinary incontinence, urinalysis, urine culture, and lab tests with kidney function tests were done; results were within normal limits. An abdominal, renal, and bladder ultrasound showed the absence of right kidney and uterus with a septate appearance. The diagnosis was Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome.

An interdisciplinary follow-up was started by the Departments of Pediatrics, Urology, Nephrology and Gynecology; a magnetic resonance imaging of the abdomen and pelvis was requested for assessment and treatment consideration (*Figures 1 and 2*). The patient received treatment with desmopressin for her urinary incontinence, as indicated by the Department of Urology; she showed a rapid clinical improvement and therefore an association with the syndrome was dismissed.

FIGURE 1. Magnetic resonance imaging of the pelvis, case 1



Magnetic resonance imaging of the pelvis without contrast in T2. Axial section. The yellow arrow points to the septate uterus. The red arrow points to a localized fluid collection in the left, posterior side of the pelvis adjacent to the rectum-sigmoid colon, compatible with endometriosis.

FIGURE 2. Magnetic resonance imaging of the abdomen, case 1

Magnetic resonance imaging of the abdomen without contrast in T2. Axial section. The yellow arrow points to the absent right kidney.

The magnetic resonance imaging showed a pararectal loculated fluid collection compatible with endometriosis; the patient is currently planned for surgery.

CASE REPORT 2

A 12-year-old female patient with right renal agenesis, under follow-up by the Department of Nephrology, who had had the menarche 4 months prior to consultation. She attended the outpatient emergency service due to constant abdominal pain in the hypogastric region for the past 36 hours. Her abdomen was tender with deep palpation, without peritoneal reaction. The abdominal ultrasound showed bicornate uterus and right renal agenesis with an image suggestive of ipsilateral hematocolpos. The magnetic resonance imaging confirmed the diagnosis of hematometrocolpos, which was drained in the operating room with subsequent resection of the vaginal septum (*Figure 3*) and the absence of the right kidney (*Figure 4*). The patient had a favorable course, with no complications.

DISCUSSION

Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome is a rare, often asymptomatic congenital anomaly with late diagnosis. The typical triad consists of septate uterus, obstructed hemivagina, and ipsilateral

renal agenesis, but other renal anomalies may occur, such as ureteral anomalies, pelvic kidney, ectopic ureter implantation, even in the vagina.⁵ These alterations are significantly more frequent on the right side, although there is no clear explanation for this finding.^{1,3,5,6}

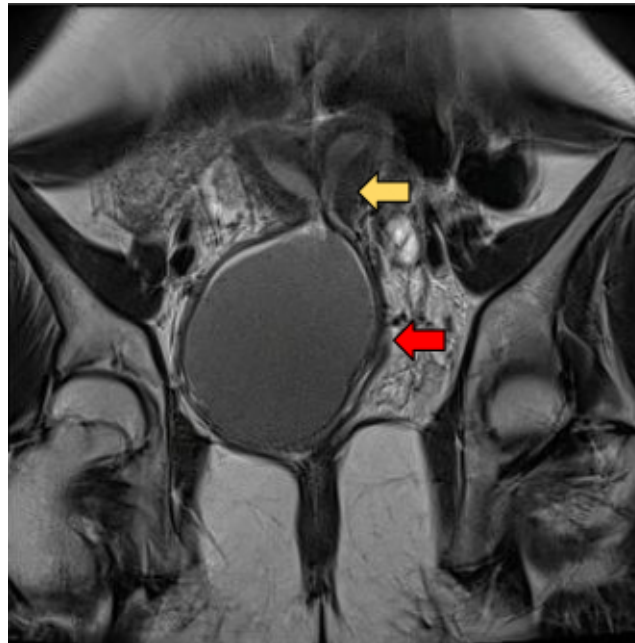
The main symptom is cyclic pain secondary to vaginal obstruction that appears after the menarche. The presence of regular menstrual cycles, as the vaginal obstruction is incomplete, may delay and confuse diagnosis. Other possible presentations are the onset of an abdominal, pelvic, or paravaginal mass secondary to a hematosalpinx, hematocolpos, or hematometra resulting from retained and partially clotted blood in the obstructed hemivagina. Some patients only have infertility or repeated miscarriages.⁶

Persistent obstruction may lead to retrograde bleeding into the abdominal cavity causing endometriosis, pelvic adhesions, or infections.⁶ These complications may affect the patient's quality of life due to the resulting dysmenorrhea.

This condition may be resolved surgically, so an early suspicion and diagnosis make it possible to prevent alterations in daily life that may result from dysmenorrhea, visits to the emergency department, surgery for hematocolpos, and any concern about infertility in adulthood.

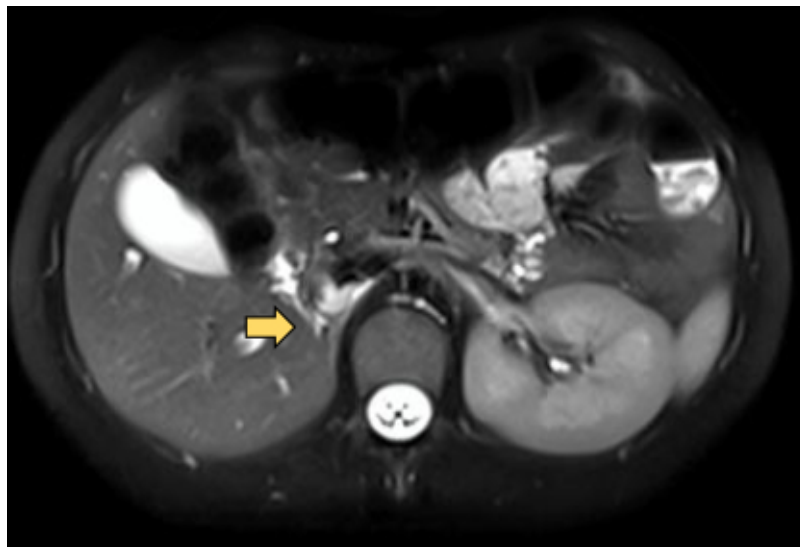
The ultrasound is the technique of

FIGURE 3. Magnetic resonance imaging of the pelvis, case 2



Magnetic resonance imaging of the pelvis with contrast in T2. Coronal section. The yellow arrow points to the septate uterus. The red arrow points to hematocolpos in the right hemivagina.

FIGURE 4. Magnetic resonance imaging of the abdomen, case 2



Magnetic resonance imaging of the abdomen with contrast in T2. Axial section. The yellow arrow points to the absent right kidney.

choice for the initial assessment with a 90-92% accuracy in uterine malformations; moreover, it is an inexpensive, fast, and non-invasive method.⁶ In the ultrasound, a hematocolpos is seen as a heterogeneous fluid collection, with marked posterior acoustic

enhancement, better characterized with a magnetic resonance imaging, where the appearance will depend on the bleeding time.⁴

The magnetic resonance imaging is still the most accurate method for the diagnosis of Müllerian duct malformations, with an accuracy

and sensitivity close to 100%, although, due to its cost and lower accessibility, the initial assessment is usually an ultrasound.⁶

If a uterine abnormality is asymptomatic and detected during the prepubertal period, the patient will be instructed to return after the onset of thelarche, as the presence of estrogens may help to make a definite diagnosis. Estrogen stimulation increases the size of the uterus and allows a better examination of the uterus. In addition, prior to puberty, imaging studies may be controversial.⁷

Another important period for screening is at birth in patients with renal and urinary tract anomalies. In the neonatal period, the influence of maternal hormones facilitates the visualization by imaging studies of the internal genitalia and any potential anomaly, being an ideal moment for their assessment.⁸

The resection of the vaginal septum is the recommended treatment. In adolescents, a measure to postpone surgery would be the use of GnRH analogues to maintain amenorrhea, especially in cases of cervical atresia. Surgery is usually conservative with elective resection of the vaginal septum for the obstructed hemivagina, marsupialization of the blind hemivagina, and drainage of the resulting hematocolpos, in order to relieve symptoms and ensure successful reproductive outcomes.³

To conclude, the suspicion and diagnosis of renal malformations in female patients makes it necessary to rule out associated gynecological

conditions because their development is embryologically related.

OHVIRA is a rare congenital anomaly with great clinical significance and simple surgical resolution, so it is important to be aware of this condition for an early detection in female children and adolescents, since a delay in diagnosis and treatment may lead to future complications. ■

REFERENCES

1. Gutiérrez-Montufar OO, Zambrano-Moncayo CP, Otálora-Gallego MC, Meneses-Parra AL, Díaz-Yamal I. Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2021;72(4):407-22.
2. Berni Clebsch RA, Taboada Wagener DW, Benitez Roa Z. Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich. Reporte de tres casos. *Rev Salud Pública Parag.* 2012;2(2):44-8.
3. Monzón Castillo EP, Tejada Martínez G. Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich: Reporte de un caso. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2019;65(2):213-8.
4. Ahualli J, Méndez Uriburu L, Ravera ML, Méndez Uriburu J, Raimondo MA. Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich: a propósito de un caso. *RAR.* 2011;75(3):203-6.
5. Paz-Montañez JJ, Gaitán-Guzmán LF, Acosta-Aragón MA. Síndrome de OHVIRA, a propósito de un caso. *Univ Salud.* 2020;22(3):288-91.
6. Pérez Rodríguez S, Iglesias Román N, Herrero Díaz E, Moreno del Prado JC. Síndrome de OHVIRA: reporte de 3 casos. *Prog Obstet Ginecol.* 2020;63(1):32-5.
7. Michala L, Aslam N, Conway GS, Creighton SM. The clandestine uterus: or how the uterus escapes detection prior to puberty. *BJOG.* 2010;117(2):212-5.
8. Vázquez Gómez JA, Sanz López E, Vigil Vázquez S, Aguado del Hoyo A. Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich de diagnóstico neonatal. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021;94(4):263-4.



Hiperostosis cortical congénita: una causa infrecuente de llanto inconsolable del lactante. Presentación de caso clínico

Ana Braslavsky^a , María E. López^a

RESUMEN

Se presenta el caso de un lactante de 2 meses que fue llevado a consulta varias veces por llanto problemático, inicialmente interpretado como de causa gastrointestinal. Dado que el síntoma persistía, se sospechó de una fractura debido a su asociación con la movilización de los miembros y la palpación de una tumoración en la cara anterior de la tibia derecha. Las radiografías mostraron compromiso poliostótico diafisario y lesiones compatibles con compromiso cortical de huesos largos. Se realizó el diagnóstico operativo de síndrome de Caffey-De Toni-Silverman y se inició el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, lo que resultó en una remisión sintomática. Posteriormente, se confirmó el diagnóstico mediante la identificación de la variante patogénica *COL1A1* en estado heterocigota. Se trata de una patología rara de la cual se estima una incidencia de 48/100 000 y hay menos de 150 casos descritos al momento.

Palabras clave: hiperostosis cortical congénita; síndrome de Caffey-De Toni-Silverman; COL1A1; dolor; cólico.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10220>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10220.eng>

Cómo citar: Braslavsky A, López ME. Hiperostosis cortical congénita: una causa infrecuente de llanto inconsolable del lactante. Presentación de caso clínico. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310220.

^a Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Ana Braslavsky: anabraslavsky@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-9-2023

Aceptado: 8-11-2023



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

INTRODUCCIÓN

El llanto del lactante en los primeros 2 a 4 meses de vida representa una de las consultas más frecuentes en pediatría, tanto en consultas ambulatorias como en servicios de urgencias. Si bien el problema suele ser benigno y autolimitado en el tiempo, no siempre se trata de una afección trivial.¹

El antes llamado cólico del lactante, actualmente denominado llanto problemático, se define como cualquier episodio de llanto excesivo, difícil de controlar, que motive a los padres a realizar una consulta, dentro de las 2 semanas a los 4 meses de vida.²

Un estudio de cohorte que incluyó un total de 483 lactantes y los siguió prospectivamente hasta los 2 años de vida evidenció que la prevalencia de llanto problemático fue del 19 % a los 2 meses y del 12 % a los 4 meses, y concluyó que la mayoría resuelve dentro de los primeros 2 años de vida.³

Solo en algunos casos (entre el 5 % y el 10 %), ese llanto excesivo está relacionado con enfermedades de causa orgánica, como traumatológicas, hormonales, infecciosas y gastrointestinales.⁴

Se presenta un paciente de 2 meses de vida con llanto problemático de causa orgánica genética rara, con una incidencia de 48/100 000⁵ y menos de 150 casos descritos.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 2 meses de edad, primer hijo de pareja no consanguínea, sin antecedentes perinatólogicos de relevancia, nacido a término por cesárea debido a falta de progresión del trabajo de parto.

A los 20 días de vida, estuvo internado en sala general de Pediatría por presentar un episodio de aproximadamente un minuto de duración de ahogo en contexto de alimentación, asociado a hipertensión con rubicundez generalizada con resolución espontánea. Fue interpretado como evento breve resuelto de causa inexplicable (BRUE) de alto riesgo por tratarse de un lactante menor de 1 mes. Se realizaron exámenes de laboratorio que no evidenciaron hallazgos patológicos. Se descartó enfermedad por reflujo gastroesofágico y fue evaluado por el servicio de Neurología por sospecha de episodio convulsivo, el cual se desestimó por presentar electroencefalograma normal.

Luego de este evento, los padres consultaron de manera ambulatoria en reiteradas

oportunidades por llanto inconsolable. Fue interpretado como cólico de origen gastrointestinal y se modificó el tipo de fórmula de alimentación. Por falta de respuesta, realizaron una nueva consulta con otro profesional. Durante la consulta, al interrogatorio dirigido los padres refirieron que el llanto se agravaba al alzarlo o al cambiarle el pañal o la ropa.

Al examen físico, el paciente se encontraba llorando con facies de dolor que se aliviaban en reposo. Permanecía quieto, con los miembros inferiores en abducción, los miembros superiores en extensión con mínima rotación de la cabeza durante el seguimiento ocular y en decúbito ventral no la giraba ni la levantaba; la motilidad de las manos era normal.

A la palpación se evidenció una tumoración en cara anterior de la tibia derecha, sin signos de inflamación en la piel. No presentó ningún otro hallazgo relevante en el resto del examen físico. En la evaluación antropométrica, presentó crecimiento pondoestatural adecuado para la edad.

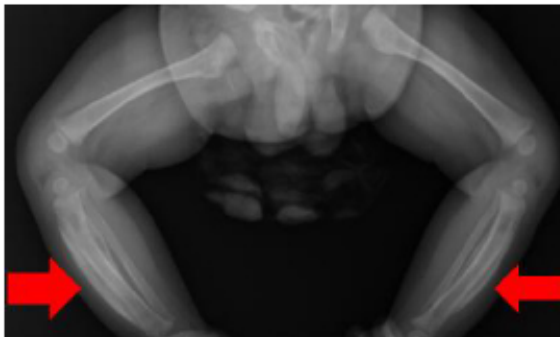
Por sospecha diagnóstica de fractura, a pesar de que los padres negaban la posibilidad de un traumatismo, se solicitaron radiografías. Se evidenció compromiso poliostótico diafisario con lesiones compatibles con compromiso cortical en tibias, húmeros, radios y clavículas (*Figuras 1 y 2*). Se decidió su internación para manejo del dolor y diagnóstico etiológico.

Durante la internación, fue evaluado por los servicios de Traumatología, Endocrinología, Reumatología y Genética. Se realizaron análisis de sangre con fosfatasa alcalina aumentada como único hallazgo positivo. Se descartó sífilis congénita con VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) del paciente y serologías maternas negativas.

Por la clínica y los hallazgos radiológicos, se arribó al diagnóstico presuntivo de síndrome de Caffey-De Toni-Silverman. Recibió antiinflamatorios no esteroideos para el manejo del dolor y terapia ocupacional para rehabilitación motriz. Dada la buena evolución, se otorgó el alta hospitalaria. Posteriormente, se realizó secuenciación del gen *COL1A1*, que resultó positivo para variante patogénica en el exón 41 c.3040C>T(p.Arg1014Cys) en estado heterocigota, lo que confirmó la hipótesis diagnóstica.

Continuó con el mismo tratamiento durante 5 meses descendiendo la dosis progresivamente. La tumoración de la tibia derecha persistió

FIGURA 1. Radiografía de miembros inferiores



Hiperostosis cortical en ambas tibias.

FIGURA 2. Radiografía de miembro superior izquierdo



Hiperostosis cortical en húmero y radio izquierdos.

palpable pero indolora, sin implicancias en el desarrollo neuromadurativo. Continuó con progresión pondoestatural acorde a edad y evolución favorable.

Posteriormente, se estudió a la madre y se detectó la misma variante patogénica. En la actualidad desconoce si presentó síntomas durante la primera infancia y al momento se encuentra asintomática.

DISCUSIÓN

El síndrome de Caffey-De Toni-Silverman, también llamado hiperostosis cortical infantil, es una entidad poco frecuente asociada al llanto problemático del lactante. Se estima una incidencia de 48/100 000;⁵ hay al momento menos de 150 casos descritos desde su reconocimiento.⁶ Sin embargo, dado que su resolución ocurre de manera espontánea en la primera infancia, es probable que esté subdiagnosticada.⁷

Se debe a una mutación causada por la sustitución de arginina a cisteína dentro del

dominio helicoidal de la cadena $\alpha 1$ del colágeno tipo I en el cromosoma 17q2, que es el formador de fibrillas y se encuentra en la mayoría de los tejidos conectivos; es abundante en huesos, córneas, dermis y tendones.⁷ Se produce una neoformación subperióstica masiva que involucra la diáfisis de los huesos largos, como también las costillas, escápulas, mandíbula y clavículas.⁸

Aunque la fisiopatología subyacente de la hiperostosis cortical se desconoce, se sugiere que podría ser desencadenada por la producción endógena de prostaglandinas. Un estudio examinó a pacientes con este síndrome y reveló niveles elevados de prostaglandina E1.⁹ Además, varios estudios en neonatos con cardiopatías cianosas antes del nacimiento, quienes recibieron profilaxis de cierre mediante prostaglandinas E1 y E2, indicaron que la mayoría de los pacientes desarrollaron hiperostosis cortical.¹⁰⁻¹² Es relevante destacar que muchos de estos informes subrayan que la hiperostosis cortical tiende a regresar tras la suspensión del

tratamiento con prostaglandinas.

La hiperostosis cortical infantil se caracteriza clínicamente por presentar irritabilidad, fiebre, edema de los tejidos blandos y engrosamiento del hueso cortical subyacente. Presenta hallazgos radiológicos de hiperostosis cortical subperióstica en las diáfisis de los huesos con preservación de las epífisis. En el laboratorio, se evidencia aumento de la proteína C reactiva, eritrosedimentación, fosfatasa alcalina e inmunoglobulinas, que sugieren una enfermedad inflamatoria.⁷

La confirmación se realiza mediante estudios genéticos que evidencien la mutación y su herencia es de tipo autosómico dominante con penetrancia incompleta.⁸

Son diversas las causas que debemos pensar en un lactante con llanto problemático; solamente un 5 % a un 10 % tienen origen orgánico. Dada la alta prevalencia del maltrato infantil, ante un lactante con llanto inconsolable que empeora a la movilización, es mandatorio descartar al examen físico fracturas o lesiones óseas como el origen de su dolor. Al encontrar indicios de estas, se deben solicitar estudios de imágenes para evaluar fracturas, tanto actuales como previas. En reportes de casos, se encontró que el llanto inconsolable en lactantes podría provocar el maltrato por parte de sus cuidadores.^{13,14}

Otros diagnósticos diferenciales para tener en cuenta son la hipervitaminosis tipo A, que se caracteriza por dolor óseo e inflamación y el hallazgo de múltiples fracturas; la osteomielitis, que presenta fiebre y alteración de marcadores inflamatorios junto con alteraciones radiológicas no compatibles con las halladas en este paciente;⁸ la sífilis congénita, muy poco probable con una serología materna negativa; y tumores óseos que frecuentemente son únicos.

La patología que se presenta es generalmente autolimitada, con resolución espontánea dentro de los 6 meses a 1 año de vida, aunque a veces puede presentarse con remisiones y recaídas ya sea en el mismo sitio o en uno diferente hasta los 2 años de vida.¹⁵ No predispone a ningún tipo de anomalías óseas a largo plazo, por lo que requiere solamente un tratamiento sintomático, como los antiinflamatorios no esteroideos.

La importancia de este caso radica en considerar las causas infrecuentes de un motivo de consulta frecuente, como es el llanto inconsolable en un lactante. Ante el hallazgo

de una tumoración ósea en un paciente con poca probabilidad de maltrato físico, se deben considerar patologías benignas, autolimitadas aunque poco frecuentes, como el síndrome de Caffey-De Toni-Silverman, para no realizar procedimientos invasivos diagnósticos innecesarios. El diagnóstico precoz permite instaurar un tratamiento adecuado y mejorar la calidad de vida del paciente y su familia. ■

Agradecimientos

A Guillermo Alonso, Lucía Perez, Marcela Paz y Romina Armando, del Departamento de Pediatría del Hospital Italiano de Buenos Aires.

REFERENCIAS

1. Barr RG, Paterson JA, MacMartin LM, Lehtonen L, Young SN. Prolonged and unsoothable crying bouts in infants with and without colic. *J Dev Behav Pediatr.* 2005;26(1):14-23.
2. Kenny P. Llanto excesivo en los primeros meses de vida. Revisión. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(4):368-74.
3. Wake M, Morton-Allen E, Poulakis Z, Hiscock H, et al. Prevalence, stability, and outcomes of cry-fuss and sleep problems in the first 2 years of life: prospective community-based study. *Pediatrics.* 2006;117(3):836-42.
4. Miller AR, Barr RG. Infantile colic. Is it a gut issue? *Pediatr Clin North Am.* 1991;38(6):1407-23.
5. Ludman A, Bravo M, Mogueillansky S. Descripción del caso presentado en el número anterior: Hiperostosis cortical infantil. Enfermedad de Caffey. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(4):360-2.
6. Nayak C, Prasanna Samal B. Infantile cortical hyperostosis, masquerading as osteomyelitis: a case report with three year follow up and review of the literature. *Int J Contemp Pediatr.* 2015;2(3):249-53.
7. Guerin A, Dupuis L, Mendoza-Londono R. Caffey Disease: In Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM (eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 2019.
8. Glorieux FH. Caffey disease: an unlikely collagenopathy. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1142-4.
9. Heyman E, Laver J, Beer S. Prostaglandin synthetase inhibitor in Caffey disease. *J Pediatr.* 1982;101(2):314.
10. Fernandez M, Gebara E. Hiperostosis cortical neonatal. Un efecto colateral de la administración prolongada de prostaglandinas E1. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109(2):154-9.
11. Toledano-Revenga J, Camuña Correa JI, García Fernández L, de la Mata Navazo S. Hiperostosis cortical secundaria a tratamiento crónico con prostaglandinas. *An Pediatr.* 2023;99(1):69-70.
12. Ng RL, Koay HS, Jamil MT. Cortical hyperostosis, rare adverse effect of prostaglandin. *Med J Malaysia.* 2020;75(6):748-9.
13. UNICEF. A League Table of Child Maltreatment Deaths in Rich Nations. *Innocenti Report Card.* 2003;5.
14. Reijneveld SA, van der Wal MF, Brugman E, Sing RAH, Verloove-Vanhorick SP. Infant crying and abuse. *Lancet.* 2004;364(9442):1340-2.
15. Kuty N, Thomas D, George L, John TB. Caffey disease or infantile cortical hyperostosis: a case report. *Oman Med J.* 2010;25(2):134-6.



Congenital cortical hyperostosis: a rare cause of inconsolable crying in a baby. Clinical case report

Ana Braslavsky^a , María E. López^a 

ABSTRACT

Here we describe the case of a 2-month-old infant who consulted several times due to excessive crying, initially interpreted as having a gastrointestinal cause. Since the symptom persisted, a fracture was suspected due to its association with mobilization of the limbs and palpation of a mass on the anterior aspect of the right tibia. X-rays showed diaphyseal polyostotic involvement and lesions compatible with cortical involvement of long bones. Caffey-De Toni-Silverman syndrome was diagnosed and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs was initiated, resulting in symptom remission. Subsequently, the diagnosis was confirmed by the identification of the pathogenic heterozygous variant *COL1A1*. This is a rare condition with an estimated incidence of 48/100 000 individuals, and less than 150 cases have been described to date.

Keywords: congenital cortical hyperostosis; Caffey-De Toni-Silverman; COL1A1; pain; colic.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10220.eng>

To cite: Braslavsky A, López ME. Congenital cortical hyperostosis: a rare cause of inconsolable crying in a baby. Clinical case report. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310220.

^a Department of Pediatrics, Hospital Italiano de Buenos Aires, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Ana Braslavsky: anabraslavsky@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 9-12-2023

Accepted: 11-8-2023



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

INTRODUCTION

Infant crying in the first 2 to 4 months of life is one of the most frequent consultations in pediatrics, both in outpatient visits and emergency departments. Although this is usually a benign and self-limited problem, it is not always a trivial condition.¹

Formerly called infantile colic, now called excessive crying, is defined as any episode of excessive crying that is difficult to control and motivates parents to make a consultation in a baby who is 2 weeks to 4 months of life.²

A cohort study that included a total of 483 infants and followed them prospectively until 2 years of age showed that the prevalence of excessive crying was 19% at 2 months and 12% at 4 months and concluded that most episodes resolve within the first 2 years of life.³

Only in some cases (between 5% and 10%), such excessive crying is related to organic diseases, such as orthopedic, hormonal, infectious, and gastrointestinal conditions.⁴

Here we describe the case of a 2-month-old patient with excessive crying of rare genetic organic cause, with an incidence of 48/100 000 individuals⁵ and less than 150 cases described to date.⁶

CASE REPORT

This was a male, 2-month-old baby, the first child of a non-consanguineous couple, with no relevant perinatal history, born at term by C-section due to lack of labor progression.

At 20 days of age, he was admitted to the general pediatric ward for an episode of choking during approximately 1 minute in the context of feeding, associated with hypertonia and generalized florid complexion of spontaneous resolution. The event was interpreted as a high-risk, brief, resolved, unexplained event (BRUE) because it occurred in an infant less than 1 month old. The lab tests did not show any pathological finding. Gastroesophageal reflux disease was ruled out and he was assessed by the Department of Neurology due to a suspected seizure episode, which was ruled out because he had a normal electroencephalogram.

After this event, his parents made several outpatient consultations due to his inconsolable crying. His crying was interpreted as colic of gastrointestinal origin, and the type of feeding formula was changed. Due to the lack of response, a new healthcare provider was consulted. During the consultation, upon questioning, the parents

reported that the crying worsened when picking him up or changing his diaper or clothes.

On physical examination, the patient was crying with painful facies that were relieved by rest. He remained still, with lower limb abduction, upper limb extension, and minimal head rotation during eye tracking, and he did not rotate or lift his head while in the ventral decubitus position; his hand movements were normal.

On palpation, a mass was noted on the anterior aspect of the right tibia, with no signs of inflammation in the skin. The rest of the physical exam was unremarkable. In the anthropometric assessment, his height and weight were observed to be adequate for his age.

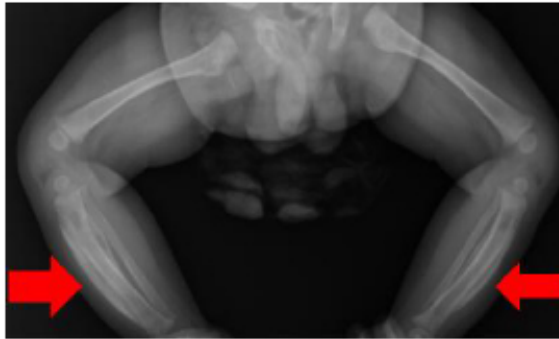
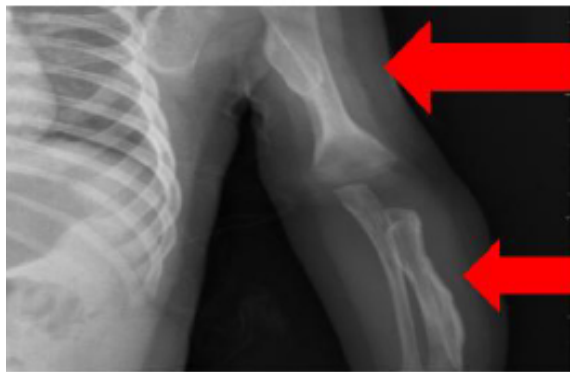
A fracture was suspected, even though his parents denied the possibility of trauma, so X-rays were requested. These showed evidence of diaphyseal polyostotic involvement with lesions compatible with cortical involvement in the tibiae, humeri, radii, and clavicles (*Figures 1 and 2*). It was decided to hospitalize him for pain management and etiological diagnosis.

During hospitalization, he was assessed by the Departments of Orthopedics, Endocrinology, Rheumatology, and Genetics. The blood tests showed increased alkaline phosphatase levels, and this was the only positive finding. Congenital syphilis was ruled out based on the patient's venereal disease research laboratory (VDRL) and the mother's negative serology.

Based on the clinical and radiological findings, Caffey-De Toni-Silverman syndrome was diagnosed presumptively. The patient received nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain management and occupational therapy for motor rehabilitation. Given his good course, he was discharged from the hospital. Subsequently, the sequencing of the *COL1A1* gene was positive for a pathogenic heterozygous variant in exon 41 c.3040C>T(p.Arg1014Cys), which confirmed the diagnostic hypothesis.

He continued with the same treatment for 5 months, with progressive dose reductions. The mass in the right tibia remained palpable, but painless, with no implications in the neurological development. The patient continued with a favorable course and a height and weight progression according to his age.

Subsequently, the mother was tested, and the same pathogenic variant was detected. At present, she has no symptoms and it is unknown whether she had any symptoms during her early childhood.

FIGURE 1. X-ray of lower limbs*Cortical hyperostosis in both tibiae.***FIGURE 2. X-ray of upper left limb***Cortical hyperostosis in left humerus and radius.*

DISCUSSION

Caffey-De Toni-Silverman syndrome, also called infantile cortical hyperostosis, is a rare condition associated with excessive infant crying. It is estimated to have an incidence of 48/100 000 individuals;⁵ to date, less than 150 cases have been described since its discovery.⁶ However, given that it resolves spontaneously in early childhood, it is probably underdiagnosed.⁷

It is caused by a mutation resulting from the substitution of arginine to cysteine within the helical domain of the $\alpha 1$ chain of type I collagen on chromosome 17q2, which is the fibril former and is found in most connective tissues; it is abundant in bones, corneas, dermis, and tendons.⁷ A massive subperiosteal neoformation occurs affecting the diaphysis of long bones, as well as the ribs, shoulder blades, lower jaw, and clavicles.⁸

Although the underlying pathophysiology of cortical hyperostosis is unknown, it has been suggested that it may be triggered by endogenous

prostaglandin production. A study examined patients with this syndrome and revealed elevated prostaglandin E1 levels.⁹ In addition, several studies in newborn infants with ductal-dependent cyanotic heart disease who received prophylaxis to prevent duct closure with prostaglandins E1 and E2 indicated that most patients developed cortical hyperostosis.^{10–12} It is worth noting that many of these reports emphasize that cortical hyperostosis tends to return after discontinuation of prostaglandin therapy.

The clinical characteristics of infantile cortical hyperostosis are irritability, fever, soft tissue edema, and thickening of the underlying cortical bone. The radiological findings include hyperostosis in the diaphyses of the bones with preservation of the epiphyses. Lab tests show evidence of increased C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, alkaline phosphatase, and immunoglobulins, suggesting an inflammatory disease.⁷

The diagnosis is confirmed by genetic

studies that evidence the mutation, which has an autosomal dominant inheritance pattern with incomplete penetrance.⁸

Several causes may be considered in an infant with excessive crying; only 5% to 10% have an organic cause. Given the high prevalence of child abuse, in the presence of an infant with inconsolable crying that worsens with mobilization, it is mandatory to rule out fractures or bone lesions as the origin of the pain during the physical examination. If these signs are observed, imaging studies should be requested to assess both current and previous fractures. Case reports have found that inconsolable crying in infants may provoke abuse by their caregivers.^{13,14}

Other differential diagnoses to consider include hypervitaminosis A, which is characterized by bone pain and inflammation and the finding of multiple fractures; osteomyelitis, which presents with fever and alteration of inflammatory markers together with radiological alterations not compatible with those found in this patient;⁸ congenital syphilis, which was very unlikely due to negative maternal serology; and bone tumors that are frequently unique.

The condition described here is generally self-limited, with spontaneous resolution within 6 months to 1 year of life, although remission and relapse may sometimes occur, either at the same or a different site up to 2 years of life.¹⁵ It does not predispose to any long-term bone abnormality, so it only requires symptomatic treatment, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

The importance of this case lies in considering the infrequent causes of a common reason for consultation, such as inconsolable infant crying. When a bone mass is found in a patient with a low probability of physical abuse, benign, self-limited—although rare—pathologies, such as Caffey-De Toni-Silverman syndrome, should be taken into consideration to prevent unnecessary invasive diagnostic procedures. An early diagnosis makes it possible to start an adequate treatment and improve the quality of life of the patient and their family. ■

Acknowledgments

We would like to thank Guillermo Alonso, Lucía Pérez, Marcela Paz, and Romina Armando from the Department of Pediatrics of Hospital Italiano de Buenos Aires.

REFERENCES

1. Barr RG, Paterson JA, MacMartin LM, Lehtonen L, Young SN. Prolonged and unsoothable crying bouts in infants with and without colic. *J Dev Behav Pediatr.* 2005;26(1):14-23.
2. Kenny P. Llanto excesivo en los primeros meses de vida. Revisión. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(4):368-74.
3. Wake M, Morton-Allen E, Poulakis Z, Hiscock H, et al. Prevalence, stability, and outcomes of cry-fuss and sleep problems in the first 2 years of life: prospective community-based study. *Pediatrics.* 2006;117(3):836-42.
4. Miller AR, Barr RG. Infantile colic. Is it a gut issue? *Pediatr Clin North Am.* 1991;38(6):1407-23.
5. Ludman A, Bravo M, Mogueillansky S. Descripción del caso presentado en el número anterior: Hiperostosis cortical infantil. Enfermedad de Caffey. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(4):360-2.
6. Nayak C, Prasanna Samal B. Infantile cortical hyperostosis, masquerading as osteomyelitis: a case report with three year follow up and review of the literature. *Int J Contemp Pediatr.* 2015;2(3):249-53.
7. Guerin A, Dupuis L, Mendoza-Londono R. Caffey Disease: In Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM (eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 2019.
8. Glorieux FH. Caffey disease: an unlikely collagenopathy. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1142-4.
9. Heyman E, Laver J, Beer S. Prostaglandin synthetase inhibitor in Caffey disease. *J Pediatr.* 1982;101(2):314.
10. Fernandez M, Gebara E. Hiperostosis cortical neonatal. Un efecto colateral de la administración prolongada de prostaglandinas E1. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109(2):154-9.
11. Toledano-Revenge J, Camuña Correa JI, García Fernández L, de la Mata Navazo S. Hiperostosis cortical secundaria a tratamiento crónico con prostaglandinas. *An Pediatr.* 2023;99(1):69-70.
12. Ng RL, Koay HS, Jamil MT. Cortical hyperostosis, rare adverse effect of prostaglandin. *Med J Malaysia.* 2020;75(6):748-9.
13. UNICEF. A League Table of Child Maltreatment Deaths in Rich Nations. *Innocenti Report Card.* 2003;5.
14. Reijneveld SA, van der Wal MF, Brugman E, Sing RAH, Verloove-Vanhorick SP. Infant crying and abuse. *Lancet.* 2004;364(9442):1340-2.
15. Kuty N, Thomas D, George L, John TB. Caffey disease or infantile cortical hyperostosis: a case report. *Oman Med J.* 2010;25(2):134-6.

Púrpura fulminante postinfecciosa: a propósito de un caso

Romina F. Pombar^a , Romina L. Tellería^a , Belén Bianco^b , María del V. Centeno^c ,
Andrea B. Cervini^a 

RESUMEN

La púrpura fulminante adquirida postinfecciosa es una entidad aguda y grave, poco frecuente, caracterizada por necrosis cutánea asociada a coagulopatía intravascular diseminada (CID), en ausencia de infección activa o alteraciones previas de la coagulación. Afecta fundamentalmente a la población pediátrica y, en el 90 % de los casos, está precedida por un proceso infeccioso. El mecanismo fisiopatológico es un déficit transitorio de proteína S mediado por autoanticuerpos que favorece un estado de hipercoagulabilidad. Se presenta el caso de un varón de 8 años previamente sano, con lesiones cutáneas purpúricas características de púrpura fulminante asociada a CID en ausencia de sepsis. Se constató deficiencia plasmática transitoria de proteína S. Requirió tratamiento sustitutivo con plasma fresco congelado y anticoagulación; la evolución fue favorable. La actividad de la proteína S permaneció disminuida durante 2 meses.

Palabras clave: deficiencia de proteína S; púrpura fulminante; coagulación intravascular diseminada.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10137>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10137.eng>

Cómo citar: Pombar RF, Tellería RL, Bianco B, Centeno MV, Cervini AB. Púrpura fulminante postinfecciosa: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310137.

^a Servicio de Dermatología; ^b Servicio de Hematología; ^c Servicio de Anatomía Patológica; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Romina F. Pombar: drarominapombar@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 26-6-2023

Aceptado: 9-11-2023



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

INTRODUCCIÓN

La púrpura fulminante (PF) es un desorden rápidamente progresivo en el cual se produce trombosis de la microcirculación e infartos hemorrágicos de la piel asociado a coagulación intravascular diseminada (CID).¹

La púrpura fulminante postinfecciosa afecta fundamentalmente a niños, está asociada a disminución transitoria autoinmune de proteína S o proteína C y, en la mayoría de los casos, aparece durante la fase de convalecencia de una infección; las más frecuentes son la varicela (30 %) y la infección estreptocócica (20 %).²⁻⁵

Se caracteriza por la aparición repentina de máculas eritematovioláceas que progresan rápidamente con formación de ampollas de contenido hemorrágico y áreas de necrosis cutánea central, simétricas, predominantemente en extremidades inferiores, en ausencia de signos clínicos de sepsis. El diagnóstico es clínico y se confirma con un estudio de hemostasia con parámetros de CID y con la detección de niveles plasmáticos disminuidos de proteína S en forma transitoria.^{1,2} El pronóstico es variable en función de la extensión y la evolución de las lesiones cutáneas, y del desarrollo de fenómenos tromboembólicos sistémicos.^{2,3}

CASO CLÍNICO

Paciente de 8 años de edad, de sexo masculino, sin antecedentes patológicos personales ni familiares de relevancia, que

consultó por presentar lesiones purpúricas en miembros inferiores de una semana de evolución, con progresión en las últimas 72 horas, con edema e intenso dolor asociados. Como único antecedente, había presentado odinofagia 10 días previos al inicio del cuadro.

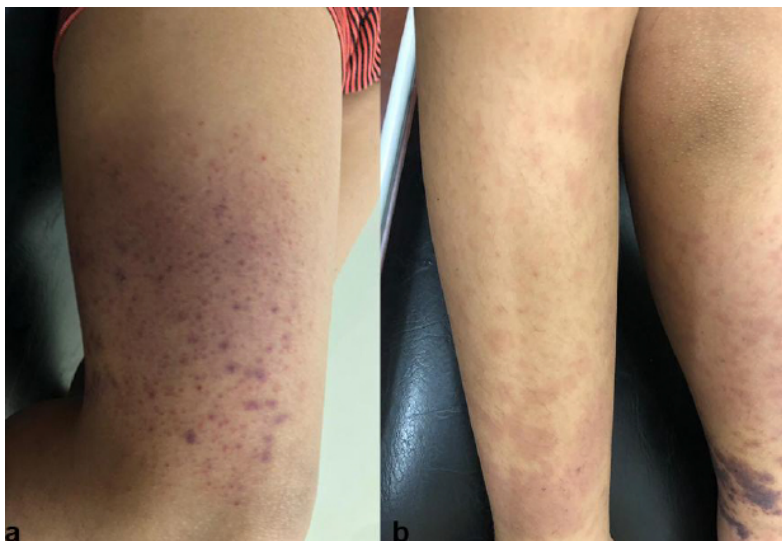
Al ingreso, se encontraba afebril y en buen estado general. Presentaba máculas y placas purpúricas de límites difusos en cara anterior y posterior de ambos miembros inferiores (*Figura 1*), con múltiples ampollas tensas de contenido hemorrágico de aspecto estrellado sobre la placa de pierna izquierda (*Figura 2*). Con diagnóstico presuntivo de púrpura fulminante vs. púrpura de Schonlein Henoch ampollar, se decidió su internación para estudio y tratamiento.

Se realizaron estudios de laboratorio, cultivos y biopsia de piel para microscopía óptica, inmunofluorescencia directa (IFD) y cultivo.

El estudio de hemostasia inicial mostró parámetros compatibles con CID: trombocitopenia ($130 \times 10^9/L$), prolongación del tiempo de protrombina (TP <10 %) y tiempo parcial de tromboplastina (TTPA >240 seg), hipofibrinogenemia grave (FI 25 mg/dL), factor V disminuido (23 %) y aumento de dímero D (25,6 ug/L). El recuento y fórmula leucocitaria fueron normales, al igual que el hepatograma y la función renal.

Al segundo día del ingreso, se obtuvo el resultado de la muestra basal de una deficiencia grave de proteína S (actividad del 5 %;

FIGURA 1. Lesiones cutáneas en miembros inferiores



A y B: Máculas y placas eritematovioláceas, que se ubican de forma simétrica en ambos miembros inferiores, con afectación de zonas extensas, que dejan áreas de piel sana.

FIGURA 2. Ampollas de contenido hemorrágico en miembro inferior izquierdo



A y B. Máculas y placas eritematovioláceas, algunas de aspecto estrellado, y ampollas de contenido hemorrágico, con afectación de zonas extensas en muslos y pantorrillas, que dejan espacios de piel sana.

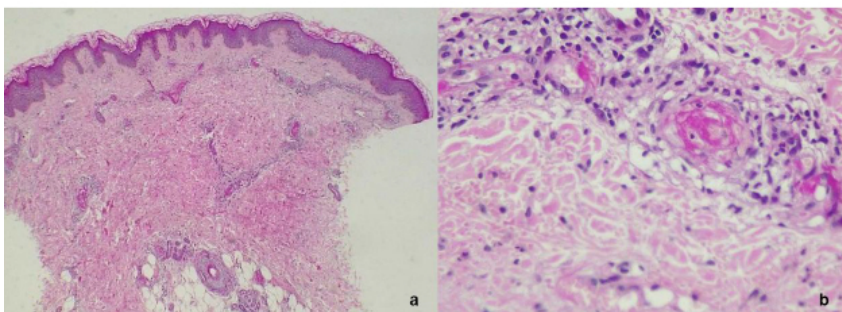
mediana de valor de referencia para la edad: 78 % [rango entre el 41 % y el 114 %]) con anticuerpos positivos IgG e IgM anti proteína S y determinación de proteína C y antitrombina (AT) dentro de los valores de referencia para la edad.

La serología para VIH y los cultivos de ingreso (sangre, orina y nasofaringe) fueron negativos, al igual que el cultivo de piel para gérmenes comunes y hongos. Se realizó una ecografía Doppler de miembros inferiores y se descartó

la presencia de trombosis arterial o venosa. Por antecedente de odinofagia previa al inicio del cuadro clínico, se solicitó determinación de anticuerpo antiestreptolisina O (ASTO), el cual se encontraba elevado (493 UI/mL).

El estudio histopatológico de la biopsia de piel evidenció una vasculitis leucocitoclástica con presencia de numerosos trombos fibrinoides (Figura 3), con una IFD negativa para IgA, IgM, IgG y complemento, y positiva para fibrinógeno.

FIGURA 3. Histopatología



A: HE, 4X. Epidermis de espesor conservado. En dermis, presencia de pequeños vasos con infiltrado inflamatorio en la periferia y necrosis fibrinoide de la pared.

B: HE, 40X. Necrosis fibrinoide, con infiltrado inflamatorio en la pared del vaso, trombo luminal y extravasación hemática.

Durante la primera semana, las lesiones evolucionaron con progresión de las ampollas hemorrágicas y necrosis cutánea (*Figura 4*) por lo que se realizó escarectomía, desbridamiento de lesiones necróticas, terapia de cierre asistido por vacío (VAC) y luego injerto de piel en dicha zona.

Se enviaron nuevas muestras para estudio histopatológico, donde se observó ausencia de la capa epidérmica, trombos en el interior de los pequeños vasos en dermis papilar, infiltrado inflamatorio perivascular, necrosis fibrinoide y extravasación hemática. Todos hallazgos característicos de PF.

De este modo, por las manifestaciones clínicas y evolución del paciente, sumadas a los hallazgos histopatológicos y estudios complementarios, se llegó al diagnóstico de PF asociado a un déficit autoinmune de proteína S con anticuerpos anti proteína S positivos, secundario a una infección previa por estreptococo.

Durante su internación, el paciente recibió tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona (durante 6 días), clindamicina y vancomicina (durante 14 días) intravenoso, transfusión de plaquetas y plasma fresco congelado, con mejoría de los parámetros de laboratorio, por lo que, al segundo día de internación, inició terapia anticoagulante con heparina sódica durante 72 horas; pasó luego a enoxaparina. El tiempo total de internación fue 24 días. Se estudió a los padres y se descartó déficit hereditario de la proteína S. Durante el seguimiento ambulatorio, permaneció anticoagulado con acenocumarol durante 4 meses, con determinaciones de proteína S dentro de valores normales para la

edad a los 2 meses desde el inicio del cuadro clínico.

DISCUSIÓN

La PF es una emergencia hematológica caracterizada por púrpura y necrosis rápidamente progresiva de áreas extensas de la piel, asociada a CID.^{1,3-6} La prevalencia en niños es del 0,05 % al 0,16 %.⁶ Se manifiesta en tres situaciones clínicas: en recién nacidos con déficit congénito (homocigota o doble heterocigota) de proteínas C o S (PF neonatal); en el contexto de una infección aguda grave, característicamente meningococemia fulminante, aunque también se ha descrito en sepsis por *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y gramnegativos (PF adquirida infecciosa); y, en ausencia de infección aguda, asociada a un déficit transitorio autoinmune de proteína S (PF adquirida postinfecciosa). En la mayoría de los casos, el tipo postinfeccioso aparece durante la fase de convalecencia, usualmente 7 a 10 días posteriores a una infección,²⁻⁷ como fue el caso de este paciente. Se postula que se produciría por una reactividad cruzada entre el agente infeccioso y la proteína S a través de un mimetismo molecular.⁸

Esta entidad se manifiesta clínicamente como máculas eritematovioláceas, bien delimitadas, que progresan rápidamente con el desarrollo de áreas de necrosis cutánea central, de bordes estrellados y rodeados por un halo eritematoso.^{1,3} En su evolución, pueden aparecer ampollas hemorrágicas tensas, que pueden comprometer extensas áreas de la piel. Suele afectar de forma

FIGURA 4. Ampollas hemorrágicas y necrosis cutánea



Ampollas hemorrágicas tensas con área necrótica central, rodeada por máculas y algunas placas purpúricas.

simétrica a glúteos, muslos y pantorrillas.^{2,4-9}

Las lesiones cutáneas aparecen en forma repentina y progresan con rapidez, pero en ausencia de signos clínicos de sepsis, a diferencia de la púrpura de causa infecciosa. Se acompaña de un estado de hipercoagulabilidad secundario a un déficit transitorio de proteína S y/o C.^{2,9}

La rápida progresión clínica se correlaciona con los hallazgos histológicos; se observa trombosis venosa extensa de la dermis con infarto hemorrágico de los tejidos adyacentes, presencia de microtrombos que causan dilatación capilar y congestión con glóbulos rojos en los estadios tempranos de la PF.^{1,3} En estadios más avanzados, se observa necrosis fibrinoide con extravasación de glóbulos rojos en la dermis y fenómenos de vasculitis leucocitoclástica.

El diagnóstico se realiza con las manifestaciones clínicas compatibles asociado a CID y la detección de niveles plasmáticos bajos de proteína S.^{2,8} La disminución de la proteína S es transitoria y su tiempo de recuperación a un nivel normal para la edad dependerá del descenso gradual de los autoanticuerpos; por lo general, se requieren 1 a 3 meses.²

En el caso de nuestro paciente, por las lesiones cutáneas que presentaba, se planteó como diagnóstico diferencial inicial la púrpura de Schonlein Henoch ampollar por la presencia de púrpura palpable y ampollas; sin embargo, no cursa con necrosis cutánea y la progresión del cuadro clínico suele ser más lenta.

El pronóstico es variable en función de la extensión y la evolución de las lesiones cutáneas, y del desarrollo de fenómenos tromboembólicos sistémicos.^{2,3}

El tratamiento durante la fase aguda tiene por objetivo controlar la CID y evitar la progresión de la trombosis. Para ello se sugiere soporte transfusional de acuerdo al laboratorio y las manifestaciones de sangrado del paciente. Cuando las condiciones clínicas y de laboratorio lo permitan, se deberá iniciar terapia anticoagulante con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular.^{1,2,6,7} La terapia antitrombótica disminuye el riesgo de progresión de lesiones ya existentes o aparición de nuevas manifestaciones.⁷ En caso de progresión bajo tratamiento anticoagulante, podría considerarse recambio plasmático.^{7,8}

La necrosis cutánea extensa puede comprometer tejidos en profundidad con requerimiento de desbridamiento quirúrgico, fasciotomías o amputación.^{1,10} Por este motivo, es

fundamental el seguimiento multidisciplinario del paciente que incluya equipos de cirugía plástica y traumatología para un tratamiento precoz y una rehabilitación rápida.

El riesgo de aparición de nuevas complicaciones trombóticas está asociado a la persistencia de la disminución de la proteína S por lo que se sugiere mantener la terapia anticoagulante hasta su normalización.¹¹

Como conclusión, resaltamos la importancia de sospechar el diagnóstico de púrpura fulminante postinfecciosa ante un paciente en buen estado general, sin signos de sepsis, que presenta lesiones cutáneas purpúricas rápidamente progresivas, con CID y deficiencia de proteína S con presencia de anticuerpos anti proteína S. Si bien es una entidad poco frecuente, sin un reconocimiento temprano y tratamiento adecuado, presenta una alta morbimortalidad. ■

REFERENCIAS

- Chalmers E, Cooper P, Forman K, Grimley C, et al. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Child.* 2011;96(11):1066-71.
- de Frutos Martínez C, Iturrioz Mata A, González Pérez-Yarza E, Arratibel Fuentes MC, et al. Púrpura fulminante idiopática con déficit transitorio de proteína S. *An Esp Pediatr.* 2001;55(4):369-73.
- Levin M, Eley B, Louis J, Cohen H, et al. Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr.* 1995;127(3):355-63.
- Bergmann F, Hoyer PF, Vigano D'Angelo S, Mazzola G, et al. Severe autoimmune protein S deficiency in a boy with idiopathic purpura fulminans. *Br J Haematol.* 1995;89(3):610-4.
- Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ, Long 3er WB. Modern concepts of the diagnosis and treatment of purpura fulminans. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2008;27(3):191-6.
- Sernaqué C, Ceresetto J, Duboscq C, Shanley C, et al. Púrpura fulminans asociada a déficit adquirido de proteína S en una paciente con neumonía por *Streptococcus pneumoniae*. *Hematología.* 2021;24(3):71-5.
- Nolan J, Sinclair R. Review of management of purpura fulminans and two case reports. *Br J Anaesth.* 2001;86(4):581-6.
- Theron A, Dautremay O, Boissier E, Zerroukhi A, et al. Idiopathic purpura fulminans associated with anti-protein S antibodies in children: a multicenter case series and systematic review. *Blood Adv.* 2022;6(2):495-502.
- Samman K, Le CK, Michon B. An atypical case of idiopathic purpura fulminans. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022;44(8):479-81.
- Koch C, Taeger C, Geis S, Lonc D, et al. Early fasciotomies and plastic-surgical reconstruction may enhance preservation of functional extremity length in purpura fulminans. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;75(3):267-78.
- Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N, Moertel C, et al. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J Pediatr.* 1996;128(3):319-23.

Postinfectious purpura fulminans: A case report

Romina F. Pombar^a , Romina L. Tellería^a , Belén Bianco^b , María del V. Centeno^c ,
Andrea B. Cervini^a 

ABSTRACT

Acquired postinfectious purpura fulminans is a rare, acute, and severe disease characterized by skin necrosis associated with disseminated intravascular coagulation (DIC) in the absence of active infection or previous coagulation disorders. It mainly affects the pediatric population and, in 90% of cases, it is preceded by an infectious process. The pathophysiological mechanism is a transient autoantibody-mediated protein S deficiency that favors a hypercoagulable state.

Here we describe the case of a previously healthy 8-year-old boy with purpuric skin lesions typical of purpura fulminans associated with DIC in the absence of sepsis. A transient plasma protein S deficiency was confirmed. He required replacement therapy with fresh frozen plasma and anticoagulation; he had a favorable course. Protein S activity remained decreased for 2 months.

Keywords: *protein S deficiency; purpura fulminans; disseminated intravascular coagulation.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10137.eng>

To cite: Pombar RF, Tellería RL, Bianco B, Centeno MV, Cervini AB. Postinfectious purpura fulminans: A case report. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310137.

^a Department of Dermatology; ^b Department of Hematology; ^c Department of Pathological Examination; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Romina F. Pombar: drarominapombar@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-26-2023

Accepted: 11-9-2023



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

Purpura fulminans (PF) is a rapidly progressive disorder in which microvascular thrombosis and hemorrhagic infarction of the skin associated with disseminated intravascular coagulation (DIC) occur.¹

Postinfectious purpura fulminans mainly affects children, is associated with transient autoimmune depletion of protein S or protein C and, in most cases, develops during the convalescent phase of an infection; the most frequent include varicella (30%) and streptococcal infection (20%).²⁻⁵

It is characterized by the sudden development of erythematous-violaceous macules that progress rapidly with the development of blood blisters and areas of central, symmetrical skin necrosis, predominantly on the lower limbs, in the absence of clinical signs of sepsis. The diagnosis is made based on clinical findings and confirmed with a hemostasis test with DIC parameters and detection of a transient decrease in plasma protein S levels.^{1,2} The prognosis is variable, depending on the extent and course of the skin lesions and the development of systemic thromboembolic phenomena.^{2,3}

CASE REPORT

An 8-year-old male patient, with no relevant personal or family medical history, consulted due to purpuric lesions on the lower limbs for the past week, with progression in the past 72 hours,

associated with edema and severe pain. The only relevant history was odynophagia 10 days prior to symptom onset.

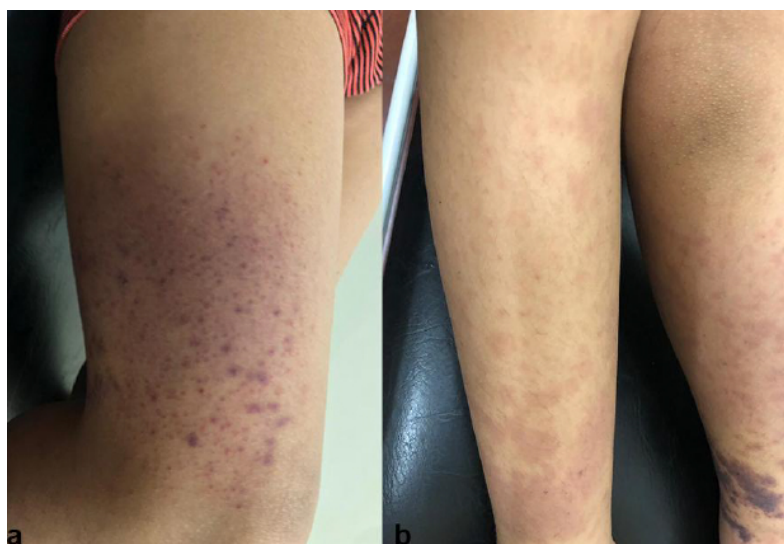
On admission, he did not have fever and was in good general condition. He had purpuric macules and plaques with diffuse boundaries on the anterior and posterior side of both lower limbs (*Figure 1*) and multiple tense blood blisters, whose content had a stellate appearance, on the left leg plate (*Figure 2*). The presumptive diagnosis was purpura fulminans versus Henoch-Schönlein bullous purpura, so the patient was hospitalized for study and management.

Lab tests, cultures and skin biopsy (light microscopy, direct immunofluorescence –DIF– and cultures) were performed.

The initial hemostasis test showed parameters compatible with DIC: thrombocytopenia ($130 \times 10^9/L$), prolonged prothrombin time (PT < 10%) and partial thromboplastin time (aPTT > 240 s), severe hypofibrinogenemia (FI 25 mg/dL), decreased factor V (23%), and increased D-dimer ($25.6 \mu/L$). The white blood cell count and differential count were normal, as were the liver and kidney function tests.

On the second day of hospitalization, the baseline sample result showed severe protein S deficiency (5% activity; median of reference value for age: 78% [range: 41% to 114%]) with positive IgG and IgM anti-protein S antibodies and determination of protein C and antithrombin (AT) within reference values for age.

FIGURE 1. Skin lesions in lower limbs



A and B: Erythematous-violaceous macules and plaques, symmetrically located on both lower limbs, with involvement of extensive areas, leaving areas of healthy skin.

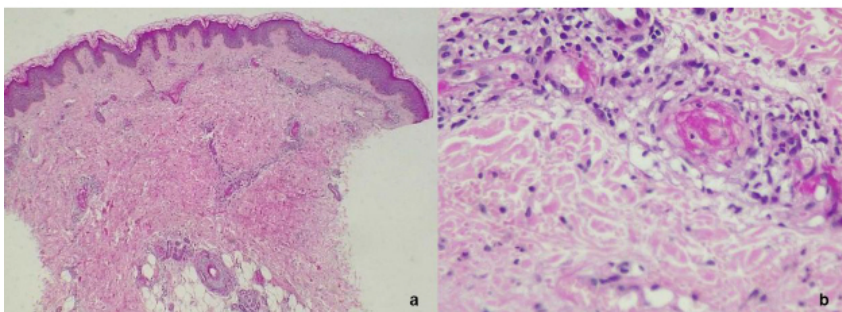
FIGURE 2. Blood blisters in left lower limbs

A and B: Erythematous-violaceous macules and plaques, some with a stellate appearance, and blood blisters, with involvement of extensive areas on thighs and calves, leaving areas of healthy skin.

HIV serology and cultures performed on admission (blood, urine, and nasopharyngeal) were negative, and the skin culture was negative for common germs and fungi. A Doppler ultrasound of the lower limbs helped to rule out the presence of arterial or venous thrombosis. Due to the history of odynophagia prior to the onset of his clinical condition, antistreptolysin O (ASTO) antibody levels were measured and found to be elevated (493 IU/mL).

The histopathological examination of the skin biopsy showed leukocytoclastic vasculitis with numerous fibrinoid thrombi (*Figure 3*); negative DIF for IgA, IgM, IgG, and complement and positive for fibrinogen.

During the first week, the lesions showed progression of blood blisters and skin necrosis (*Figure 4*), so an escharotomy with debridement of necrotic lesions and vacuum-assisted closure (VAC) therapy, followed by skin grafting

FIGURAE 3. Histopathology

A: HE, 4X. Preserved epidermal thickness. The dermis has small vessels with peripheral inflammatory infiltrate and fibrinoid necrosis of the wall.

B: HE, 40X. Fibrinoid necrosis, with inflammatory infiltrate in the vessel wall, luminal thrombus, and red blood cell extravasation.

in that area, were performed.

New samples were sent for histopathological examination, which showed the absence of epidermis, thrombi inside the small vessels in the papillary dermis, perivascular inflammatory infiltrate, fibrinoid necrosis, and red blood cell extravasation. All these were typical findings of PF.

Thus, given the clinical manifestations and course of the patient, together with the histopathological findings and the ancillary studies, the diagnosis was PF associated with an autoimmune protein S deficiency with positive anti-protein S antibodies, secondary to a previous streptococcal infection.

During hospitalization, the patient received empiric antibiotic treatment with intravenous ceftriaxone (for 6 days), clindamycin and vancomycin (for 14 days), transfusion of platelets and fresh frozen plasma; his laboratory parameters improved, so that, on the second day of hospitalization, he started anticoagulant therapy with sodium heparin for 72 hours; he was then switched to enoxaparin. The total length of his stay was 24 days. His parents were studied and hereditary protein S deficiency was ruled out. During his outpatient follow-up, he continued receiving anticoagulant therapy with acenocoumarol for 4 months, with protein S levels within normal values for his age at 2 months after the onset of the clinical condition.

DISCUSSION

PF is a hematologic emergency characterized by rapidly progressive purpura and necrosis of extensive areas of the skin, associated

with DIC.^{1,3-6} The prevalence of PF in children ranges from 0.05% to 0.16%.⁶ It manifests in 3 clinical situations: in newborns with congenital (homozygous or double heterozygous) protein C or S deficiency (neonatal PF); in the context of severe acute infection, typically meningococemia, although it has also been described in sepsis due to *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and gram-negative bacteria (acquired infectious PF); and, in the absence of acute infection, in association with a transient autoimmune protein S deficiency (acquired postinfectious PF). In most cases, the postinfectious type appears during the convalescent phase, usually 7 to 10 days after an infection,²⁻⁷ as observed in our patient. It has been proposed that it may be caused by cross-reactivity between the infectious agent and protein S through molecular mimicry.⁸

This condition manifests clinically as well-defined erythematous-violaceous macules that rapidly progress with the development of areas of central skin necrosis, with stellate borders and surrounded by an erythematous halo.^{1,3} During its course, tense blood blisters may appear, which may involve extensive areas of the skin. It usually affects the buttocks, thighs, and calves symmetrically.^{2,4-9}

Skin lesions appear suddenly and progress rapidly, but in the absence of clinical signs of sepsis, unlike infectious purpura. It is accompanied by a hypercoagulable state secondary to a transient protein S or C deficiency.^{2,9}

The rapid clinical progression correlates to

FIGURE 4. Blood blisters and skin necrosis



Tense blood blisters with central necrotic area, surrounded by macules and some purpuric plaques.

histological findings; extensive venous thrombosis of the dermis with hemorrhagic infarction of adjacent tissues, presence of microthrombi causing capillary dilatation, and red blood cell congestion are observed in the early stages of PF.^{1,3} In more advanced stages, fibrinoid necrosis with red blood cell extravasation in the dermis and leukocytoclastic vasculitis phenomena are observed.

The diagnosis is made based on compatible clinical manifestations associated with DIC and the detection of low plasma protein S levels.^{2,8} The decrease in protein S is transient and the time to recover normal levels for age will depend on the gradual decrease in autoantibodies; usually 1 to 3 months.²

In the case of our patient, due to the skin lesions he presented, Henoch-Schönlein bullous purpura was considered as the initial differential diagnosis because of the presence of palpable purpura and blisters; however, it does not cause skin necrosis and the progression of the clinical condition is usually slower.

The prognosis is variable, depending on the extent and course of the skin lesions and the development of systemic thromboembolic phenomena.^{2,3}

Treatment during the acute phase is targeted at controlling DIC and preventing the progression of thrombosis. For this purpose, transfusion support is suggested based on lab tests and the patient's bleeding manifestations. When clinical and laboratory conditions allow it, anticoagulant therapy with unfractionated or low molecular weight heparin should be initiated.^{1,2,6,7} Antithrombotic therapy reduces the risk of progression of existing lesions or the development of new manifestations.⁷ In case of progression while receiving anticoagulant therapy, plasma exchange may be considered.^{7,8}

Extensive skin necrosis may compromise deep tissue requiring surgical debridement, fasciotomy, or amputation.^{1,10} For this reason, a multidisciplinary patient follow-up, including plastic surgery and orthopedics healthcare teams, is critical for an early treatment and rapid rehabilitation.

The risk of the onset of new thrombotic complications is associated with the persistence of decreased protein S levels, so the recommendation is to maintain anticoagulant therapy until normalization.¹¹

To conclude, we highlight the importance of suspecting postinfectious purpura fulminans as a diagnosis in a patient in good general condition, with no signs of sepsis, who presents with rapidly progressive purpuric skin lesions, with DIC and protein S deficiency, and the presence of anti-protein S antibodies. Although it is a rare condition, without an early recognition and an adequate treatment, its morbidity and mortality are high. ■

REFERENCES

- Chalmers E, Cooper P, Forman K, Grimley C, et al. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Child.* 2011;96(11):1066-71.
- de Frutos Martínez C, Iturrioz Mata A, González Pérez-Yarza E, Arratibel Fuentes MC, et al. Púrpura fulminante idiopática con déficit transitorio de proteína S. *An Esp Pediatr.* 2001;55(4):369-73.
- Levin M, Eley B, Louis J, Cohen H, et al. Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr.* 1995;127(3):355-63.
- Bergmann F, Hoyer PF, Vigano D'Angelo S, Mazzola G, et al. Severe autoimmune protein S deficiency in a boy with idiopathic purpura fulminans. *Br J Haematol.* 1995;89(3):610-4.
- Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ, Long 3er WB. Modern concepts of the diagnosis and treatment of purpura fulminans. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2008;27(3):191-6.
- Sernaqué C, Ceresetto J, Duboscq C, Shanley C, et al. Púrpura fulminans asociada a déficit adquirido de proteína S en una paciente con neumonía por *Streptococcus pneumoniae*. *Hematología.* 2021;24(3):71-5.
- Nolan J, Sinclair R. Review of management of purpura fulminans and two case reports. *Br J Anaesth.* 2001;86(4):581-6.
- Theron A, Dautremay O, Boissier E, Zerroukhi A, et al. Idiopathic purpura fulminans associated with anti-protein S antibodies in children: a multicenter case series and systematic review. *Blood Adv.* 2022;6(2):495-502.
- Samman K, Le CK, Michon B. An atypical case of idiopathic purpura fulminans. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022;44(8):479-81.
- Koch C, Taeger C, Geis S, Lonic D, et al. Early fasciotomies and plastic-surgical reconstruction may enhance preservation of functional extremity length in purpura fulminans. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;75(3):267-78.
- Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N, Moertel C, et al. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J Pediatr.* 1996;128(3):319-23.

Síndrome de la costilla deslizante en la edad pediátrica. Serie de casos

Víctor Álvarez-Muñoz^a , Ángeles Prado^b, Nataliz Vega^a , David Crehuet^a , Laura Sánchez^a, Luis Vega^c

RESUMEN

Entre las causas de dolor torácico, la costilla deslizante presenta baja prevalencia, antecedentes traumáticos y manejo controvertido. Este síndrome merece ser incluido en el diagnóstico diferencial de causas de dolor torácico en niños. Al no asociarse a traumatismos previos y la deformidad de cartílagos, nos induce a pensar en una alteración en el desarrollo costal, al margen de la etiología traumática típica en adultos. Se presenta una serie de pacientes pediátricos intervenidos por costilla deslizante en un centro de referencia entre 2001 y 2022. Se incluyeron nueve pacientes, con un rango de edades de 11 a 16 años. Solo dos casos describen traumatismo previo. Todos presentan un inicio súbito de dolor toracoabdominal intenso. Los pacientes fueron intervenidos mediante resección abierta de cartílagos costales afectados, con resolución del dolor.

Palabras clave: dolor torácico; niño; síndrome de la costilla deslizante; pediatría; cirugía.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10141>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10141.eng>

Cómo citar: Álvarez-Muñoz V, Prado Á, Vega N, Crehuet D, et al. Síndrome de la costilla deslizante en la edad pediátrica. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310141.

^a Servicio de Cirugía Pediátrica; ^b Servicio de Anestesiología y Reanimación; ^c Servicio de Pediatría; Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

Correspondencia para Víctor Álvarez-Muñoz: alvarezmvictor@uniovi.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-6-2023

Aceptado: 21-11-2023



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

INTRODUCCIÓN

El síndrome de la costilla deslizante (*slipping rib*) es una causa de dolor debilitante toracoabdominal a nivel del reborde costal. Debe diferenciarse de patologías con clínica similar (costocondritis, fracturas costales, neoplasias o anomalías cardíacas o digestivas).¹ Son escasas las referencias en pacientes menores; el más joven reportado tenía 7 años.² La bibliografía existente sobre esta patología destaca el trauma a nivel costal como elemento etiológico constante; son muy habituales las descripciones asociadas a deportistas.³

En este trabajo, se presenta una serie de pacientes pediátricos intervenidos por costilla deslizante en un centro de referencia entre 2001 y 2022. Además, se destacan las diferencias respecto a casos de adultos y se establecen algunas hipótesis que podrían justificarlas.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio de casos registrados en la Unidad de Anomalías Torácicas Pediátricas del Hospital Universitario Central de Asturias (España). Con el visto bueno del Comité de Ética (referencia CEImPA 2022.040) y el consentimiento implícito de cada uno de sus tutores legales, se accedió

al registro en historia clínica electrónica de los menores intervenidos entre 2001 y 2022 con diagnóstico de costilla deslizante. Se han seguido las instrucciones de la Ley de Protección de Datos (Ley 41/2002) sobre el análisis de datos de carácter clínico-asistencial.

Los historiales clínicos fueron evaluados para extraer variables demográficas (sexo, edad al inicio de los síntomas, edad al diagnóstico, profesional que realizó la derivación, edad en el momento de la cirugía) y clínicas (circunstancias desencadenantes del dolor, localización, intensidad, duración, métodos diagnósticos, tratamientos previos, tipo de cirugía, hallazgos quirúrgicos y evolución).

Se incorporaron los datos a una tabla de Access® y se realizó una estadística descriptiva según la naturaleza de la variable en cuestión mediante variables de dispersión, con desviación estándar.

SERIE DE CASOS

Se recuperaron diez casos pediátricos. Un caso se descartó por insuficiente documentación. De este modo, se analizaron nueve pacientes con diez procedimientos (*Tabla 1*). Las edades de los jóvenes se distribuyen entre los 11 y los 16 años.

TABLA 1. Características de los pacientes

Caso	Edad (años)	Sexo	Duración clínica	Evento traumático	Estudio imágenes	Costillas afectadas	Evolución (seguimiento)
1	14	F	18 meses	No	Rx+ECO	10. ^a der.	Asintomática (146 meses)
2	16	F	5 meses	Golpe contra una puerta	Rx	8. ^a der.	Asintomática (131 meses)
3	13	M	9 meses	No	Rx+ECO	9. ^a der.	Asintomático (125 meses)
4	14	F	2 meses	No	ECO+TC	8. ^a , 9. ^a y 10. ^a izq.	Asintomática (104 meses)
5	11	F	7 meses	No	ECO+TC	8. ^a y 9. ^a izq.	Asintomática (98 meses)
6	15	M	4 meses	No	ECO	10. ^a izq.	Asintomático (91 meses)
7	12	F	5 meses	No	Rx+ECO+TC	9. ^a der.	Asintomática (79 meses)
8	13	M	5 meses	Accidente tráfico	Rx+ECO+TC	8. ^a y 9. ^a der.	Asintomático (25 meses)
9	14	F	16 meses	No	ECO+TC	9. ^a der. 9. ^a y 10. ^a izq.	Dolor asíncrono contralateral Pendiente nueva cirugía

F: femenino, M: masculino, Rx: radiografía de tórax, ECO: ecografía torácica, TC: tomografía axial, der.: derecha, izq.: izquierda.

Seis de los nueve pacientes fueron de sexo femenino. Solo se han detectado antecedentes traumáticos en dos de los pacientes: un varón de 13 años que refería un traumatismo torácico tras un accidente con un kart y una adolescente de 16 años que recordaba un golpe no muy intenso con una puerta en el reborde costal. En los siete casos restantes, no se constató antecedente de trauma o actividad física intensa que justificase la aparición de la clínica.

El proceso de derivación a cirugía en casi todos los casos ha sido complejo. Como se observa en la *Tabla 1*, el tiempo que ha transcurrido desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico ha sido muy largo, con una mediana de 5 meses. La derivación de estos pacientes a nuestra consulta ha contado con la participación de numerosos profesionales, desde pediatras hasta psiquiatras, pasando por médicos rehabilitadores, médicos de medicina general y traumatólogos.

Aunque solo dos casos de los nueve asociaban un antecedente traumático, la totalidad de los individuos eran capaces de recordar un momento concreto de inicio súbito del dolor, que podían señalar a punta de dedo en una zona del tórax. El dolor originó un elevado consumo de analgésicos y antiinflamatorios (mayoritariamente no esteroideos) y excepcionalmente opioides. También alteró los hábitos de vida con cambios de humor y síntomas depresivos, llegando incluso a las consultas de psiquiatría con intento de suicidio. Las molestias se mantuvieron de manera constante, con picos de duración variable que fueron los que provocaron la incapacidad. Todos nuestros pacientes describieron la aparición de náuseas como acompañantes del dolor.

A dos pacientes al inicio de la serie (pacientes 2 y 3) se les realizó infiltración local de anestésico local y corticoides (bupivacaína y dexametasona), con escasa respuesta. En los dos últimos casos, se ha realizado por parte de la Unidad de Dolor de nuestro centro un bloqueo de las ramas intercostales en línea medio axilar (bloqueo BRILMA) con ropivacaína y betametasona, y control ecográfico, con respuesta inmediata, pero sin resultados más allá del corto plazo. La última paciente (el caso bilateral) está pendiente de asociar radiofrecuencia del nervio intercostal tras bloqueos seriados. Salvo los pacientes referidos en los que se intentó un bloqueo intercostal, todos los chicos se sometieron a una intervención quirúrgica como primer tratamiento no farmacológico.

Bajo anestesia general y bloqueo locorregional, se han realizado abordajes anteriores abiertos para extirpar el/los cartílagos afectados que, llamativamente, presentaban una anómala configuración de gancho con encabalgamiento bajo el cartílago contiguo (*Figura 2*) y un efecto de “clic” con la presión suave sobre él por roce con el cartílago adyacente.

La localización de los cartílagos afectados se limitó a las falsas costillas (mayoritariamente la 9.^a) (*Figura 1*). El número de cartílagos implicados ha variado de uno a tres y ha tenido una discreta predominancia en el lado derecho (5 de 9). Todos los estudios patológicos de las piezas resecadas se informaron como tejido cartilaginoso sin alteraciones histológicas.

Destacamos los hallazgos intraoperatorios, con una forma llamativamente curvada del extremo proximal de los cartílagos costales afectados, con marcada concavidad superior, y clara compresión del paquete vasculonervioso costal (*Figura 2*).

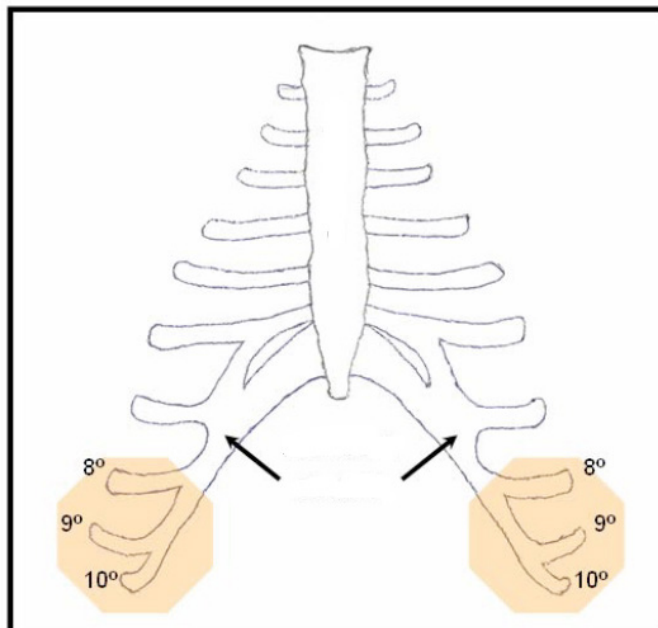
Las diez cirugías en los nueve pacientes cursaron sin incidencias, con un tiempo medio de cirugía de 150 minutos y alta al día siguiente de la intervención, con buen control analgésico en el postoperatorio inmediato. En el control realizado al mes de la cirugía, se constató la resolución completa del dolor en todos los casos, con mínimas molestias secundarias a la intervención y completo grado de satisfacción. El tiempo de seguimiento postoperatorio oscila de los 5 meses a los 20 años. No han aparecido recidivas.

DISCUSIÓN

El síndrome de la costilla deslizante (*slipping rib syndrome*) es una causa poco diagnosticada de dolor toracoabdominal crónico.⁴⁻⁶ Originariamente se describió como una patología que afectaba a las costillas flotantes (una de las denominaciones que se usaron era “síndrome de la duodécima costilla”) y típicamente unilateral.⁷ Sin embargo, diversas series actuales han constatado que la etiología se fundamenta en la afectación de las costillas falsas (8.^a,9.^a,10.^a), con posible aparición bilateral.^{2,8}

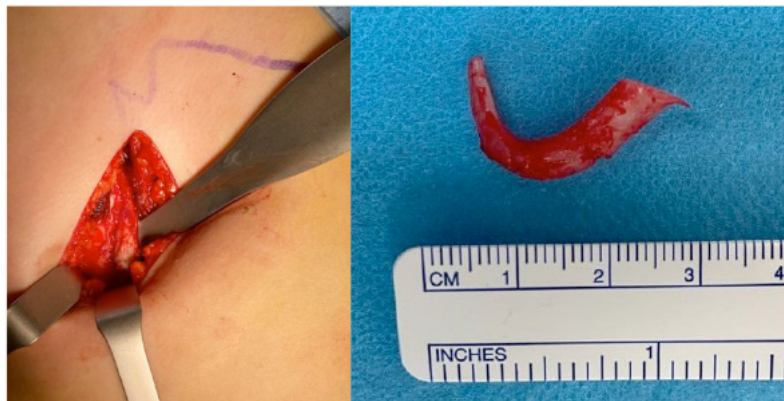
Existen pocas referencias en la edad pediátrica.^{2,9} Desde la primera descripción de Cyriax en 1919, las sucesivas descripciones destacan la escasa incidencia, la afectación de adultos jóvenes y su relación con el deporte y los traumatismos.^{10,11} La mayoría de los autores que han tratado esta alteración subrayan la demora

FIGURA 1. Áreas de localización del dolor



La zona de afectación coincide con las costillas falsas (resaltadas).

FIGURA 2. Resección del cartílago costal



Resección subpericondral del octavo cartílago derecho (izq.) y cartílago resecado con llamativa concavidad (der.).

diagnóstica, en ocasiones de meses y años, que acompaña a estos casos.¹²

La radiología de parrilla costal no aportó ninguna información en nuestra serie y, con una excepción, se realizó un estudio ecográfico que tampoco demostró alteración alguna. La ecografía dinámica (movilizando costillas) se realizó en los últimos dos pacientes, sin que aportara información adicional. La tomografía computarizada completó el diagnóstico en el 55 % de los sujetos y, si bien no fue diagnóstica

de este síndrome, sí ha servido para descartar otras patologías (fracturas, tumores costales, condritis, etc.).

Por lo tanto, la anamnesis y la exploración clínica de estos jóvenes ha sido la base de su diagnóstico. La maniobra del gancho (tracción anterior y superior de la costilla afectada con los dedos del examinador), realizada con suavidad, ha provocado un llamativo aumento de las molestias tras una sensación de “clic” durante la maniobra.

Los estímulos aferentes nociceptivos que se

transmiten a través de los nervios intercostales convergen a nivel espinal con nervios espláncnicos. Por ello se puede confundir el origen del dolor y situarlo a nivel abdominal, con lo que el diagnóstico diferencial debe excluir la patología a este nivel.

Los diversos tratamientos se pueden clasificar en técnicas analgésicas/anestésicas que buscan minimizar el dolor a través del bloqueo nervioso, o técnicas quirúrgicas que buscan evitar el efecto mecánico de la compresión cartilaginosa.^{12,13} No hemos realizado procesos de realineamiento o estabilización de los cartílagos en línea a lo que sugieren algunas publicaciones recientes.¹⁴

Creemos que el desarrollo anómalo del cartílago, asociado al endurecimiento por osificación que tiene lugar en la adolescencia, puede hacer que no se presente antes de la adolescencia, cuando la cápsula costal es cartilaginosa y no fibrosa, y el proceso de osificación del cartílago costal no se ha intensificado.¹⁵

Por último, esta serie pediátrica muestra la necesidad de incorporar este síndrome a las causas de dolor torácico en niños y adolescentes, con sus diferencias con los adultos, porque las consecuencias para estos pacientes pueden ser devastadoras. ■

REFERENCIAS

1. McMahon LE. Slipping Rib Syndrome: A review of evaluation, diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(3):183-8.
2. Saltzman DA, Schmitz ML, Smith SD, Wagner CW, et al. The slipping rib syndrome in children. *Paediatr Anaesth.* 2001;11(6):740-3.
3. Mekhail FG, Montgomery JR, Spicer PJ. Slipping rib syndrome presentation in a young woman. *Radiol Case Rep.* 2022;17(11):4376-8.
4. Porter GE. Slipping rib syndrome: an infrequently recognized entity in children: a report of three cases and review of the literature. *Pediatrics.* 1985;76(5):810-3.
5. Wright JT. Slipping-rib syndrome. *Lancet.* 1980;2(8195 pt 1):632-4.
6. Davies-Colley R. Slipping Rib. *Br Med J.* 1922;1(3194):432.
7. Gould JL, Rentea RM, Poola AS, Aguayo P, St. Peter SD. The effectiveness of costal cartilage excision in children for slipping rib syndrome. *J Pediatr Surg.* 2016;51(12):2030-2.
8. Mooney DP, Shorter NA. Slipping rib syndrome in childhood. *J Pediatr Surg.* 1997;32(7):1081-2.
9. Cyriax EF. On various conditions that may simulate the referred pains of visceral disease, and a consideration of these from the point of view of cause and effect. *Practitioner.* 1919;102:314-22.
10. Foley Davelaar CM. A Clinical Review of Slipping Rib Syndrome. *Curr Sports Med Rep.* 2021;20(3):164-8.
11. Peterson LL, Cavanaugh DG. Two years of debilitating pain in a football spearing victim: slipping rib syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(10):1634-7.
12. Copeland GP, Machin DG, Shennan JM. Surgical treatment of the "slipping rib syndrome". *Br J Surg.* 1984;71(7):522-3.
13. Foley CM, Sugimoto D, Mooney DP, Meehan 3rd WP, Stracciolini A. Diagnosis and Treatment of Slipping Rib Syndrome. *Clin J Sport Med.* 2019;29(1):18-23.
14. Ninad N, Christie DB. Minimally Invasive Realignment for Slipping Rib Syndrome. *Am Surg.* 2023;89(7):3246-7.
15. Semine AA, Damon A. Costochondral Ossification and Aging in Five Populations. *Hum Biol.* 1975;47(1):101-16.



Slipping rib syndrome in childhood. A case series

Víctor Álvarez-Muñoz^a , Ángeles Prado^b, Nataliz Vega^a , David Crehuet^a , Laura Sánchez^a, Luis Vega^c

ABSTRACT

Among the causes of chest pain, slipping rib has a low prevalence, usually with a history of trauma, and its management is controversial. Slipping rib syndrome should be included in the differential diagnosis of causes of chest pain in children. When not associated with previous trauma and cartilage deformity, it is necessary to consider an alteration in rib development, regardless of the typical traumatic etiology in adults. Here we describe a series of pediatric patients with slipping rib seen at a referral hospital between 2001 and 2022. Nine patients aged 11 to 16 years were included. Only 2 had a history of trauma. All patients described a sudden onset of severe thoracic abdominal pain. The patients underwent open resection of the affected costal cartilages, with resolution of pain.

Keywords: chest pain; child; slipping rib syndrome; pediatrics; surgery.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10141.eng>

To cite: Álvarez-Muñoz V, Prado Á, Vega N, Crehuet D, et al. Slipping rib syndrome in childhood. A case series. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310141.

^a Department of Pediatric Surgery; ^b Department of Anesthesiology and Resuscitation; ^c Department of Pediatrics; Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain.

Correspondence to Víctor Álvarez-Muñoz: alvarezmvictor@uniovi.es

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 6-29-2023

Accepted: 11-21-2023



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

Slipping rib syndrome is a cause of debilitating thoracic abdominal pain at the level of the costal margin. It must be differentiated from conditions with similar clinical characteristics (costochondritis, rib fractures, neoplasms, or cardiac or gastrointestinal anomalies).¹ Reports of slipping rib syndrome in young patients are scarce; the youngest case was reported in a 7-year-old patient.² The existing bibliography on this syndrome highlights trauma at the rib level as a consistent element in etiology; descriptions associated with athletes are very common.³

In this article, we describe a series of pediatric patients with slipping rib seen at a referral hospital between 2001 and 2022. In addition, we highlight the differences with adult cases and propose some hypotheses that may justify them.

POPULATION AND METHODS

Study of cases recorded at the Unit of Pediatric Thoracic Anomalies of Hospital Universitario Central de Asturias (Spain). Once the Ethics Committee approved the study (CEImPA reference: 2022.040) and the implicit consent was obtained from all the patients' legal tutors, the electronic medical records of children diagnosed

with slipping rib syndrome and seen between 2001 and 2022 were reviewed. The instructions established in the Data Protection Law (Law no. 41/2002) for the analysis of clinical-health care data were followed.

The medical records were assessed to collect demographic variables (sex, age at symptom onset, age at diagnosis, referring healthcare provider, age at surgery) and clinical variables (events that triggered pain, location, intensity, duration, diagnostic methods, previous treatments, type of surgery, surgical findings, and course).

The data were recorded in an Access® table and descriptive statistics were applied depending on the nature of the variable by means of dispersion variables and standard deviation.

CASE SERIES

Ten pediatric cases were identified. One case was ruled out due to insufficient documentation. Therefore, a total of 9 patients who underwent 10 procedures were analyzed (*Table 1*). Children were aged 11 to 16 years. Of the 9 patients, 6 were girls. A history of trauma was detected in only 2 patients: a 13-year-old male who reported chest trauma following a go kart accident and a

TABLE 1. Patients' characteristics

Case	Age (years)	Sex	Duration of clinical condition	Traumatic event	Imaging tests	Affected ribs	Course (follow-up)
1	14	F	18 months	No	X-ray+ULT	R. 10 th	Asymptomatic (146 months)
2	16	F	5 months	Blow against a door	X-ray	R. 8 th	Asymptomatic (131 months)
3	13	M	9 months	No	X-ray+ULT	R. 9 th	Asymptomatic (125 months)
4	14	F	2 months	No	ULT+CT	L. 8 th , 9 th , and 10 th	Asymptomatic (104 months)
5	11	F	7 months	No	ULT+CT	L. 8 th and 9 th	Asymptomatic (98 months)
6	15	M	4 months	No	ULT	L. 10 th	Asymptomatic (91 months)
7	12	F	5 months	No	X-ray+ULT+CT	R. 9 th	Asymptomatic (79 months)
8	13	M	5 months	Traffic accident	X-ray+ULT+CT	R. 8 th and 9 th	Asymptomatic (25 months)
9	14	F	16 months	No	ULT+CT	R. 9 th L. 9 th and 10 th	Contralateral asynchronous pain Pending new surgery

F: female, M: male, X-ray: chest X-ray, ULT: chest ultrasound, CT: computed tomography scan, R.: right, L.: left.

16-year-old female adolescent who recalled a not very intense blow against a door on the costal margin. In the remaining 7 cases, there was no history of trauma or intense physical activity that would justify the onset of symptoms.

The process of referral to surgery in almost all cases was complex. As shown in *Table 1*, the time elapsed between the onset of symptoms and diagnosis was very long, with a median of 5 months. For the referral of these patients to our practice, numerous healthcare providers had to become involved, from pediatricians to psychiatrists, rehabilitation physicians, general practitioners, and orthopedic surgeons.

Although only 2 of the 9 cases had a history of trauma, all patients were able to recall a specific moment of sudden onset of pain, which they could localize by pointing a finger to an area of the chest. Pain resulted in the use of high doses of painkillers and anti-inflammatory drugs (mostly AINEs) and, exceptionally, opioids. It also affected life habits with mood changes and depressive symptoms, even reaching psychiatric consultations with suicide attempts. Discomfort remained constant, with peaks of variable duration that resulted in disability. All the patients in our series described the onset of nausea accompanying the pain.

Two of the early series patients (patients 2 and 3) underwent local infiltration of local anesthesia and corticosteroids (bupivacaine and dexamethasone), with little response. In the last 2 patients, the Pain Unit of our hospital performed a block of the lateral branches of the intercostal nerves in the middle axillary line (BRILMA block) with ropivacaine and betamethasone, and ultrasound follow-up, with immediate response, but without results beyond the short term. The last patient (the bilateral case) is pending the association of intercostal nerve radiofrequency after serial blocks. Except for the referred patients in whom an intercostal block was attempted, all the patients underwent surgery as the first non-pharmacological treatment.

Patients were given general anesthesia and local and regional block to perform an open anterior approach and remove the affected cartilages which, strikingly, had an anomalous hooked configuration overlapping under the adjacent cartilage (*Figure 2*) and a “clicking” effect with gentle pressure on it due to friction with the adjacent cartilage.

The location of the affected cartilages was restricted to the false ribs (mostly the 9th rib)

(*Figure 1*). The number of cartilages involved varied from 1 to 3, and a discrete predominance on the right side was observed (5 of 9). The pathological examination of all resected pieces reported that they corresponded to cartilage tissue without histological alterations.

It is worth noting intraoperative findings: the affected costal cartilages had a strikingly curved shape at the proximal end, with marked superior concavity, and clear compression of the costal neurovascular bundle (*Figure 2*).

The 10 surgeries in the 9 patients were uneventful, with an average surgery duration of 150 minutes. Patients were discharged the day after surgery, with adequate analgesic control in the immediate postoperative period. In the control appointment one month after surgery, complete resolution of pain was observed in all patients, with minimal discomfort secondary to the procedure and complete satisfaction. The postoperative follow-up period ranged from 5 months to 20 years. No recurrence was noted.

DISCUSSION

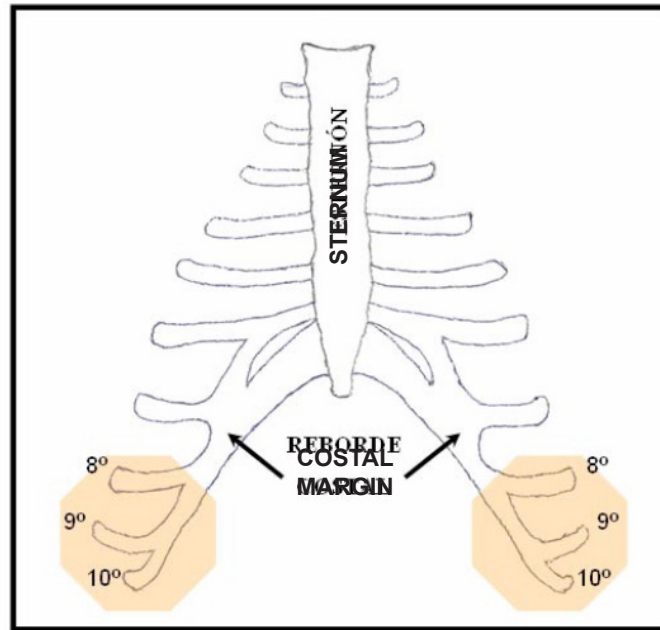
The slipping rib syndrome is an underdiagnosed cause of chronic thoracic abdominal pain.^{4–6} It was originally described as a syndrome affecting the floating ribs (one of the names used was “twelfth rib syndrome”) and was typically unilateral.⁷ However, several current series have found that the etiology is based on the involvement of the false ribs (8th, 9th, and 10th), with possible bilateral occurrence.^{2,8}

There are few references in pediatric patients.^{2,9} After the first description made by Cyriax in 1919, successive descriptions highlight the low incidence, the involvement of young adults, and its relationship with sports and trauma.^{10,11} Most authors who have referred to slipping rib syndrome emphasize the diagnostic delay, sometimes months and years, that accompanies these cases.¹²

In our series, the X-ray of the rib cage did not provide any information and, except in one case, the ultrasound did not show any alteration either. A dynamic ultrasound (mobilizing the ribs) was performed in the last 2 patients, but it did not provide any additional information. A computed tomography scan completed the diagnosis in 55% of the subjects and, although it was not diagnostic of this syndrome, it was useful to rule out other conditions (fractures, rib tumors, chondritis, etc.).

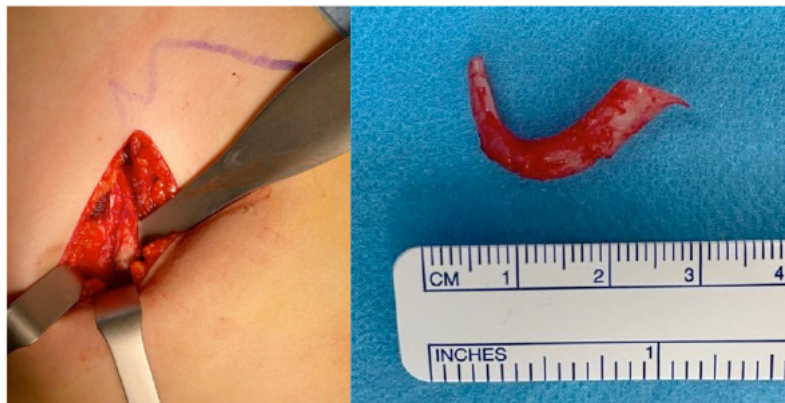
Therefore, the history and clinical examination

FIGURE 1. Areas of pain location



The affected area is consistent with the false ribs (highlighted).

FIGURE 2. Resection of costal cartilage



Subperichondrial resection of the right eighth costal cartilage (left) and resected cartilage showing striking concavity (right).

of these pediatric patients was the basis of their diagnosis. The hooking maneuver (which involves placing the fingers of the examiner beneath the affected costal margin with an upward lift), performed gently, caused a striking increase in discomfort after a “clicking” sensation during the maneuver.

Nociceptive afferent stimuli transmitted through intercostal nerves converge at the spinal level with the splanchnic nerves. Therefore, the origin of the pain may be confused and located at

the abdominal level, so the differential diagnosis should exclude a condition at this level.

The different treatments are classified into analgesic/anesthetic techniques that seek to minimize pain through nerve blocks, or surgical techniques targeted at avoiding the mechanical effect of cartilage compression.^{12,13} No cartilage realignment or stabilization processes were performed, as suggested in some recent publications.¹⁴

We believe that the abnormal cartilage

development, associated with bone hardening taking place during adolescence, may mean that it is not present before adolescence, when the costal capsule is cartilaginous and not fibrous, and the process of ossification of the costal cartilage has not intensified.¹⁵

Finally, this pediatric series describes the need to include slipping rib syndrome among the causes of chest pain in children and adolescents, considering the differences from adults, because the consequences for these patients may be devastating. ■

REFERENCES

- McMahon LE. Slipping Rib Syndrome: A review of evaluation, diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(3):183-8.
- Saltzman DA, Schmitz ML, Smith SD, Wagner CW, et al. The slipping rib syndrome in children. *Paediatr Anaesth.* 2001;11(6):740-3.
- Mekhail FG, Montgomery JR, Spicer PJ. Slipping rib syndrome presentation in a young woman. *Radiol Case Rep.* 2022;17(11):4376-8.
- Porter GE. Slipping rib syndrome: an infrequently recognized entity in children: a report of three cases and review of the literature. *Pediatrics.* 1985;76(5):810-3.
- Wright JT. Slipping-rib syndrome. *Lancet.* 1980;2(8195 pt 1):632-4.
- Davies-Colley R. Slipping Rib. *Br Med J.* 1922;1(3194):432.
- Gould JL, Rentea RM, Poola AS, Aguayo P, St. Peter SD. The effectiveness of costal cartilage excision in children for slipping rib syndrome. *J Pediatr Surg.* 2016;51(12):2030-2.
- Mooney DP, Shorter NA. Slipping rib syndrome in childhood. *J Pediatr Surg.* 1997;32(7):1081-2.
- Cyriax EF. On various conditions that may simulate the referred pains of visceral disease, and a consideration of these from the point of view of cause and effect. *Practitioner.* 1919;102:314-22.
- Foley Davelaar CM. A Clinical Review of Slipping Rib Syndrome. *Curr Sports Med Rep.* 2021;20(3):164-8.
- Peterson LL, Cavanaugh DG. Two years of debilitating pain in a football spearing victim: slipping rib syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(10):1634-7.
- Copeland GP, Machin DG, Shennan JM. Surgical treatment of the "slipping rib syndrome". *Br J Surg.* 1984;71(7):522-3.
- Foley CM, Sugimoto D, Mooney DP, Meehan 3rd WP, Stracciolini A. Diagnosis and Treatment of Slipping Rib Syndrome. *Clin J Sport Med.* 2019;29(1):18-23.
- Ninad N, Christie DB. Minimally Invasive Realignment for Slipping Rib Syndrome. *Am Surg.* 2023;89(7):3246-7.
- Semine AA, Damon A. Costochondral Ossification and Aging in Five Populations. *Hum Biol.* 1975;47(1):101-16.

El tumor inflamatorio de Pott: una complicación infrecuente de la sinusitis. Reporte de caso

Ignacia Viana^a, María L. Nucifora^a, Luciana Vera^b, Agustina B. Vietri^a, Alejandra Ariovich^b

RESUMEN

Una complicación infrecuente de la sinusitis frontal es el tumor inflamatorio de Pott. Se manifiesta como una tumefacción en la frente por la presencia de un absceso subperióstico secundario a una osteomielitis del hueso frontal. El diagnóstico oportuno permite un tratamiento intensivo médico y quirúrgico precoz, esencial para evitar complicaciones intracraneales graves.

Se presenta el caso de un varón de 12 años con un tumor inflamatorio de Pott como complicación de una pansinusitis. Representó un desafío diagnóstico; sin embargo, la instauración del tratamiento oportuno permitió una evolución clínica favorable.

Palabras clave: tumor hinchado de Pott; sinusitis frontal; hueso frontal; osteomielitis; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10151>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10151.eng>

Cómo citar: Viana I, Nucifora ML, Vera L, Vietri AB, Ariovich A. El tumor inflamatorio de Pott: una complicación infrecuente de la sinusitis. Reporte de caso. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310151.

^a Clínica Pediátrica; ^b Sección Adolescencia; Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Ignacia Viana: nachaviana@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-7-2023

Aceptado: 22-11-2023



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

INTRODUCCIÓN

En 1775, sir Percivall Pott fue el primero en describir el caso de un absceso subperióstico del hueso frontal con osteomielitis, manifestado como una tumoración localizada en la frente.¹ Si bien inicialmente lo describió como consecuencia de un traumatismo, el actualmente llamado tumor inflamatorio de Pott (TP) es una complicación infrecuente de la sinusitis frontal, caracterizado por tumefacción y edema en la frente.² El diagnóstico y el tratamiento tardíos de esta enfermedad pueden causar complicaciones intracraneales.³ Para una adecuada recuperación, se requiere antibioticoterapia intravenosa acompañada de tratamiento quirúrgico.⁴

A continuación, describiremos el caso de un adolescente varón con un tumor inflamatorio de Pott.

CASO CLÍNICO

Un joven de 12 años de edad previamente sano consultó por presentar cefalea asociada a inflamación en la región frontal. En la anamnesis inicial, no surgieron antecedentes de viajes, traumatismos o infecciones recientes. Con los datos presentados, se decidió realizar en primera instancia una ecografía de partes blandas, que evidenció una celulitis frontal, por lo cual se indicó tratamiento empírico con cefalexina. Durante su evolución, presentó registros febriles con empeoramiento de la lesión. La anamnesis posterior en forma dirigida pesquisó el antecedente de rinorrea purulenta de larga duración.

Al examen físico, el joven se encontraba en buen estado general, con examen neurológico dentro de límites normales y tumoración frontal de 5 × 5 cm con signos de flogosis, sin evidencia de abrasión en la piel circundante (*Figura 1*). Ante la posibilidad de sinusitis complicada, se realizó tomografía (TC) de encéfalo y macizo facial, y se evidenció pansinusitis, inflamación subperióstica frontal con burbujas y erosiones óseas en las paredes anterior y posterior del seno frontal (*Figuras 2 y 3*). Frente a la sospecha de tumor inflamatorio de Pott como complicación de sinusitis frontal, se decidió su internación.

Se amplió el estudio con una resonancia magnética (RMN) de sistema nervioso central, que evidenció, asociada a la sinusitis frontoetmoidal, la presencia de un absceso subcutáneo frontal y signos compatibles con osteomielitis; no se observó afectación de la duramadre (*Figura 4*). Se realizó intervención neuroquirúrgica mediante incisión bicoronal con *toilette* quirúrgica y esqueletización del seno frontal. Asimismo, mediante abordaje endoscópico, se realizó antróstomía maxilar bilateral. En el procedimiento, se tomó muestra de tejido para anatomía patológica y se constató, en hueso frontal, osteomielitis crónica secundaria a sinusitis. Se inició antibioticoterapia empírica con ceftriaxona, vancomicina y metronidazol. El cultivo de material de seno maxilar desarrolló *Streptococcus constellatus* y *Staphylococcus epidermidis*, por lo cual se modificó la medicación a la sensibilidad del germen; continuó el tratamiento con clindamicina hasta cumplir 10 días de antibioticoterapia intravenosa. Al

FIGURA 1. Tumoración frontal de aspecto inflamatorio



FIGURA 2. Tomografía computada de encéfalo y macizo facial, corte axial. Se observa colección subperióstica

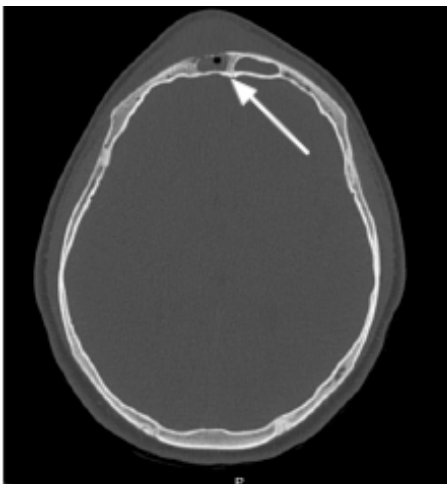


FIGURA 3. Tomografía computada con reconstrucción. Se evidencia erosión ósea

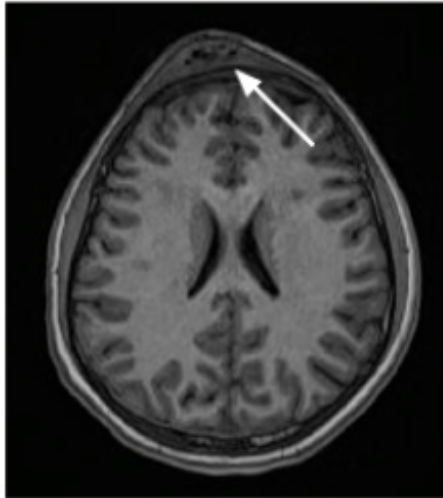


egreso hospitalario, continuó el tratamiento con amoxicilina-clavulánico y trimetoprima-sulfametoxazol hasta completar 4 meses totales. Debido a la gravedad del cuadro, se evaluó el estado inmunológico, que arrojó un resultado normal.

Una vez resuelto el cuadro infeccioso, el Servicio de Otorrinolaringología realizó una cirugía endoscópica funcional de los senos (FESS) para apertura de los *ostium* a fin de prevenir la recurrencia. El joven presentó una evolución favorable tanto clínica como imagenológica.

DISCUSIÓN

El tumor inflamatorio de Pott es una complicación infrecuente de la sinusitis frontal, caracterizado por tumefacción en la frente, consecuencia de un absceso subperióstico secundario a la osteomielitis del hueso frontal.¹ Las complicaciones en la sinusitis llegan a 1 cada 10 000 casos.² Se presenta en todas las edades, con predominio durante la adolescencia. Esto se debe a las características anatómicas asociadas a esta etapa. En primer lugar, la neumatización de los senos frontales, iniciada alrededor de los

FIGURA 4. Resonancia magnética de cerebro T1. Se observa absceso subcutáneo frontal y osteomielitis

6 años, se completa entre los 12 y 15 años.^{2,3} Por otro lado, el caudal de las venas diploicas, que drenan la mucosa de los senos frontales y facilitan la propagación hematógena de la infección al hueso y al cerebro, aumenta en este período.^{1,4}

Presenta mayor prevalencia en varones,⁵ y entendemos que esto podría relacionarse con la mayor frecuencia de traumatismos en este grupo. Las causas más frecuentes son la sinusopatía frontal y el antecedente de traumatismo frontal. Etiologías menos frecuentes son las picaduras de insectos, los tumores malignos, la acupuntura^{1,3} y el consumo intranasal de cocaína.²

Los gérmenes causantes son los de la rinosinusitis bacteriana aguda,⁶ principalmente *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y las bacterias anaerobias. En el caso clínico presentado, se aisló una flora mixta de *Streptococcus constellatus* y *Staphylococcus epidermidis*.

Los síntomas incluyen cefaleas, tumefacción periorbitaria, tumoración frontal, fístula cutánea, fiebre y rinorrea purulenta. Sugieren compromiso intracraneal la fiebre, convulsiones, cefalea, letargo, vómitos y déficits neurológicos focales.^{1,4,6} La tasa de infección intracraneal puede ser tan alta como del 60 % al 100 %.⁶ La diseminación puede darse de dos formas: directa, a través de la tabla ósea posterior, que ocurre por el proceso inflamatorio local; o a través de émbolos sépticos por las venas diploicas, las cuales no poseen válvulas que impidan la diseminación hematógena hacia los senos duros.³ Entre las

complicaciones intracraneales, se encuentran el empiema subdural, el absceso cerebral, la celulitis orbitaria, el absceso intraorbitario, las trombosis venosas y el absceso epidural.^{6,7}

El diagnóstico requiere una anamnesis dirigida, el examen clínico completo y estudios imagenológicos del área afectada, que permiten, además, evaluar la presencia de posibles complicaciones.⁶ El estudio por imágenes recomendado es la TC contrastada con secuencias cerebrales y óseas, que evidencia la sinusitis, erosión ósea, colección subperióstica y extensión intracraneal. La RMN proporciona una resolución superior de los tejidos blandos, lo que facilita la detección de la patología intracraneal, la trombosis del seno dural y el edema óseo. Sin embargo, consume más tiempo, requiere anestesia en niños pequeños y suele estar menos disponible. En síntesis, la imagen más efectiva y comúnmente utilizada es la TC. No obstante, en los casos con sospecha clínica de afectación intracraneal, la RMN se considera el *gold standard*.^{1,3,5,6}

Entre los diagnósticos diferenciales, se incluyen el quiste sebáceo infectado, quistes dermoides, lipomas, lipoblastomas, mucocelos de seno frontal, pseudoaneurismas de la arteria temporal superficial y tumores malignos.⁷

El joven que se presenta en este artículo no tuvo manifestaciones clínicas compatibles con afectación intracraneal, por lo que se realizó inicialmente TC, en la que se evidenció compromiso de la pared anterior y la posterior del seno frontal. Frente a este hallazgo, se realizó

RMN para descartar compromiso intracraneal.

El tumor inflamatorio de Pott requiere un manejo temprano y rápido para evitar su progresión a complicaciones potencialmente mortales.^{1,6,8} Es necesaria una intervención multidisciplinaria, en la que participen clínicos, otorrinolaringólogos, neurocirujanos, oftalmólogos e infectólogos.⁵

El tratamiento quirúrgico y la antibioticoterapia prolongada son los pilares del tratamiento. Dado que la infección suele ser polimicrobiana, se recomienda el uso de antibióticos intravenosos de amplio espectro con penetración a través de la barrera hematoencefálica.⁵ Se sugiere un triple esquema para cubrir grampositivos y anaerobios durante 5 a 8 semanas; un posible tratamiento empírico inicial es vancomicina, cefalosporina de tercera generación y metronidazol.² El drenaje del material purulento disminuye el efecto de masa, mejora la penetración del antibiótico y permite identificar los agentes causales.² El pronóstico del tumor inflamatorio de Pott suele ser favorable. En la era de los antibióticos, la mortalidad se redujo del 60 % al 3,7 %.⁶

En nuestro caso, se realizó un abordaje multidisciplinario oportuno, una *toilette* neuroquirúrgica que permitió ajustar el tratamiento antibiótico al rescate microbiológico y cirugía endoscópica funcional de los senos para prevenir recurrencias.

La intervención quirúrgica se puede realizar mediante un abordaje externo, en forma endoscópica intranasal o combinando ambas posibilidades. Los cirujanos que opten por un abordaje endoscópico deben estar preparados para llevar adelante un abordaje externo según necesidad.^{8,9} El drenaje quirúrgico externo es rápido y eficaz. Proporciona la visualización directa del seno, el drenaje del absceso, la eliminación del tejido óseo necrótico y la eventual craneotomía. El abordaje endoscópico es una alternativa menos invasiva con menor

morbilidad y mejores resultados estéticos.⁶ Se desaconseja en presencia de grandes colecciones subperiósticas y secreciones sinusales o compromiso intracraneal loculado; su principal limitación es el mayor riesgo de sangrado de mucosa y edema tisular.^{6,8,9} El abordaje combinado permite el acceso a otros senos afectados.

Para concluir, deseamos resaltar que el tumor inflamatorio de Pott requiere una alta tasa de sospecha, ya que suele presentar síntomas inespecíficos y representa una complicación inusual de una patología frecuente. La gran mayoría de las personas que presentan este cuadro, tratadas adecuadamente, se recuperan sin complicaciones ni secuelas neurológicas a largo plazo. ■

REFERENCIAS

1. Ainsa Laguna D, Pons Morales S, Muñoz Torno-Figueres A, Vega Senra M, Otero Reigada M. Tumor inflamatorio de Pott: una complicación infrecuente de la sinusitis frontal. *An Pediatr*. 2014;80(5):317-20.
2. Gonzalez AM, De Lillo L, Dondoglio P. Tumoración de Pott. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(5):e109-12.
3. Moreno LA, Montoya RD, Acero de la Parra GM, Marrugo G. Pseudotumor inflamatorio de Pott: una complicación olvidada y peligrosa de la sinusitis. *Rev Fac Med*. 2017;65(2):373-6.
4. Salomão JF, Cervante TP, Bellas AR, Boechat MC, et al. Neurosurgical implications of Pott's puffy tumor in children and adolescents. *Childs Nerv Syst*. 2014;30(9):1527-34.
5. Liu A, Powers AK, Whigham AS, Whitlow CT, Shetty AK. A Child with Fever and Swelling of the Forehead. Pott's puffy tumor and epidural abscess complicating frontal sinusitis. *Clinical Pediatrics (Phila)*. 2015;54(8):803-5.
6. Koltzsidopoulos P, Papageorgiou E, Skoulakis C. Pott's Puffy Tumor in Children: A Review of the Literature. *Laryngoscope*. 2020;130(1):225-31.
7. Salom-Coveñas S, Benito-Navarro JR, Gutiérrez-Gallardo A, Porras-Alonso E. Tumor inflamatorio de Pott. Descripción de un caso. *Rev ORL*. 2020;11(4):467-72.
8. Parida P, Surianarayanan G, Ganeshan S, Saxena S. Pott's puffy tumor in pediatric age group: A retrospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(9):1274-7.
9. Bambakidis N, Cohen A. Intracranial complications of frontal sinusitis in children: Pott's puffy tumor revisited. *Pediatr Neurosurg*. 2001;35(2):82-9.



Pott's puffy tumor: A rare complication of sinusitis. A case report

Ignacia Viana^a, María L. Nucifora^a, Luciana Vera^b, Agostina B. Vietri^a, Alejandra Ariovich^b

ABSTRACT

A rare complication of frontal sinusitis includes Pott's puffy tumor. It manifests as a swelling of the forehead due to the presence of a subperiosteal abscess secondary to osteomyelitis of the frontal bone. A timely diagnosis allows for an early, intensive medical and surgical treatment, which is critical to prevent serious intracranial complications.

Here we describe the case of a 12-year-old boy with Pott's puffy tumor as a complication of pansinusitis. This case was a diagnostic challenge; however, a timely treatment allowed for a favorable clinical course.

Keywords: Pott's puffy tumor; frontal sinusitis; frontal bone; osteomyelitis; pediatrics.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10151.eng>

To cite: Viana I, Nucifora ML, Vera L, Vietri AB, Ariovich A. Pott's puffy tumor: A rare complication of sinusitis. A case report. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310151.

^a Clinical Pediatrics; ^b Department of Adolescence; Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to Ignacia Viana: nachaviana@hotmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 7-7-2023

Accepted: 11-22-2023



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

INTRODUCTION

In 1775, Sir Percivall Pott first described a subperiosteal abscess of the frontal bone with osteomyelitis, manifested as a localized lump on the forehead.¹ Although initially described as a consequence of trauma, Pott's puffy tumor (PPT) is a rare complication of frontal sinusitis, characterized by swelling and edema of the forehead.² A late diagnosis and treatment of this condition may result in intracranial complications.³ For an adequate recovery, intravenous antibiotic therapy accompanied by surgical treatment is required.⁴

Here, we describe the case of a male adolescent with Pott's puffy tumor.

CASE REPORT

A previously healthy 12-year-old boy consulted due to headache associated with swelling in the frontal region. When the initial case history was taken, no history of travel, trauma, or recent infections was noted. Based on the described data, at first, a soft tissue ultrasound was done, which showed frontal cellulitis; an empirical antibiotic therapy with cephalexin was started. During the course of his condition, he had fever episodes with worsening of the lesion. A history of purulent nasal discharge of long duration was noted during the subsequent directed history taking.

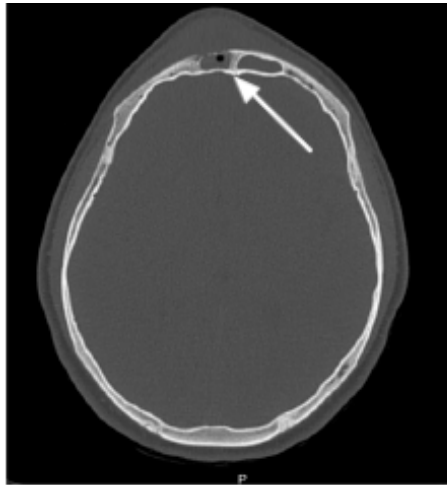
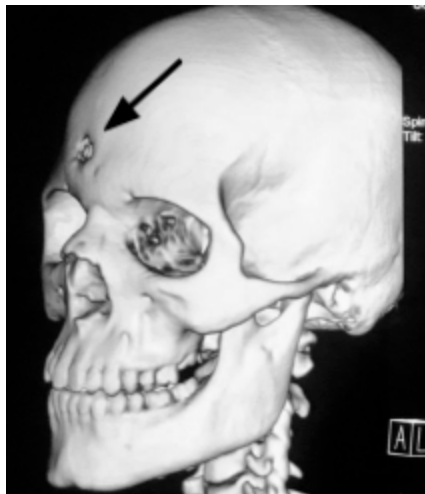
On physical examination, the boy was in good general condition; his neurological examination was normal; he had a frontal tumor that measured 5 × 5 cm with signs of inflammation, and no evidence of

abrasion of the surrounding skin (*Figure 1*). Given the possibility of complicated sinusitis, a computed tomography (CT) scan of the brain and facial bones was performed, which revealed pansinusitis, frontal subperiosteal inflammation with bubbles and bone erosions in the anterior and posterior walls of the frontal sinus (*Figures 2 and 3*). The patient was hospitalized due to suspected Pott's puffy tumor as a complication of frontal sinusitis.

An additional study was a magnetic resonance imaging (MRI) of the central nervous system, which showed the presence of a frontal subcutaneous abscess and signs compatible with osteomyelitis in association with ethmoiditis; no involvement of the dura mater was observed (*Figure 4*). A neurosurgery was done by bicoronal incision with surgical debridement and skeletonization of the frontal sinus. Likewise, a bilateral maxillary antrostomy was done by endoscopic approach. During the surgery, a tissue sample was collected for pathological examination. Chronic osteomyelitis secondary to sinusitis in the frontal bone was confirmed. An empirical antibiotic therapy with ceftriaxone, vancomycin, and metronidazole was initiated. *Streptococcus constellatus* and *Staphylococcus epidermidis* developed in the culture of maxillary sinus material; therefore, the medication was adapted to the sensitivity of the microorganisms. The therapy with clindamycin was continued until completing 10 days of intravenous antibiotic therapy. Upon hospital discharge, therapy with amoxicillin-clavulanic acid and trimethoprim-sulfamethoxazole was continued for 4 months.

FIGURE 1. Frontal swollen mass



FIGURE 2. Computed tomography scan of the brain and facial bones, axial section. Subperiosteal collection**FIGURE 3. Computed tomography image reconstruction. Bone erosion**

Due to the severity of the condition, the patient's immune status was assessed and was normal.

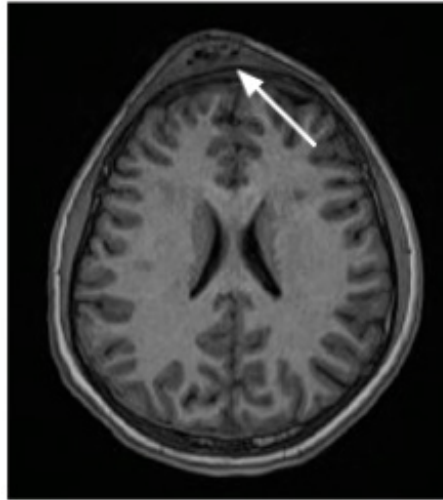
Once the infectious condition resolved, the Department of Ear, Nose, and Throat (ENT) performed a functional endoscopic sinus surgery (FESS) to open the ostium and thus prevent recurrence. The boy had a favorable clinical and imaging course.

DISCUSSION

Pott's puffy tumor is a rare complication of frontal sinusitis, characterized by swelling of the forehead resulting from a subperiosteal

abscess secondary to frontal bone osteomyelitis.¹ Complications in sinusitis are as high as 1 in 10 000 cases.² It occurs at all ages, predominantly during adolescence. This is due to the anatomical characteristics associated with this stage of life. Firstly, pneumatization of the frontal sinuses, which begins around 6 years of age and is completed between 12 and 15 years of age.^{2,3} In addition, the flow of diploic veins, which drain the mucosa of the frontal sinuses and facilitate hematogenous spread of infection to the bone and brain, increases in this period.^{1,4}

FIGURE 4. Magnetic resonance imaging of the brain, T1 sequence. Frontal subcutaneous abscess and osteomyelitis



It is more prevalent among males,⁵ and this may be related to the higher frequency of trauma in this group. The most frequent causes include frontal sinusitis and a history of frontal trauma. Less frequent etiologies include insect bites, malignant tumors, acupuncture,^{1,3} and intranasal use of cocaine.²

Causative microorganisms are the same as in acute bacterial rhinosinusitis,⁶ mainly *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, and anaerobic bacteria. In the case reported here, a mixed flora of *Streptococcus constellatus* and *Staphylococcus epidermidis* was isolated.

Symptoms include headache, periorbital swelling, frontal swelling, skin fistula, fever, and purulent nasal discharge. Fever, seizures, headache, lethargy, vomiting, and focal neurological deficits suggest intracranial involvement.^{1,4,6} The rate of intracranial infection may be as high as 60% to 100%.⁶ Dissemination may occur in 2 ways: directly, through the posterior bone table, which occurs due to the local inflammatory process; or through septic emboli through the diploic veins, which do not have valves that prevent hematogenous spread to the dural sinuses.³ Intracranial complications include subdural empyema, brain abscess, orbital cellulitis, intraorbital abscess, venous thrombosis, and epidural abscess.^{6,7}

Diagnosis requires a directed case history, a complete clinical examination, and imaging studies of the affected area, which also allow to assess the presence of potential complications.⁶

The recommended imaging study is a CT of the brain and bones with contrast, which helps to detect sinusitis, bone erosion, subperiosteal collection, and intracranial involvement. An MRI provides superior soft tissue resolution, facilitating the detection of intracranial conditions, dural sinus thrombosis, and bone edema. However, an MRI is more time consuming, requires anesthesia in young children, and is usually less available. In summary, the most effective and commonly used imaging study is a CT. However, when intracranial involvement is suspected, an MRI is considered the gold standard.^{1,3,5,6}

Differential diagnoses include infected sebaceous cyst, dermoid cyst, lipoma, lipoblastoma, frontal sinus mucocele, superficial temporal artery pseudoaneurysm, and malignant tumors.⁷

The patient described in this article had no clinical manifestations compatible with intracranial compromise, so a CT scan was initially performed, which showed involvement of the anterior and posterior wall of the frontal sinus. Given this finding, an MRI was done to rule out any intracranial lesion.

Pott's puffy tumor requires an early and rapid management to prevent its progression to life-threatening complications.^{1,6,8} A multidisciplinary approach is necessary, with the participation of clinicians, ENT specialists, neurosurgeons, ophthalmologists, and infectious disease specialists.⁵

Surgery and prolonged antibiotic therapy are the mainstays of treatment. Since the infection is

usually polymicrobial, the use of broad-spectrum intravenous antibiotics with penetration through the blood-brain barrier is recommended.⁵ A triple antibiotic regimen is suggested to cover gram-positive and anaerobic bacteria for 5 to 8 weeks; a potential initial empirical therapy includes vancomycin, third generation cephalosporin, and metronidazole.² The drainage of purulent material decreases the mass effect, improves antibiotic penetration, and allows to identify causative microorganisms.² The prognosis of Pott's puffy tumor is usually favorable. In the antibiotic era, mortality reduced from 60% to 3.7%.⁶

In our case, a timely multidisciplinary approach with neurosurgical debridement, that allowed to adjust the antibiotic therapy to the isolated microorganism, and a functional endoscopic sinus surgery prevented recurrence.

The surgery may be done through an external approach, an intranasal endoscopy, or combining both approaches. Surgeons who opt for an endoscopic approach must be prepared to perform an external approach, if needed.^{8,9} The external surgical drainage is fast and effective. It allows to see the sinus directly, drain the abscess, remove necrotic bone tissue, and perform an eventual craniotomy. The endoscopic approach is a less invasive option with less morbidity and better esthetic results.⁶ It is not recommended in the presence of large subperiosteal collections and sinus secretions or loculated intracranial involvement; its main limitation is the increased risk of mucosal bleeding and tissue edema.^{6,8,9} The combined approach allows access to other compromised sinuses.

To conclude, it is worth emphasizing that Pott's puffy tumor requires a high rate of suspicion, as it usually presents with nonspecific symptoms and accounts for an unusual complication of a frequent condition. The vast majority of people with this condition, if properly treated, recover without complications or long-term neurological sequelae. ■

REFERENCES

1. Ainsa Laguna D, Pons Morales S, Muñoz Torno-Figueres A, Vega Senra M, Otero Reigada M. Tumor inflamatorio de Pott: una complicación infrecuente de la sinusitis frontal. *An Pediatr*. 2014;80(5):317-20.
2. González AM, De Lillo L, Dondoglio P. Tumoración de Pott. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2013;111(5):e109-12.
3. Moreno LA, Montoya RD, Acero de la Parra GM, Marrugo G. Pseudotumor inflamatorio de Pott: una complicación olvidada y peligrosa de la sinusitis. *Rev Fac Med*. 2017;65(2):373-6.
4. Salomão JF, Cervante TP, Bellas AR, Boechat MC, et al. Neurosurgical implications of Pott's puffy tumor in children and adolescents. *Childs Nerv Syst*. 2014;30(9):1527-34.
5. Liu A, Powers AK, Whigham AS, Whitlow CT, Shetty AK. A Child with Fever and Swelling of the Forehead. Pott's puffy tumor and epidural abscess complicating frontal sinusitis. *Clinical Pediatrics (Phila)*. 2015;54(8):803-5.
6. Koltzsidopoulos P, Papageorgiou E, Skoulakis C. Pott's Puffy Tumor in Children: A Review of the Literature. *Laryngoscope*. 2020;130(1):225-31.
7. Salom-Coveñas S, Benito-Navarro JR, Gutiérrez-Gallardo A, Porras-Alonso E. Tumor inflamatorio de Pott. Descripción de un caso. *Rev ORL*. 2020;11(4):467-72.
8. Parida P, Surianarayanan G, Ganeshan S, Saxena S. Pott's puffy tumor in pediatric age group: A retrospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(9):1274-7.
9. Bambakidis N, Cohen A. Intracranial complications of frontal sinusitis in children: Pott's puffy tumor revisited. *Pediatr Neurosurg*. 2001;35(2):82-9.

Celulitis eosinofílica (síndrome de Wells) en una paciente en edad pediátrica

María J. Aráoz^a , María M. Buján^a , María del V. Centeno^b , Andrea B. Cervini^a 

RESUMEN

El síndrome de Wells o celulitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria de origen desconocido, de aparición infrecuente en la edad pediátrica. Suele manifestarse clínicamente como placas eritematoedematosas, nódulos, pápulas, ampollas, entre otros. Se presenta una paciente en edad pediátrica con nódulos subcutáneos asintomáticos generalizados asociados a eosinofilia grave. El estudio histopatológico de las lesiones fue compatible con celulitis de Wells. Se realizó una evaluación interdisciplinaria en busca de la causa y trastornos eosinofílicos asociados, sin resultados positivos. Se indicó tratamiento sistémico con corticoides y presentó buena respuesta, pero, ante la recidiva de las lesiones tras su suspensión, se indicó dapsona como tratamiento de segunda línea, con mejoría posterior de las lesiones y de la eosinofilia. El objetivo del reporte es presentar una paciente con una manifestación atípica de síndrome de Wells y su desafío terapéutico.

Palabras clave: síndrome de Wells; celulitis; eosinofilia; dapsona; niño.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10187>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10187.eng>

Cómo citar: Aráoz MJ, Buján MM, Centeno M del V, Cervini AB. Celulitis eosinofílica (síndrome de Wells) en una paciente en edad pediátrica. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310187.

^a Servicio de Dermatología; ^b Servicio de Patología; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María J. Aráoz: araozm Josefina@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 30-8-2023

Aceptado: 26-12-2023



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

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wells (SW) o celulitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria de origen desconocido, descrita por Wells en 1971 como una dermatosis granulomatosa recurrente asociada a eosinofilia.¹⁻⁵ Es una patología poco frecuente que se presenta bajo diferentes formas clínicas; la más frecuente es la celulitis. Tiende a la regresión espontánea, aunque en algunas ocasiones puede ser necesario realizar tratamiento; los corticoides sistémicos son de primera línea. Se presenta el caso de una niña con una forma clínica poco frecuente de SW que requirió una alternativa terapéutica para evitar la corticoterapia prolongada.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 5 años de edad, en seguimiento en nuestro hospital por eosinofilia, que había sido evaluada previamente en nuestro servicio en diferentes oportunidades por presentar una dermatosis pruriginosa, asumida como prurigo. Consultó por la aparición de múltiples nódulos asintomáticos de un mes de evolución. Al examen físico, presentaba nódulos de consistencia duroelástica, asintomáticos, sin cambio de coloración en la piel suprayacente, localizados en rostro, miembros superiores e inferiores, tronco y región paravertebral (*Figura 1*),

y micropápulas eritematosas, dispuestas en empedrado, pruriginosas, localizadas en rodillas y dorso de pies (*Figura 2*).

Se solicitaron estudios de laboratorio que mostraron eosinofilia grave ($7400/\text{mm}^3$ eosinófilos) e inmunoglobulina E levemente elevada de 54 UI/ml, con perfil reumatológico normal y serologías negativas. Se solicitó, además, una radiografía de tórax y ecografía abdominal sin hallazgos patológicos, prueba cutánea para tuberculosis PPD e hisopado de fauces negativos. Se realizó una biopsia cutánea de una de las lesiones del miembro inferior. Los cultivos resultaron negativos; en el estudio histopatológico se evidenció una dermohipodermatitis eosinofílica con áreas de degranulación con material acelular eosinófilo y detritus celulares sobre fibras de colágeno, denominada "figura en llama", rodeados por histiocitos, conformando granulomas (*Figuras 3 y 4*), hallazgos compatibles con una celulitis eosinofílica. Con el objetivo de descartar trastornos asociados y por la eosinofilia grave, se solicitó la evaluación por reumatología, oftalmología, cardiología e infectología, sin hallazgos patológicos. El Servicio de Hematología realizó estudios de citometría de flujo, citogenético de médula ósea y estudios de biología molecular, y se descartaron las causas hematológicas de hipereosinofilia.

FIGURA 1. Nódulo subcutáneo en cara lateral de tronco



FIGURA 2. Nódulos subcutáneos en cara interna de ambas rodillas, que dan el aspecto de rodillas ensanchadas. Micropápulas eritematosas en piel suprayacente



FIGURA 3. Histopatología H&E 10x: infiltrado celular en dermis, asociado a material amorfo sobre el colágeno ("figuras en llamas")

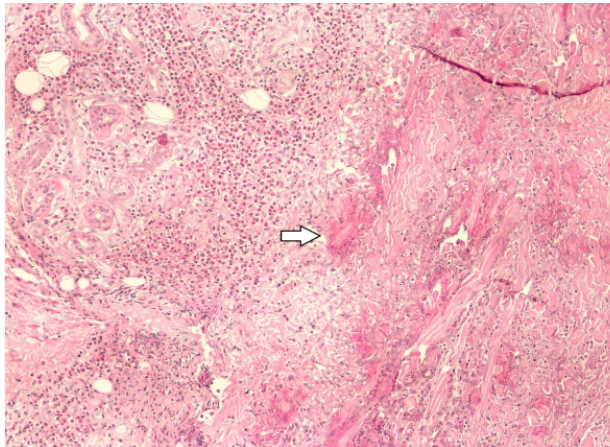
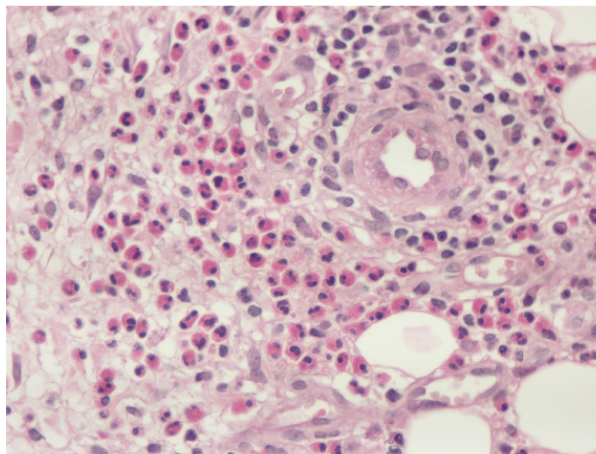


FIGURA 4. Histopatología H&E 40x: infiltrado eosinofílico



Inició tratamiento con metilprednisona 1 mg/kg/día, dosis que recibió durante 15 días y se disminuyó paulatinamente. Las lesiones y la eosinofilia periférica se resolvieron al mes de tratamiento. Sin embargo, a los 2 meses, reaparecieron nódulos en diferentes áreas del tegumento por lo que se decidió, para evitar los efectos adversos de la corticoterapia prolongada, iniciar tratamiento con dapsona 2 mg/kg/día, con previo resultado de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa normal. La paciente evolucionó favorablemente, resolvió las lesiones cutáneas a los 4 meses y la eosinofilia periférica a los 9 meses. Al año de iniciado el tratamiento, comenzó el descenso lento y progresivo. Actualmente, se encuentra en el quinto mes de descenso, sin efectos adversos y libre de lesiones.

DISCUSIÓN

El SW es una patología infrecuente; existen menos de 200 casos descritos en la literatura y, si bien afecta a pacientes de cualquier edad, se observa más frecuentemente en adultos.^{1,5-9}

En la actualidad, su etiología no es del todo conocida. Se postula que es ocasionado por una reacción de hipersensibilidad tipo IV a diversos desencadenantes exógenos o endógenos (desórdenes hematológicos, fármacos, vacunas, infecciones, entre otros). El 50 % de los casos son idiopáticos, como creemos que es el caso de nuestra paciente.^{1,2,5-11} Dentro de los fármacos, se mencionan antibióticos (penicilina y derivados, tetraciclinas, clindamicina), diazepam, AINE (aspirina, diclofenac), diuréticos, antineoplásicos, anti-TNF, entre otros.^{1,2}

En su fisiopatogenia, se describe que los linfocitos T activarían la producción de interleucina 5 (IL5), favoreciendo la producción, adhesión y activación de los eosinófilos en los tejidos e induciendo la expresión de la cadena alfa del receptor de interleucina 2 (CD25), y, ante la presencia de interleucina 2 (IL2), la degranulación de los eosinófilos con el consiguiente edema e inflamación tisular.^{1,2,5-11} Este mecanismo es compartido por otros cuadros mediados por eosinófilos, tales como el síndrome hipereosinofílico, la fascitis eosinofílica y el síndrome de Churg-Strauss, lo que ha llevado a diversos autores a considerar el SW como una manifestación cutánea de los anteriores, y no como una entidad en sí misma. Sin embargo, el SW tiene características clínicas e histológicas propias.⁸

La presentación clínica es muy variada; la forma “celulitis-like” es la más frecuente. Las lesiones se presentan de forma súbita, distribuidas en cualquier sitio, con predilección en miembros y, con menor frecuencia, tronco y cara. Pueden asociarse a síntomas prodrómicos como prurito y ardor en los sitios afectados. Las lesiones se presentan generalmente como placas eritematoedematosas únicas o múltiples, de forma anular, de bordes infiltrados, levemente pruriginosas y sin aumento de la temperatura local.^{1,2,5,7,10} Si bien esta forma de presentación es la más característica, el SW se puede manifestar con nódulos, pápulas, vesículas, ampollas o simil urticaria.^{3,6,8,9,11-13} Luego de la etapa aguda, las lesiones involucionan espontáneamente entre 2 y 8 semanas, dejando hiperpigmentación residual, atrofia símil morfea, o se curan *ad integrum*.^{1,2,7,8,11} Sin embargo, en el 50 % de los pacientes, se observa recurrencia de las lesiones y la duración promedio de la enfermedad es entre 3 y 4 años.^{1,5,8} Es infrecuente la presencia de síntomas sistémicos como malestar, fiebre, artralgias y/o linfadenopatías, que se manifiestan en formas más graves y crónicas de la enfermedad.^{1,7-9,11} La eosinofilia periférica se detecta en el 50 % de los pacientes y se la ha relacionado a la actividad de la enfermedad, así también el aumento de IL 5. En ocasiones, algunos pacientes presentan discreto aumento de la eritrosedimentación y de la IgE.^{1,4,5,7,8,10}

Nuestra paciente presentó características poco frecuentes de este síndrome, manifestado por múltiples nódulos subcutáneos, sin repercusión sistémica, pero asociado a eosinofilia grave y elevación de la IgE.

Los hallazgos histológicos varían según el momento en que se realiza la biopsia. En la etapa aguda, predomina el edema en la dermis, acompañado de un denso infiltrado de eosinófilos, sin presencia de vasculitis; en la subaguda, se observan histiocitos y los eosinófilos que degranulan en torno a los haces de colágeno, formando las típicas figuras en llamas (material amorfo producto de la degranulación del eosinófilo sobre el colágeno); y en la etapa crónica, se observan histiocitos y células multinucleadas que forman granulomas tipo cuerpo extraño rodeando dichas figuras, con tendencia a la desaparición. Cabe destacar que, si bien las figuras en llama son muy características del SW, no son patognomónicas, ya que pueden encontrarse en otras dermatosis como el eccema, picaduras, mucinosis folicular, penfigoide, parásitos, entre otras.^{1,2,4,5,7-9,11-13}

Los diagnósticos diferenciales del SW varían según su forma de presentación. En primera instancia, debe realizarse con la celulitis de origen infeccioso, especialmente bacteriana.^{2,5,12-13} Características como el aspecto de las lesiones, la presencia de eosinofilia y la falta de respuesta a antibióticos pueden orientar el diagnóstico de SW. Otras patologías para considerar son la dermatitis de contacto, la urticaria, el granuloma anular, exantemas virales y picaduras de insectos.^{2,7-9}

Diversos tratamientos fueron descriptos con éxito variable, pero debe adecuarse a la extensión y la gravedad de la enfermedad. Se recomienda en primer lugar tratar la causa subyacente en caso de ser identificada. Los corticoides sistémicos son el tratamiento de elección: meprednisona 1-2 mg/kg/día con posterior descenso gradual.^{1,4,5,7,9} En caso de presentar pocas lesiones, se recomienda el uso de corticoides tópicos.^{1,7,9,13} En aquellos pacientes que presentan recurrencia o recidiva de la enfermedad o escasa respuesta al tratamiento con corticoides, se ha descripto el uso de dapsona como un fármaco efectivo.^{1,4,7,9,11} Otros tratamientos utilizados son la ciclosporina, minociclina, tetraciclina, griseofulvina, azatioprina, anakinra y benralizumab.^{1,3,4,7,9,11,13} En nuestra paciente, si bien respondió a los corticoides sistémicos, ante la recurrencia de las lesiones y para evitar efectos adversos, se optó por la utilización de la dapsona con muy buena respuesta. Algunos autores sugieren que los antihistamínicos serían útiles para el manejo del prurito.^{9,13}

El SW constituye una dermatosis poco frecuente en la edad pediátrica. Compartimos el caso de una niña de 5 años de edad con una presentación clínica poco frecuente de SW, que recibió tratamiento con dapsona como alternativa terapéutica a la corticoterapia, con buena respuesta. ■

REFERENCIAS

1. Caram ME, Torre AC. Síndrome de Wells. *Dermatol Argent*. 2016;22(2):62-70.
2. Heelan K, Ryan JF, Shear NH, Egan C. Wells syndrome (eosinophilic cellulitis): Proposed diagnostic criteria and a literature review of the drug-induced variant. *J Dermatol Case Rep*. 2013;7(4):113-20.
3. Blomberg M, Winther C, Høytrup S, Skov L. Treatment of Widespread Eosinophilic Cellulitis (Wells' Syndrome) with Benralizumab. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(18):adv00332.
4. Caputo R, Marzano AV, Vezzoli P, Lunardon L. Wells syndrome in adults and children: a report of 19 cases. *Arch Dermatol*. 2006;142(9):1157-61.
5. Cormerais M, Poizeau F, Darrieux L, Tisseau L, Safa G. Wells' Syndrome Mimicking Facial Cellulitis: A Report of Two Cases. *Case Rep Dermatol*. 2015;7(2):117-22.
6. Boura P, Sarantopoulos A, Lefaki I, Skendros P, Papadopoulos P. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) as a cutaneous reaction to the administration of adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):839-40.
7. González Martínez F, Santos Sebastián MM, Navarro Gómez ML, Saavedra Lozano J, Hernández Sampelayo T. Celulitis eosinofílica: síndrome de Wells. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(5):509-11.
8. Gómez-Zubiaur A, Medina-Montalvo S, Piteiro-Bermejo AB, Vélez-Velázquez MD, et al. Síndrome de Wells': presentación de 2 casos y revisión de la literatura. *Piel (Barc)*. 2018;33(1):5-13.
9. Sinno H, Lacroix JP, Lee J, Izadpanah A, et al. Diagnosis and management of eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): a case series and literature review. *Can J Plast Surg*. 2012;20(2):91-7.
10. Bansal M, Rai T, Pandey SS. Wells syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3(3):187-9.
11. Brasileiro LG, Abreu MAMde, Paschoal RS. Wells' syndrome: the importance of differential diagnosis. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):370-2.
12. Gandhi RK, Coloe J, Peters S, Zirwas M, Darabi K. Wells syndrome (eosinophilic cellulitis): a clinical imitator of bacterial cellulitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(7):55-7.
13. Belfeki N, Gharbi E, Flateau C, Diamantis S. Erysipelalike presentation of Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis). *Reumatismo*. 2020;71(4):226-9.



Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) in a female pediatric patient

María J. Aráoz^a , María M. Buján^a , María del V. Centeno^b , Andrea B. Cervini^a

ABSTRACT

Wells' syndrome, or eosinophilic cellulitis, is an inflammatory disease of unknown origin, uncommon in the pediatric age. It usually appears clinically as erythematous and edematous plaques, nodules, papules, blisters, among other symptoms. Here we describe the case of a female pediatric patient with generalized, asymptomatic subcutaneous nodules associated with severe eosinophilia. The histopathological examination of the lesions was compatible with Wells' syndrome. An interdisciplinary evaluation was performed to establish the cause and look for associated eosinophilic disorders; the results were negative. Systemic corticosteroids were indicated and the patient had a good response; however, in view of the recurrence of the lesions after treatment discontinuation, dapsone was indicated as a second-line treatment, with subsequent improvement of the lesions and eosinophilia. The aim of this report was to describe the case of a female patient with an atypical manifestation of Wells' syndrome and the resulting therapeutic challenge.

Keywords: *Wells' syndrome; cellulitis; eosinophilia; dapsone; child.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10187.eng>

To cite: Aráoz MJ, Buján MM, Centeno M del V, Cervini AB. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) in a female pediatric patient. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310187.

^a Department of Dermatology; ^b Department of Pathology; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, City of Buenos Aires, Argentina.

Correspondence to María J. Aráoz: araozmjosefina@gmail.com

Funding: None.

Conflict of interest: None.

Received: 8-30-2023

Accepted: 12-26-2023



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

Wells' syndrome (WS), or eosinophilic cellulitis, is an inflammatory disease of unknown origin, first described by Wells in 1971 as a recurrent granulomatous skin disorder associated with eosinophilia.¹⁻⁵ It is a rare disease that presents different clinical forms; the most common is cellulitis. Wells' syndrome tends to show a spontaneous regression, although sometimes treatment may be necessary; systemic corticosteroids are the first-line of treatment. Here we describe the case of a girl with a rare clinical form of Wells' syndrome that required a therapeutic alternative to avoid prolonged corticosteroid use.

CASE REPORT

This was a 5-year-old female patient who was receiving follow-up in our hospital due to eosinophilia, who had been previously assessed by our Department on different occasions due to pruritic skin disorder, assumed to be prurigo. She consulted due to the development of multiple asymptomatic nodules for the past month. On physical examination, she had asymptomatic nodules of hard-elastic consistency, with no change in color of the overlying skin, located on her face, upper and lower limbs, trunk, and paravertebral region (*Figure 1*), and pruritic

erythematous micropapules, arranged in cobblestones, located on the knees and dorsum of the feet (*Figure 2*).

The laboratory tests showed severe eosinophilia (7400 eosinophils/mm³) and slightly elevated immunoglobulin E (54 IU/mL), with normal rheumatology profile screen and negative serologies. In addition, a chest X-ray and an abdominal ultrasound did not show any pathological finding; the tuberculin test (PPD) was negative; and the throat swab was negative. A skin biopsy of one of the lesions of the lower limb was performed. The cultures were negative; the histopathological examination showed eosinophilic dermohypodermatitis with areas of degranulation with eosinophilic acellular material and cellular detritus on collagen fibers, called "flame figure," surrounded by histiocytes and forming granulomas (*Figures 3 and 4*); the findings were compatible with eosinophilic cellulitis. To rule out associated disorders and due to severe eosinophilia, the patient was assessed by the Departments of Rheumatology, Ophthalmology, Cardiology, and Infectious Diseases; no pathological findings were noted. The Department of Hematology performed a flow cytometry, bone marrow cytogenetic study, and molecular biology studies; the hematologic causes of hypereosinophilia were ruled out.

FIGURE 1. Subcutaneous nodule in the side of the trunk



FIGURE 2. Subcutaneous nodules in the inner side of both knees, which make her knees appear enlarged. Erythematous micropapules in the overlaying skin



FIGURE 3. Histopathology: H&E stain 10X - cellular infiltration in dermis, associated with amorphous material on collagen ("flame figures")

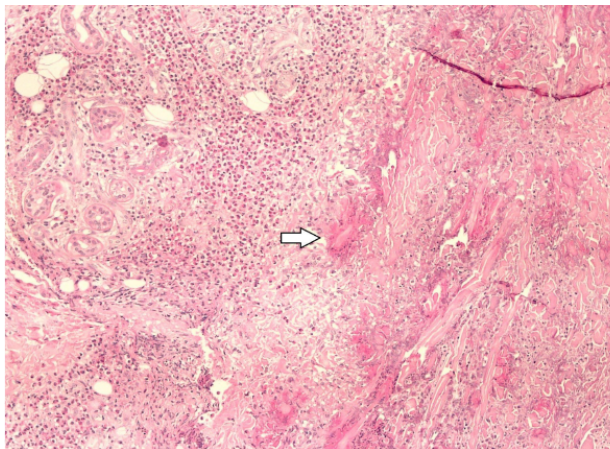
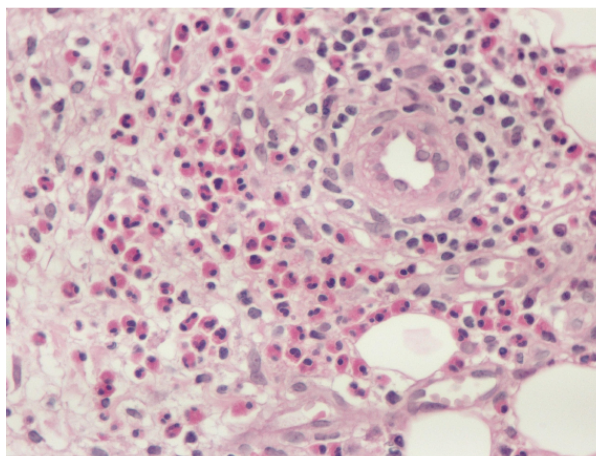


FIGURE 4. Histopathology: H&E stain 40X - eosinophilic infiltration



The patient started receiving treatment with meprednisone 1 mg/kg/day for 15 days; the dose was down-titrated. The lesions and peripheral eosinophilia resolved after 1 month of treatment. However, 2 months later, nodules reappeared in different areas of the skin; so, to prevent the adverse effects of prolonged corticosteroid use, it was decided to start treatment with dapsone 2 mg/kg/day, with a previous normal glucose-6-phosphate dehydrogenase result. The patient evolved favorably; skin lesions resolved after 4 months and peripheral eosinophilia after 9 months. One year after starting treatment, she began a slow and progressive dose reduction. Currently, she has been receiving a down-titrated dose for 5 months, with no adverse effects and remains lesion free.

DISCUSSION

Wells' syndrome is an uncommon disease; less than 200 cases have been described in the bibliography and, although it affects patients of any age, it is more frequently observed in adults.^{1,5-9}

At present, the etiology of Wells' syndrome has not been completely elucidated. It has been proposed that it is caused by a type IV hypersensitivity reaction to various exogenous or endogenous triggers (hematological disorders, drugs, vaccines, infections, among others). Fifty percent of cases are idiopathic, as we believe to be the case of our patient.^{1,2,5-11} The drugs include antibiotics (penicillin and derivatives, tetracyclines, clindamycin), diazepam, NSAIDs (aspirin, diclofenac), diuretics, antineoplastic agents, anti-TNF drugs, among others.^{1,2}

Considering its pathophysiology, it has been described that T cells would activate the production of interleukin-5 (IL5), favoring the production, adhesion, and activation of eosinophils in the tissues and inducing the expression of the alpha chain of the interleukin-2 receptor (CD25), and, in the presence of interleukin-2 (IL2), the degranulation of eosinophils with the consequent edema and tissue inflammation.^{1,2,5-11} This mechanism is shared by other eosinophil-mediated conditions, such as hypereosinophilic syndrome, eosinophilic fasciitis, and Churg-Strauss syndrome, which has led several authors to consider Wells' syndrome as a skin manifestation of the above, rather than as an entity in its own. However, Wells' syndrome has its own clinical and histological features.⁸

Its clinical presentation varies greatly; the "cellulitis-like" form is the most frequent. The

lesions develop suddenly, are distributed in any site, prevalently in the limbs and, less frequently, the trunk and the face. The lesions may be associated with prodromal symptoms, such as pruritus and burning at the affected sites. Lesions usually present as single or multiple annular erythematous and edematous plaques, with infiltrated borders, mildly pruritic, and without local temperature increase.^{1,2,5,7,10} Although this is the most typical form of presentation, Wells' syndrome may manifest with nodules, papules, vesicles, blisters, or hives.^{3,6,8,9,11-13} After the acute stage, the lesions involute spontaneously after 2 to 8 weeks, leaving residual hyperpigmentation, morphea-like atrophy, or heal back to normal.^{1,2,7,8,11} However, in 50% of patients, lesion recurrence is observed; the average duration of the disease is between 3 and 4 years.^{1,5,8} Systemic symptoms, such as malaise, fever, arthralgias, or lymphadenopathies, are uncommon and manifest in more severe and chronic forms of the disease.^{1,7-9,11} Peripheral eosinophilia is detected in 50% of patients and has been related to disease activity, as well as increased IL5 levels. Occasionally, some patients show a discrete increase in erythrocyte sedimentation rate and IgE.^{1,4,5,7,8,10}

Our patient had rare features of Wells' syndrome, manifested by multiple subcutaneous nodules, without systemic repercussion, but associated with severe eosinophilia and elevated IgE levels.

The histological findings vary according to the biopsy study timing. In the acute stage, edema predominates in the dermis, accompanied by a dense infiltrate of eosinophils, without the presence of vasculitis; in the subacute stage, histiocytes and eosinophils are observed degranulating around the collagen bundles, forming the typical flame figures (amorphous material product of eosinophil degranulation on collagen); and in the chronic stage, histiocytes and multinucleated cells are observed forming foreign body-like granulomas surrounding these figures, which tend to disappear. It is worth noting that, although flame figures are very typical of Wells' syndrome, they are not pathognomonic, as they may be observed in other skin disorders, such as eczema, insect bites, follicular mucinosis, bullous pemphigoid, parasites, among others.^{1,2,4,5,7-9,11-13}

The differential diagnoses of Wells' syndrome vary according to its form of presentation. First of all, a differential diagnosis with cellulitis of infectious origin, especially bacterial, should be made.^{2,5,12-13} Characteristics such as lesion appearance, the presence of eosinophilia, and the lack of

response to antibiotics may guide the diagnosis of Wells' syndrome. Other conditions to take into consideration include contact dermatitis, urticaria, granuloma annulare, viral rash, and insect bites.^{2,7-9}

Several treatments have been described with variable success; they should be tailored to the extent and severity of the condition. The recommendation is to first treat the underlying cause, if identified. Systemic corticosteroids are the treatment of choice: meprednisone 1–2 mg/kg/day with subsequent down-titration.^{1,4,5,7,9} In case of few lesions present, the use of topical corticosteroids is recommended.^{1,7,9,13} In patients with recurrence or poor response to corticosteroids, dapsone has been described as an effective drug.^{1,4,7,9,11} Other treatments used include cyclosporine, minocycline, tetracycline, griseofulvin, azathioprine, anakinra, and benralizumab.^{1,3,4,7,9,11,13} In our patient, although she responded to systemic corticosteroids, due to the recurrence of lesions and to prevent adverse effects, dapsone was used with a very good response. Some authors suggest that antihistamines would be useful for the management of pruritus.^{9,13}

Wells' syndrome is a rare skin disorder in the pediatric population. Here we report the case of a 5-year-old girl with a rare clinical presentation of Wells' syndrome who was treated with dapsone as a therapeutic alternative to corticosteroid therapy, with a good response. ■

REFERENCES

1. Caram ME, Torre AC. Síndrome de Wells. *Dermatol Argent*. 2016;22(2):62-70.
2. Heelan K, Ryan JF, Shear NH, Egan C. Wells syndrome (eosinophilic cellulitis): Proposed diagnostic criteria and a literature review of the drug-induced variant. *J Dermatol Case Rep*. 2013;7(4):113-20.
3. Blomberg M, Winther C, Høytrup S, Skov L. Treatment of Widespread Eosinophilic Cellulitis (Wells' Syndrome) with Benralizumab. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(18):adv00332.
4. Caputo R, Marzano AV, Vezzoli P, Lunardon L. Wells syndrome in adults and children: a report of 19 cases. *Arch Dermatol*. 2006;142(9):1157-61.
5. Cormerais M, Poizeau F, Darrieux L, Tisseau L, Safa G. Wells' Syndrome Mimicking Facial Cellulitis: A Report of Two Cases. *Case Rep Dermatol*. 2015;7(2):117-22.
6. Boura P, Sarantopoulos A, Lefaki I, Skendros P, Papadopoulos P. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) as a cutaneous reaction to the administration of adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):839-40.
7. González Martínez F, Santos Sebastián MM, Navarro Gómez ML, Saavedra Lozano J, Hernández Sampelayo T. Celulitis eosinofílica: síndrome de Wells. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(5):509-11.
8. Gómez-Zubiaur A, Medina-Montalvo S, Piteiro-Bermejo AB, Vélez-Velázquez MD, et al. Síndrome de Wells': presentación de 2 casos y revisión de la literatura. *Piel (Barc)*. 2018;33(1):5-13.
9. Sinno H, Lacroix JP, Lee J, Izadpanah A, et al. Diagnosis and management of eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): a case series and literature review. *Can J Plast Surg*. 2012;20(2):91-7.
10. Bansal M, Rai T, Pandey SS. Wells syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2012;3(3):187-9.
11. Brasileiro LG, Abreu MAMde, Paschoal RS. Wells' syndrome: the importance of differential diagnosis. *An Bras Dermatol*. 2019;94(3):370-2.
12. Gandhi RK, Coloe J, Peters S, Zirwas M, Darabi K. Wells syndrome (eosinophilic cellulitis): a clinical imitator of bacterial cellulitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(7):55-7.
13. Belfeki N, Gharbi E, Fleteau C, Diamantis S. Erysipelalike presentation of Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis). *Reumatismo*. 2020;71(4):226-9.

La crisis de la profesión médica: una ventana de oportunidad

Sr. Editor de la Revista Archivos Argentinos de Pediatría:

He leído con interés el editorial de Ferrero F.¹ “La crisis de la profesión médica” y me permito hacer una serie de comentarios complementarios.

Se mencionó que la pandemia COVID-19 revalorizó como nunca el rol del personal de salud, pero no bien superada destapó la crisis existente.² Fue la estocada final que nos hizo abrir los ojos: cada vez menos eligen hacer medicina mientras aumenta la demanda de atención médica.

Este fenómeno se asemeja a la “Gran Renuncia”, una dimisión masiva en EE. UU. en 2021 luego de la pandemia.³ Este término, acuñado por el psicólogo social A. Klotz, describe a la gran renuncia como el reacomodo que sufrió el mercado laboral antes y después de la pandemia. Los motivos por los que cada trabajador decide renunciar son innumerables, pero el exceso de trabajo, el agotamiento por el trabajo, la búsqueda de un cambio y/o la posibilidad del trabajo remoto y la flexibilidad laboral, parecen los más importantes.³ Este fenómeno que atravesó transversalmente a toda la fuerza laboral, afectó más fuertemente a sectores que tradicionalmente han tenido bajos salarios y a los trabajadores esenciales. En el caso de los trabajadores de la salud con la llegada de la pandemia, en especial en las especialidades clínicas, críticas y en salas de emergencia, se vieron obligados a realizar jornadas más extensas, sin descanso, y exponiéndose a la enfermedad.

Actualmente, a la gran renuncia se suma la “Renuncia Silenciosa”. Esta tendencia adoptada por los más jóvenes busca el equilibrio entre la vida laboral y personal, no se refiere a renunciar sino a abandonar el trabajo de forma silenciosa; trabajar “a reglamento” sin depositar esperanzas en el futuro laboral.⁴ Aquí aparece el concepto de “medicina evasiva” que se traduce en evitar tratar pacientes con enfermedades críticas y/o complejas. Es decir, estamos transitando por el camino hacia el fin del “médico heroico”.

El editorial hace hincapié en la desvalorización del rol del médico, en especial por la medicina empresarial, la que desprestigia la relación médico-paciente y por consiguiente desvaloriza económicamente la profesión. Pero más allá de describir la realidad, deberemos dejar la canción

de protesta para pasar a una de propuesta. Si queremos resultados diferentes, está claro que hay que hacer algo distinto. Sabemos qué ocurre, pero no cómo arreglarlo, y como se mencionó, es un problema global no solo de la Argentina.


Parte de la solución debería ser mejorar el sistema de formación universitario (acortándolo), no poder ejercer sin residencia, e incluir opciones de salida laboral, considerando la posibilidad de eliminar el multiempleo. La remuneración posterior a la residencia es un punto muy importante (no el único) por el cual muchas especialidades (Pediatría, Clínica Médica, Neonatología o Terapia Intensiva entre otras) han sido dejadas de lado por los nuevos médicos.

Se trata de que los *juniors* no ven en nuestros ojos la percepción de que la salud les dará posibilidades de crecimiento y nuestros médicos más *seniors* tampoco están descansando; la mayoría está trabajando, sosteniéndose como puede de donde puede. Hay que trabajar para resolver la desvalorización de la profesión, estableciendo un nuevo paradigma profesional.

Hay que tratar de abrazar a las generaciones más jóvenes y mostrarles que hay formas de trabajar por el país. Enojarse con la realidad no es una emoción que inspire confianza, motivación, ni es fuente de inspiración. Deberemos los mayores junto a las nuevas generaciones buscar soluciones duraderas. La transformación requerirá una nueva planificación que permitirá a las distintas generaciones convivir en armonía, manteniendo la visión ética y altruista que siempre caracterizó a la práctica médica.

Los médicos queremos vivir nuestra vocación, no con sufrimiento sino como una realización personal, lograr una vida más controlable, confortable, con mejores ingresos y recuperar el prestigio y el rol social que siempre nos caracterizó.

En el futuro al igual que como inician los consejos de Esculapio “¿Quieres ser médico, hijo mío?”. Me gustaría responder “Hijo, sé médico y descubrirás una gran carrera que será el motor de tu crecimiento social, profesional y personal”, pero todavía no puedo decírselo más allá que amo lo que hago.

Pablo Young 

Servicio de Clínica Médica.

Jefe de Departamento de Docencia e Investigación

Hospital Británico de Buenos Aires

pabloyoung2003@yahoo.com.ar

REFERENCIAS

1. Ferrero F. La crisis de la profesión médica. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(2);e202310225.
2. Irrazábal CL, Reina R. Un nuevo desafío: la escasez de intensivistas. *Medicina (BAires).* 2023;83(5):858.
3. Bermúdez A. “La Gran Renuncia”: por qué los trabajadores en Estados Unidos están dejando sus empleos a un ritmo récord - BBC News Mundo. Junio de 2021. [Acceso: 26 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-57645362>
4. Boy Y, Sürmeli M. Quiet quitting. A significant risk for global healthcare. *J Glob Health.* 2023;13:03014.

Roberto Luis Shimabuku Azato

22/04/1947 – 19/03/2024

“La vida es una elipse, se cierra el círculo, soy consciente de que poco a poco voy a perder mis facultades físicas y mentales, y como los recién nacidos dependeré de otras personas. A veces siento que me asemejo a ellos. La muerte es parte de la vida, y eso uno aprende a aceptarlo”.

Roberto Luis Shimabuku Azato,
01/11/2015



Roberto Shimabuku se graduó como Médico Cirujano en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos -UNMSM- (Perú) y se especializó en Pediatría y Neonatología obteniendo el doctorado correspondiente por la Universidad de Kobe (Japón).

Además, contaba con una maestría en políticas y planificación en salud (UNMSM) y diplomatura en gerencia de servicios de salud (Universidad ESAN).

Su vida profesional se centró en el prestigioso Instituto Nacional de Salud del Niño -INSN- de Lima, Perú, el cual dirigió entre 2008-2014.

Su actividad docente lo llevó a ser Profesor Principal del Departamento de Pediatría de su alma mater (UNMSM). También allí se desempeñó como investigador, estando incorporado al Registro Nacional Científico, Tecnológico y de Innovación Tecnológica del Perú (RENACYT).

Entre otras distinciones, recibió la “Orden del Sol Naciente, Rayos Dorados con cinta colgante” otorgada por el Gobierno de Japón, en 2015.


Fue miembro de la Sociedad Peruana de Pediatría y de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica (SLAIP).

Es en este escenario regional (SLAIP) donde la figura de Roberto Shimabuku, además de su enorme prestigio en Perú, alcanzó una dimensión internacional. El Dr. Shimabuku se mostró como un incansable organizador. Su entusiasmo con la investigación pediátrica movilizó a los integrantes de la siguiente generación hacia el maravilloso mundo de buscar respuestas en la ciencia. Su serena tenacidad fue imprescindible para concretar escenarios de integración científica en una región donde ello es muy complicado.

El Dr. Shimabuku honró a la SLAIP dirigiéndola como Secretario General (2007-2010), dando la talla de otros grandes que lo precedieron (Juan Heinrich, Carlos Castillo Durán, Francisco Carraza).

Su legado de apego a la responsabilidad asumida es un ejemplo, aún más importante en estos tiempos donde los compromisos parecen ser tan laxos.

Ha fallecido un gran maestro y mejor amigo. Estamos seguros, que Dios le brindará un lugar muy especial, a su espíritu y alma excepcionales.

José Tantalean Da Fieno
Justo Padilla Ygreña
Fernando Ferrero 

CHILD ABUSE NEGL. 2023;145:106283.

Interpretación de los hallazgos médicos en sospecha de abuso sexual infantil: una actualización para 2023

Interpretation of medical findings in suspected child sexual abuse: An update for 2023.

Kellogg ND, Farst KJ, Adams JA

RESUMEN

Los profesionales de la salud que examinan a niños que pueden haber sido abusados sexualmente deben poder reconocer y documentar fotográficamente cualquier signo físico, y tener acceso a revisores expertos, particularmente cuando se encuentran signos relacionados con abuso sexual. Aunque el consenso general entre los profesionales es que los niños mostrarán pocos signos de abuso sexual en los exámenes, existe una considerable variabilidad y tasas de resultados positivos en los exámenes entre profesionales de diferentes profesiones, entornos de práctica y países. Esta revisión resume nuevos datos y recomendaciones sobre la interpretación de los hallazgos médicos y las infecciones de transmisión sexual (ITS), en la evaluación y tratamiento de pacientes pediátricos que presentan sospecha de abuso o agresión sexual, y en la realización de pruebas y tratamiento a pacientes para detectar ITS. Se presentan actualizaciones de una tabla que enumera un enfoque para la interpretación de los hallazgos médicos y se analizan los motivos de los cambios.

COMENTARIO

La revista Child Abuse and Neglect, que fundara el Dr. C. Henry Kempe (considerado un pionero en la protección de niños), publicó una actualización en Abuso Sexual Infantil (ASI) de Nancy D. Kellogg, Karen J. Farst y Joyce Adams,¹ autoridades y expertas en el tema. En ASI, como en la ciencia, la evidencia es provisoria y su revisión permanente es necesaria. Conceptos que parecían claros en el pasado, hoy son obsoletos (tamaño del orificio del himen, estado de los pliegues perianales, eritema génito-anal, etc.). Esto tiene una tremenda importancia en un tema que puede llevar a condenas penales erradas, basadas en ciencia forense incorrecta. El trabajo de Kellogg y cols. considera los hallazgos anatómicos y las infecciones de transmisión sexual (ITS) y no sexual y explora su significado, basándose en evidencia de diferente calidad y fuerza. En algunos casos, solo

es posible tener la opinión de expertos con claro consenso o falta del mismo. Respecto a las ITS, se hace hincapié en su diagnóstico por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs) y en indicaciones claras para su búsqueda. Hay precauciones especiales a considerar en casos de infección por *Neisseria gonorrhoeae*² y otros. Es necesario, comparar los esquemas de tratamiento de ITS, que varían respecto a normas de Argentina. En el examen es obligatorio: 1. realizar una historia clínica completa (con interrogatorio completo según normas), 2. efectuar un examen físico de todo el cuerpo (genitales y ano en 3 posiciones), 3. obtener fotos digitales de buena calidad y de ser posible filmación del examen genital y anal (o bucal, etc.), 4. si surgen hallazgos sospechosos de ASI, es obligatorio consultar el examen con un experto, antes de elevar el informe (peer-review, revisión por par).

También debe recordarse que “un examen físico normal no significa que no ha pasado nada” (pudo no haber habido contacto sexual, existió, pero no provocó lesiones, existieron lesiones, pero curaron), por lo que la evaluación debe ser completa.

Se considera experto en ASI a un médico pediatra con especialización en ASI, que ha trabajado en más de 500 casos y asiste a 5 o más casos por semana (existen expertos que asesoran de manera gratuita, a nivel internacional).

Ante una probable lesión y/o ITS es importante el seguimiento de la evolución. Si bien existen casos de sífilis y gonococia adquiridos postnatalmente sin evidencia de contacto sexual, se las ha mantenido como ITS (excluida la transmisión perinatal). Por lo tanto, los niños que las presentan (identificadas en cualquier sitio) deben someterse a evaluación interdisciplinaria para pesquisar abuso sexual.

El hallazgo de indicios físicos en niños que efectivamente han sufrido ASI es en general muy bajo; el relato claro y espontáneo del niño sigue siendo la prueba más importante.

Delfín Francisco Delgado

Médico legista

General Roca, Río Negro, Argentina

REFERENCIAS

1. Kellogg ND, Farst KJ, Adams JA. Interpretation of medical findings in suspected child sexual abuse: An update for 2023. *Child Abuse Negl.* 2023;145:106283.
2. Hammerschlag MR, Guillén CD. Medical and legal implications of testing for sexually transmitted infections in children. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):493-506.

N ENGL J MED 2024;390:32-43.

Cocción con gas licuado de petróleo o biomasa, y neumonía infantil grave

Liquefied petroleum gas or biomass cooking and severe infant pneumonia

McCullum ED, McCracken JP, Kirby MA, Grajeda LM, et al; HAPIN Investigators.

RESUMEN

Introducción: La exposición a la contaminación del aire doméstico es un factor de riesgo de neumonía grave. El efecto de reemplazar las estufas de biomasa por estufas de gas licuado de petróleo (GLP) sobre la incidencia de neumonía infantil grave es incierto.

Métodos: Ensayo controlado aleatorio en el que participaron mujeres embarazadas de 18 a 34 años de edad y entre 9 y menos de 20 semanas de gestación, en India, Guatemala, Perú y Ruanda, desde mayo de 2018 hasta septiembre de 2021. Las mujeres fueron asignadas a cocinar con estufas de GLP sin ventilación (grupo de intervención) o continuar cocinando con combustible de biomasa (grupo de control). En cada grupo se monitoreó el cumplimiento del uso de la estufa asignada y se midió la exposición personal durante 24 horas a partículas finas (partículas con un diámetro aerodinámico de $\leq 2,5 \mu\text{m}$ [PM_{2,5}]) en las mujeres y sus hijos. El ensayo tuvo cuatro resultados primarios; el resultado primario para el cual se presentan datos en el informe actual fue la neumonía grave en el primer año de vida, identificada mediante la vigilancia del centro o en la autopsia verbal.

Resultados: Entre 3200 mujeres embarazadas que se aleatorizaron, 3195 permanecieron elegibles; nacieron 3061 bebés (1536 en el grupo de intervención y 1525 en el grupo de control). La alta aceptación de la intervención condujo a una reducción de la exposición personal a PM_{2,5} entre los niños, con una exposición mediana de 24,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (rango intercuartil, 17,8 a 36,4) en el grupo de intervención y 66,0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (rango intercuartil, 17,8 a 36,4) en el grupo control. Se identificaron un total de 175 episodios de neumonía grave durante el primer año de vida, con una incidencia de 5,67 casos por 100 años-niño (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 4,55 a 7,07) en el grupo de intervención y 6,06 casos por 100 niños-año (IC del 95 %, 4,81 a 7,62) en el grupo de control (tasa

de incidencia, 0,96; IC del 98,75 %, 0,64 a 1,44; P = 0,81). No se informaron eventos adversos graves asociados con la intervención, según lo determinaron los investigadores del ensayo.

Conclusiones: La incidencia de neumonía grave entre los lactantes no difirió significativamente entre aquellos cuyas madres fueron asignadas a cocinar con estufas de GLP y aquellos cuyas madres fueron asignadas a continuar cocinando con estufas de biomasa.

COMENTARIO

¿Es suficiente disminuir la contaminación?

La contaminación del aire en los hogares es uno de los principales factores de riesgo para la salud ambiental mundial. La combustión ineficiente de combustibles sólidos (madera, carbón, carbón vegetal, estiércol y desechos de cultivos) y kerosene en estufas, produce altos niveles de contaminación del aire en los hogares.¹ Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, el 36 % de la población mundial utilizó para cocinar combustibles contaminantes durante el 2020.² Las mujeres y los niños, especialmente los menores de 5 años, son los más afectados con el uso de combustibles y tecnologías contaminantes en los hogares.³ En pediatría la exposición regular a la contaminación del aire en el hogar se asocia con mayor riesgo de infecciones y retraso en el crecimiento, entre otras patologías.

Checkley W et al. realizaron un estudio experimental en el que evaluaron el efecto de los contaminantes ambientales del hogar en poblaciones de bajos y medianos ingresos. No encontraron evidencia de que una reducción de la contaminación intradomiciliaria se asocie a una reducción del retraso en el crecimiento infantil y tampoco encontraron efecto sobre el peso al nacer.⁵ Es posible que los determinantes económicos de la salud tengan un efecto tan fuerte sobre el crecimiento de estos niños, que el efecto de los contaminantes ambientales del hogar quede enmascarado (si no, oculto).

Considerando que la consulta pediátrica suele ser el acceso de las familias al sistema de salud, se debe aprovechar la oportunidad para poder interrogar sobre la condición socioeconómica, de la vivienda y la calidad del ambiente. Poder pesquisar los factores de riesgo puede ayudar a crear contextos para mitigar los factores de riesgo.

Paula González Pannia 

Pediatra

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: pau.gp@hotmail.com

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Burning Opportunity: Clean Household Energy for Health, Sustainable Development, and Wellbeing of Women and Children. WHO, 2016. [Consulta: 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565233>
2. Stoner O, Lewis J, Martinez IL, Gummy S, et al. Household cooking fuel estimates at global and country level for 1990 to 2030. *Nat Commun.* 2021;12(1):5793.
3. World Health Organization. Guidelines for Indoor Air Quality: Household Fuel Combustion. WHO, 2014. [Consulta: 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548885>
4. Checkley W, Thompson LM, Sinharoy SS, Hossen S, et al. Effects of cooking with liquefied petroleum gas or biomass on stunting in infants. *N Engl J Med.* 2024;390(1):44-54.
5. McCollum E, McCracken JP, Kirby MA, Grajeda LM, et al. Liquefied petroleum gas or biomass cooking and severe infant pneumonia. *N Engl J Med.* 2024;390(1):32-43.

LAS FOSFATASAS EN EL DIAGNOSTICO PRECOZ DEL RAQUITISMO (*)

POR EL

Dr. N. D. IRIBARNE

I.—GENERALIDADES. (DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN, DOSAJE)

Se designa con el nombre de fosfatasa a un grupo de enzimas del tipo de las esterasas que el actuar sobre los diversos ésteres fosfóricos los hidroliza dejando en libertad el fósforo mineral. Son fermentos activados por el ión magnesio.

Tratándose las fosfatasa de fermentos tendrán las propiedades de los mismos. Se ha logrado cristalizar cierto número de ellas, siendo de naturaleza proteínica y comportándose como catalizadores de hidrólisis.

Sensibles a la acción del calor y a los cambios de temperatura y Ph su actividad máxima la tienen a una temperatura próxima a la del cuerpo humano.

La extraordinaria importancia de este grupo de enzimas se deduce, con toda claridad de la posición clave que ocupan los compuestos fosforados en los procesos biológicos más diversos. Los fosfatidos, los ésteres fosfóricos de hidratos de carbono y los productos fosforados de su disociación y desdoblamiento así como los nucleótidos intervienen con carácter imprescindible en el metabolismo muscular, osteogénesis, en la producción de leche, etc.

Robinson²⁰ en 1923, fué el que señaló por primera vez el papel de la fosfatasa en la mineralización del cartílago y Kay¹⁴ en 1928, demuestra que todos los tejidos tienen actividad fosfatásica.

La clasificación de estas enzimas ha sido hecha en base al éster sobre el cual actúan habiéndose dividido en seis grupos: fosfomonoesterasas, fosfodiesterasas, pirofosfatasa, metafosfatasa, fosfoamidasa y fosfatasa no clasificadas (lecitinasas, fitasas, etc.).

Actualmente tiene interés la determinación cuantitativa de algunas conocidas corrientemente como fosfatasa siendo en realidad fosfomonoesterasas, es decir, que hidrolizan los ésteres primarios del ácido fosfórico.

Sunderman²¹ (1942), según su Ph óptimo, las clasificó en cuatro grupos:

* Comunicación presentada a la Sociedad Argentina de Pediatría en la sesión del 28 de junio de 1949.

- a) *Fosfatasa con Ph óptimo 9,3*: Se encuentran en los cartílagos de osificación, sangre, plasma, suero, leucocitos, riñón, tubos seminíferos.
- b) *Fosfatasa con Ph óptimo 6*: En los eritrocitos y psiblemente en la levadura.
- c) *Fosfatasa con Ph óptimo 5*: En el suero, próstata, riñón, bazo, hígado, páncreas.
- d) *Fosfatasa con Ph óptimo 3,4*: En la takadiastasa y el aspergillus orizae.

La presencia de una fosfatasa en el suero fué señalada por Martland, Hausman y Robinson¹⁰ (1924), y por Kay¹² en 1930, quien demostró que su acción se desarrolla en el lado alcalino (Ph 9,1 a 9,7), estableció una técnica de titulación y supuso que debía ser similar a la de los huesos¹³. La determinación de esta fosfatasa alcalina o fosfatasa del plasma es importante en el diagnóstico de enfermedades de los huesos y del hígado. Junto a esta fosfatasa Roche¹⁹ (1931), Belfanti, Contardi y Ercoli² (1935), demostraron la existencia de otra fosfatasa cuyo Ph óptimo se encuentra en el *medio ácido*, según Gutman y Gutman⁷ (1940) y Shinovara²² y colaboradores $5,0 \pm 0,15$ a 37° , pareciendo ser idéntica a la que se encuentra en la próstata y existiendo un aumento considerable de ella en los casos de cáncer de próstata aunque su origen no es exclusivamente prostático, pues se ha encontrado su aumento en mujeres y niños, Gutman⁸ (1942). La importancia de la fosfatasa para la *osteogénesis se deduce de que no se las encuentra en el cartilago en cantidades demostrables químicamente hasta que aparecen los primeros signos histológicos de osificación*, siendo mucho más abundantes en la zona de osificación que en el resto del hueso. Se piensa que la fosfatasa separa el fosfato de los ésteres fosfóricos de la sangre, el cual se une con el calcio existente en ella formando fosfato cálcico insoluble que precipita. Sin embargo, existen asimismo grandes cantidades de fosfatasa en tejidos que no se osifican y también la contienen en abundancia los huesos raquíuticos cuya osificación está trastornada por lo que se supone debe intervenir además de la fosfatasa un "segundo mecanismo" de naturaleza desconocida.

DOSAJE.—*El principio usado para la determinación de la fosfatasa* consiste en hacer actuar el plasma, suero o el extracto de tejido sobre un éster fosfórico determinado, al Ph y temperatura óptimas y valorar después de un tiempo fijo la cantidad de substrato hidrolizado. Ahora bien: *las diferentes enzimas hidrolizan con distinta velocidad los diferentes ésteres fosfóricos*. Los ésteres más utilizados son el *B-glicerofosfato* propuesto por Kay¹³ (1930) y utilizado con la misma técnica perfeccionada por Bodansky²⁵ (1937) y el *fenil-fosfato disódico* substrato utilizado por King y Armstrong¹⁵ (1934). La técnica más utilizada actualmente, que emplea el *glicerofosfato de sodio*, es la propuesta por Shinowara, Jones, Reinhart²² (1942) que valora tanto la fosfatasa ácida como la alcalina.

Fenilfosfato disódico, King y Armstrong utilizan este substrato y en lugar de titular el fosfato liberado por la enzima valorizan el fenil. La ventaja que presenta es que la proporción de fenol separado es de 2-3 veces mayor que la de fosfato hidrolizado del B-glicerofosfato; a Ph 5 y en medio alcalino la diferencia es mayor Gutman y Gutman⁷ (1940).

Además el valor cromogénico del fenol es mayor que el del ácido fosfórico por esta razón es más útil que el glicerofosfato para valorar la fosfatasa ácida cuya proporción en sangre es muy baja.

El fundamento del método es el siguiente: La actividad de la fosfatasa de suero se expresa en unidades por ciento. Una unidad de fosfatasa es la cantidad de enzima que va a liberar 1 mg de fenol cuando se lo deja actuar sobre un exceso de fenilfosfato disódico a un Ph 9 durante 30 minutos a 37°5.

II.—LAS FOSFATASAS EN EL DIAGNOSTICO PRECOZ DEL RAQUITISMO

N. Morris, O. D. Peden, J. D. Small y M. M. Stevenson¹⁸, sostienen que la elevación de la fosfatasa del plasma es un signo precoz anterior a las manifestaciones radiológicas raquíticas. Dicen que toda enfermedad ósea en la que haya neoformación de hueso trae aumento de fosfatasa. Ha sido establecido por Frasen y Mac Lean⁸, que ella es formada en los osteoblastos siendo factor importante en la osificación. Explica Sellek Azzi⁸ que, como ya hemos dicho, son enzimas distribuidas en el organismo: sangre, hueso, hígado, riñones, próstata, etc., y que en los huesos actuando sobre los ésteres monofosfóricos liberan el fósforo mineral. En los enfermos óseos al aumentar la misma debido a la actividad osteoblástica pasa a la sangre.

Son sus valores normales en el lactante y niño menor 40 a 60 unidades Cayla %, y 5 a 12 unidades Bodansky %, 6 a 20 King y Armstrong %. Se encuentra porcentaje aumentado en el raquitismo hiperparatiroidismo, fracturas, (período de reparación), enfermedades del sistema linfóide y mieloide con localizaciones óseas, ictericias obstructivas, sarcoma osteogénico, osteítis deformante y en general en toda enfermedad que provoque proliferación osteoblástica. Andersen¹, sostiene que la fosfatasa en el niño raquítico se encuentra siempre aumentada y que puede ser un índice su dosaje para comprobar la efectividad del tratamiento.

Es indudable que en todos los casos de raquitismo florido se comprueba un descenso franco de la cantidad de fósforo inorgánico pero la hipofosforemia en sí, no es siempre un signo precoz ni patognomónico del raquitismo³. Hess¹¹, ha hecho notar que puede faltar en casos evidentes y que si en algunos casos es un signo precoz, en la mayoría es precedida por el rosario costal, encontrándose con mayor frecuencia en las formas graves o medianas con signos radiológicos evidentes.

No así las fosfatasa cuyo dosaje supongo es de gran valor en los

casos precoces y dudosos. Sabemos que en el diagnóstico del raquitismo el rosario costal es el signo precoz *que da la marca* a la afección. Reconocido por todos los autores como el de más valor para el diagnóstico es sin duda infaltable en todo enfermito de raquitismo antecedido a la hipofosforemia (Hess)³¹.

Ahora bien; es de observación relativamente frecuente la presencia de rosario costal o cráneotabes en niños de menos de tres meses, *edad por encima de la cual está la época de predilección del raquitismo*, pero es también fácil la confusión con engrosamientos ligamentosos o relieves angulosos de la articulación condrocostal de los primeros meses de la vida (Garrahan y Muzio)⁴. *Es en estos casos precoces y en los que no se encuentran manifestaciones radiológicas ni hipofosforemia donde pienso cobra valor la investigación de las fosfatasas, expresión de la actividad osteoblástica inicial que se manifiesta por un aumento de su porcentaje en sangre.*

Recordemos que en la fase *inicial* del raquitismo se desarrolla un *proceso irritativo*, que origina proliferación y vascularización anormal del cartilago.

Dice Marfan³⁷: “la sobreactividad anormal y aberrante de las células de la médula ósea y del cartilago parece ser el fenómeno inicial del proceso raquítico; ello constituye un hecho esencial”.

Agreguemos que según Schmorl² (investigaciones necróscicas de 386 casos), entre dos y tres meses se encuentran lesiones microscópicas raquíticas en el 60 % de los casos. Sus investigaciones fueron realizadas en Dresde donde el raquitismo es sumamente frecuente.

Hago mención que Andersen³ (1935) presume que un aumento de fosfatasa sin la simultánea existencia de síntomas clásicos puede indicar una latente avitaminosis D, incluso él piensa que su determinación puede quizás ser provechosa para establecer la óptima dosis de vitamina D en el tratamiento del raquitismo.

No debe llamar la atención que encontrándose rosario costal no se encuentren otros signos clínicos ni radiológicos, pues esta manifestación sumamente precoz los antecede (Hess)³¹ y suele presentarse con cierta frecuencia antes del cráneotabes, que no es manifestación patognomónica de esta afección.

En un estudio sobre la frecuencia del raquitismo opina Garrahan⁴: “El rosario costal puede decirse es constante en el raquitismo, los restantes signos tienen valor relativo”. El cráneotabes del primer cuatrimestre tiene valor discutible aunque las últimas investigaciones tienden a considerarlo como signo de probabilidad. Hacen notar Garrahan y Muzio⁵ la existencia de rosario costal y cráneotabes sin lesión radiográfica alguna de ambas muñecas.

En base a estos conocimientos comencé a investigar a niños concurrentes a la Maternidad Ramón Sardá y Casa Cuna de 2 a 2 y medio

IRIBARNE.—FOSFATASAS EN EL RAQUITISMO

197

meses de edad en la que no se piensa en raquitismo y que presentasen marcado engrosamiento condrocotal o cráneo tabes y niños de esas mismas edades tomados al azar para establecer comparaciones pidiéndoseles los siguientes elementos de diagnóstico: fosfatasas, fosforemia, calcemia, radiografía y Chediak, esta última reacción debido a que Juan Carlos Traversaro⁹ refiere haber encontrado fosfatasas aumentadas en casos de lesión ósea por sífilis.

Los resultados obtenidos los agrupo en el siguiente cuadro.

Maternidad Ramón Sardá

NIÑOS DE 2 A 2½ MESES CON MARCADO ENGROSAMIENTO CONDROCOTAL O CRANEOTABES

Nombres	C. tabes o R. costal	Fosforemia	Calcemia	Fosfatasas	Chediak	Radiogr.
Alicia J. Linares	C. tabes y engros. condrocotal	6,2 mg%	10,9 mg%	27 U. KyA	(—)	n. d. p.
Horacio Silas ..	Engrosamiento condrocotal		11,5 "	23 U. KyA	(—)	n. d. p.
Victor Veiga ..	Engrosamiento condrocotal	5,2 "	11,2 "	30 U. KyA	(—)	n. d. p.
Carlos Garay ..	Engrosamiento condrocotal	5,3 "		35 U. KyA	(—)	n. d. p.
Oscar Sterky ..	Cráneo tabes		10,8 "	44 U. KyA	(—)	n. d. p.
Alfredo Leston .	Engrosamiento condrocotal	5,4 "	10,7 "	35 U. KyA	(—)	n. d. p.
Carlos Guatelli .	C. tabes y engros. condrocotal	5,1 "	11,9 "	20 U. KyA	(—)	n. d. p.
María S. García	Engrosamiento condrocotal	5,3 "	10,9 "	36 U. KyA	(—)	n. d. p.
Julio Pasalia ..	Cráneo tabes	5,7 "	11,8 "	25 U. KyA	(—)	
Héctor O. González ..	Engrosamiento condrocotal	6 "	10,6 "	40 U. KyA		

Casa Cuna

NIÑOS TOMADOS AL AZAR; EDAD ENTRE 2 Y 2½ MESES

Se encuentran 7 casos normales y 3 casos con fosfatasas medianamente elevadas

Nombres	C. tabes o R. Costal	Fosforemia	Calcemia	Fosfatasas	Chediak	Radiog.
Nélida Milano .	No tiene	4,2 mg%	7,2 mg%	11 U. KyA	(—)	
Alejandro Bearlotti ..	Dudoso	5,3 "	12,7 "	10 U. KyA	(—)	n. d. p.
Mario Wisosky .	No tiene	4,5 "	10,5 "	9,6 U. KyA	(—)	n. d. p.
Juan Carlos Hombanciche	No tiene	5,2 "	9,4 "	8,1 U. KyA	(—)	n. d. p.
Jorge E. Silva .	No tiene	5 "	10 "	16 U. KyA	(—)	n. d. p.
Oscar R. Vega	No tiene	4,5 "	7,5 "	8,5 U. KyA	(—)	estrías en epífisis
Héctor F. de Rozas ..	Engrosamiento condrocotal	5,13 "	12,5 "	25,8 U. KyA	(—)	n. d. p.
Rubén O. Lezcano ..	Engrosamiento condrocotal	5,6 "	11 "	28,1 U. KyA	(—)	
Raúl Agostin ..	Dudoso			28,2 U. KyA		
Graciela E. Zinzi	Dudoso	6,9 "	11,6 "	6 U. KyA	(—)	

CONCLUSIONES

Del estudio de estos casos, se desprenden las siguientes conclusiones:

- a) Que las fosfatasas pueden estar aumentadas a una edad en que no se sospecha el raquitismo.
- b) Que el calcio, como ocurre habitualmente en el raquitismo no complicado, permanece inalterado (Hess).
- c) Que la fosforemia conserva sus valores normales, lo que estaría de acuerdo con la precocidad de los casos presentados.
- d) Que las radiografías no presentan alteraciones raquíticas, ya que el aumento de fosfatasas y el rosario costal preceden a dichas alteraciones, que habitualmente no son precoces.
- e) Que para la finalidad de la clínica de acuerdo con mis casos, supongo de más interés el dosaje de las fosfatasas y no de los otros elementos sanguíneos cuya alteración es más tardía.

RESUMEN

Teniendo en cuenta que la *faz inicial* del raquitismo es una proliferación osteoblástica y que las fosfatasas son fermentos de origen celular se han investigado sus valores en sangre en niños que poseen como única manifestación *probable* de raquitismo, un engrosamiento condrocotal o cráneotabes a una edad (2 a 2 y $\frac{1}{2}$ meses) en que no se piensa en raquitismo, considerando el aumento de las fosfatasas de acuerdo con los casos presentados como un elemento de importancia en el diagnóstico precoz de dicha enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

NACIONAL

1. De Filippi, F.—Diagnóstico de las enfermedades de Parrot raquitismo y escorbuto en el lactante. "La Semana Méd.", mayo 1931, p. 1431.
2. Garrahan, J. P.—Raquitismo. Ed. "El Ateneo", Bs. Aires, 1946.
3. Garrahan, J. P. y Muzio, E.—La fosfatemia en el raquitismo del lactante. "Arch. Arg. de Ped.", enero 1935, p. 15.
4. Garrahan, J. P. y Muzio, E.—Sobre la frecuencia del raquitismo en el lactante. "La Semana Méd.", agosto 1934, p. 392.
5. Garrahan, J. P. y Muzio, E.—Sobre el raquitismo del lactante (algunas investigaciones radiológicas, clínicas y químicas. "La Semana Méd.", 13 dic. 1934, n° 50, p. 1805.
6. Martínez, C. O.—La fosfatasa de la sangre y sus relaciones con las glándulas de secreción interna. Tesis de la Fac. de C. Méd. de Bs. Aires, 1936.
7. Sujoy, E.—Raquitismo en la infancia. Tesis Bs. Aires, 1936.
8. Sellek Azzi, A. y J. E. Castro.—Sobre la fosfatasa del suero sanguíneo en el raquitismo. "Arch. de Med. Inf.", abril-mayo-junio 1942, vol. XI, n° 2.
9. Traversaro, J. C. y Quesada, R.—Fosfatasa y raquitismo. "Bol. del Inst. de Maternidad, 1940.

EXTRANJERA

1. Andersen, O.—Plasma phosphatase in normal and rachitic children. "J. A. M. A.", 104-24, June 15, p. 2219.
2. Belfonte, S.; Contardi, A. and Ercoli, A.—Studies on the phosphatase. The influence of some electrolytes on the animal tissue. Phosphatase of the liver, kidney, serum and bones of the rabbit. "Bioch. J.", 1935; 29, 517.

3. Barnes, J. D.; Kaucher, M. and Munks, B.—Metabolic studies on rachitic infants "Am. J. Dis. of Child.", 1946; 71, 622-646.
4. Bodansky, A.—Determination of serum inorganic phosphate and serum phosphatase. "Am. J. Clin. Path.", Tech. Supp. 1937, 1, 51.
5. Bodansky, A.—Notes on the determination of serum inorganic phosphate and serum phosphatase activity. "Jour. Biol. Chem.", 1937; 120, 167.
6. Cantarow and Trumper.—Clinical Biochemistry, 1945.
7. Gutman, A. B. and Gutman, E. B.—Estimation of "acid" Phosphatase activity of blood serum. "J. Biol. Chem.", 1940; 136, 201.
8. Gutman, A. B.—"Serum acid" phosphatase in patients with carcinoma of the prostate gland. "J. A. M. A.", 1942; 120, 1112.
9. Green, A. A. and Golowick, S. P.—Chemistry and metabolism of the compounds of phosphorus. "Ann. Rev. Bioch.", 1944; 13, 155-186.
10. Greenberg, D. M.; Lucia, S. P. and Weitzman, H. C.—The estimation of serum phosphate activity with disodium phenil phosphate. "J. Lab. Clin. Med.", 1939; 25, 634.
11. Hess, A. F.—Rickets including osteomalacia and tetany. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1929.
12. Kay, H. D.—Plasma phosphatase. I. Method of determination some proprieties of the enzyme. "J. Biol. Chem.", 1930; 89, 235.
13. Kay, H. D.—Plasma phosphatase II. The enzyme in disease particulary in bone disease. "J. Biol. Chem.", 1930; 89, 249.
14. Kay, H. D.—The phosphatase of mamalian tissues. "Bioch. J.", 1928; 22, 855.
15. King, E. J. and Amstrong.—A convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. "Canadian M. A.", 1934; 31, 376.
16. Martland, M.; Hausman, F. and Robison, R.—The phosphoric estears of blood. "Bioch. J.", 1924; 18, 1152.
17. Marfan, A. B. et Lemaire.—Precis d'hygiène et des maladies de la première enfance. Paris, 1930, p. 748.
18. Morris, N.; Stevenson, M. M.; Peden, O. D. and Small, J. D.—Significance of plasma phosphates in diagnosis and prognosis of rickets. "Arch. Dis. Child. Lond.", 1937; 12, 45.
19. Roche, J.—Blood phosphatase. "Bioch. J.", 1931; 25, 1724.
20. Robinson, R.—The possible significance of hexosa phosphoric ester in osification. "Bioch. J.", 1923; 17, 286.
21. Sunderman, F. W.—Recent advances in the significance and interpretation of phosphatase measurements in disease. "Am. J. Clin. Path.", 1942; 12, 404.
22. Shinowara, G. Y.; Jones, L. M. and Reinhart, H. L.—The estimation of serum inorganic phosphate and "acid" and "alkaline" phosphatase activity. "J. Biol. Chem.", 1942; 142, 921.

Alergia a las proteínas de la leche de vaca: proceso diagnóstico. Consenso interdisciplinario de expertos

Cow's milk allergy: diagnostic process. Expert consensus

María del Carmen Toca^a , Claudio Parisi^b , Adriana Fernández^c , Omar Tabacco^a , Cecilia Zubir^a , Raquel Furnes^a , Mónica Del Compare^a , Karina López^b , Patricia Sosa^c , Verónica Busoni^a , Julieta Hernández^c , Betania Jauregui , Romina Mehaudy^a , Leonardo Meinarde , Carolina Méndez , Débora Sabatelli^d , Graciela Saieg^a , Etelvina Soria^d , Rocío Violaz , Marina Orsi^a

RESUMEN

Las proteínas de la leche de vaca pueden causar alergia alimentaria. Los distintos mecanismos de acción involucrados y la variabilidad clínica según la etapa de la vida pediátrica en la que se manifieste ocasionan dificultades en su abordaje, con riesgo de sub- o sobrediagnóstico. En este proceso, intervienen profesionales de diversas áreas y es recomendable su interacción. Es por ello que el objetivo de este consenso ha sido reflejar el conocimiento actualizado desde la interdisciplina, generando recomendaciones para su correcto diagnóstico. Hemos trabajado con el método de Delphi para sumarle a la evidencia científica, la experiencia proveniente de neonatólogos, pediatras, especialistas en alergia, nutrición y gastroenterología. Pensamos que este enfoque interdisciplinario de trabajo va a resultar de utilidad práctica y promoverá una atención más integral de estos pacientes.

Palabras clave: *alergia a las proteínas de la leche de vaca; diagnóstico; leche humana; hipersensibilidad a los alimentos; hipersensibilidad mediada por IgE.*

ABSTRACT

Cow's milk protein can cause food allergy. The different mechanisms of action involved, the clinical variability depending on the stage of pediatric life in which it manifests, leads to difficulties in its approach, with the risk of under- or over-diagnosis. Professionals from various areas intervene in this process and their interaction is recommended. That is why the objective of this consensus has been to reflect the updated knowledge in an interdisciplinary mode, generating recommendations for its correct diagnosis. We have worked with the Delphi method to add to the scientific evidence, the experience from neonatologists, pediatricians, experts in allergy, nutrition and gastroenterology. We think that this interdisciplinary approach will be of practical use and will promote more comprehensive care for these patients.

Keywords: *cow's milk protein allergy; diagnosis; milk human; food hypersensitivity; hypersensitivities IgE-mediated.*

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10403>

Cómo citar: Toca MC, Parisi C, Fernández A, Tabacco O, Zubiri C, Furnes R, et al. Alergia a las proteínas de la leche de vaca: proceso diagnóstico. Consenso interdisciplinario de expertos. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202410403.

^a Comité de Gastroenterología; ^b Comité de Alergia; ^c Comité de Nutrición; ^d Subcomisión Origen de la Salud y Enfermedad en el Curso de la Vida (DOHaD); Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María del Carmen Toca: mtoca@intramed.net

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: M. Toca declara participación en conferencias para Nutricia. C. Parisi declara participación en conferencias para Nestlé y para Nutricia. D. Sabatelli declara participación en conferencias para Nestlé y para Ethical Nutrition. B. Jauregui declara participación en conferencias y Advisory Bord con Nutricia. M. Del Compare declara participación en conferencias y Advisory Bord para Nutricia y para Nestlé. O. Tabacco declara participación en conferencias, publicaciones y actividades académicas patrocinadas por Nutricia, Mead Johnson, Danone y Sanofi. P. Sosa declara participación en conferencias para Nutricia en Advisory Board de Nutricia. A. Fernández declara participación en conferencias para Nutricia y Mead Johnson. M. Orsi declara participación en conferencias para Nestlé Nutricia/Advisory Board Recckitt y Biogaia. V. Busoni declara que ha recibido becas para asistencia a un congreso de Nutricia. R. Mehaudy declara participación en conferencias para Sanofi, Ethical Nutrition y Advisory Bord con Nutricia.

Recibido: 16-4-2024

Aceptado: 23-4-2024



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 correcto diagnóstico de alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) tiene gran importancia; la probabilidad de subdiagnóstico y, sobre todo, de sobrediagnóstico es alta, ya que las presentaciones clínicas son inespecíficas y las herramientas diagnósticas, poco sensibles y poco específicas. Ello puede llevar a reacciones predecibles potencialmente mortales, como la anafilaxia o a eliminaciones dietéticas innecesarias, con riesgo de deficiencias nutricionales y aumento de los costos en la atención médica.^{1,2}

Nuestro objetivo es definir, desde una visión interdisciplinaria con la participación de especialistas en alergia, gastroenterología, nutrición, y de pediatras y neonatólogos, cuáles son los diferentes o posibles escenarios clínicos según la edad de presentación, evaluar el rol del interrogatorio y de la puntuación clínica, de la dieta de exclusión como herramienta diagnóstica, de los estudios alergológicos específicos como las pruebas cutáneas de lectura inmediata (PCLI), determinación de inmunoglobulina E (IgE) específica, test del parche atópico y la prueba de provocación oral.

METODOLOGÍA

Se invitó a participar a pediatras, neonatólogos, y a especialistas en alergia, gastroenterología y nutrición, quienes establecieron preguntas relevantes, algunas basadas en el sistema PICO (*Patient, Intervention, Comparison and Outcome*), seleccionando los tópicos de mayor relevancia en el diagnóstico de APLV en pediatría.

Se establecieron protocolos de búsqueda de la evidencia a través de estrategias validadas; para ello los términos MeSH que se utilizaron fueron alergia, alergia alimentaria, APLV, manifestaciones clínicas, prueba diagnóstica, algoritmos diagnósticos, prueba de supresión, prueba de reto, prueba de enfrentamiento, prueba de IgE específica, prueba de parche.

Las búsquedas se realizaron en las bases de datos en los siguientes términos: idiomas español e inglés, estudios en humanos, niños (0-18 años), guías de práctica clínica, metaanálisis, ensayos aleatorizados controlados con placebo, consensos, revisiones y normas oficiales.

Las búsquedas se efectuaron en Cochrane y PubMed, desde 2015 hasta 2023 inclusive.

Sobre la base de los artículos identificados, se contestaron las preguntas y, con las respuestas, se establecieron consignas que fueron evaluadas

por los expertos, a quienes se les solicitó su opinión sobre acuerdo o desacuerdo según método Delphi, con el objetivo de obtener porcentajes de acuerdo mayores al 75 %.

RESULTADOS

A continuación, se presentan las preguntas evaluadas, sus respuestas y los acuerdos obtenidos.

¿Puede basarse el diagnóstico en una puntuación clínica?

El interrogatorio dirigido hacia antecedentes familiares y personales de alergia, junto a una historia alimentaria completa, que establezca la relación temporal de los síntomas con la ingesta del potencial alérgeno, es esencial para la sospecha diagnóstica. (Porcentaje de acuerdo: 98,88 %) (Figuras 1, 2 y 3).

¿Cuáles son las “banderas rojas” en este grupo etario (menores de 24 meses)?

Se entiende por “banderas rojas” los síntomas y signos que nos tienen que hacer pensar en una patología diferente a APLV. Entre ellas, se encuentran la presencia de fiebre y el sangrado rectal persistente a pesar de haber realizado la exclusión completa de PLV.

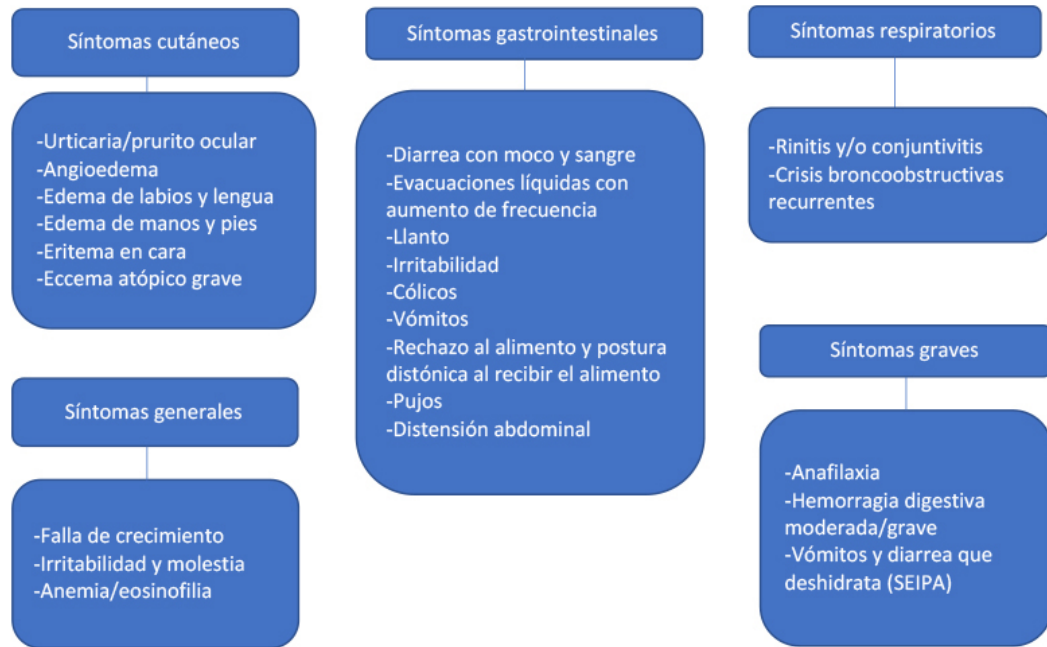
¿La presentación clínica puede facilitar el abordaje diagnóstico al diferenciar formas mediadas de las no mediadas por IgE?

La historia clínica basada en el interrogatorio exhaustivo y el examen físico completo puede diferenciar el tipo de mecanismo inmunológico implicado: mediado por IgE, cuando aparece en menos de 2 horas, y no mediado por IgE, entre 6 y 72 horas posteriores a la ingesta.^{1,3-8} (Porcentaje de acuerdo: 97,22 %).

¿Cuál es la utilidad de utilizar puntuación clínica validada?

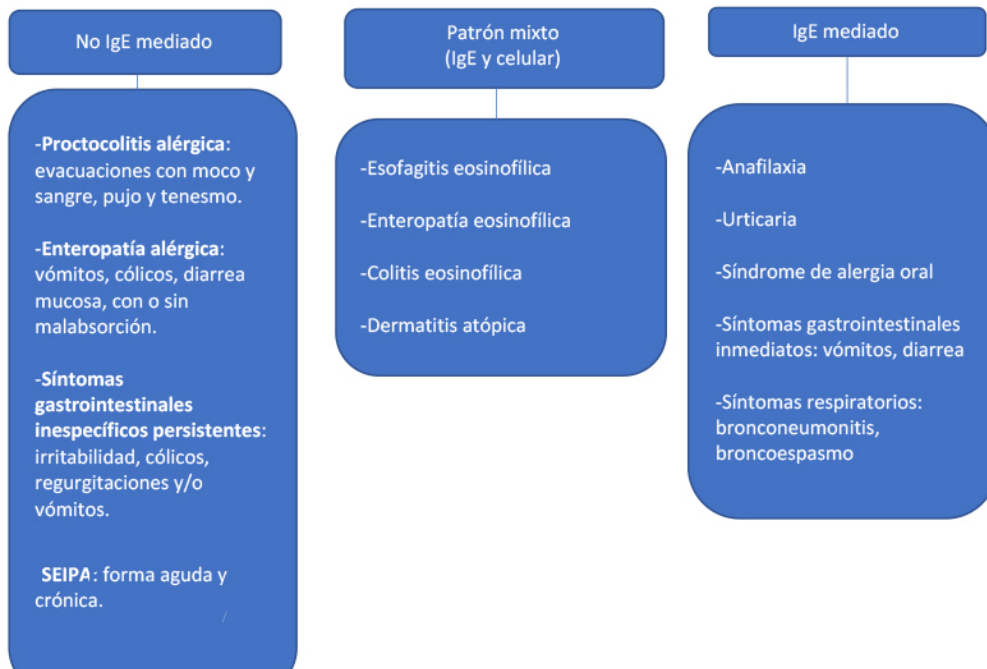
En 2015, se publicó una puntuación compuesta por los síntomas relacionados con la APLV. Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) es una herramienta rápida, corta y fácil de usar; los estudios muestran una sensibilidad y una especificidad del 70 %. Los síntomas que considera con puntaje del 0 al 6 son duración en horas del llanto, el número y volumen de regurgitaciones, consistencia de las deposiciones, así como las manifestaciones cutáneas eccema atópico y urticaria, y con puntaje de 0 a 3 según la gravedad de los síntomas respiratorios. Se

FIGURA 1. Manifestaciones en niños menores de 24 meses



SEIPA: síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias.
Fuente: elaboración propia.

FIGURA 2. Presentación clínica según mecanismo subyacente



SEIPA: síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias.
Fuente: elaboración propia.

eligió por consenso un valor de corte arbitrario ≥ 12 para seleccionar a los lactantes con riesgo de APLV.⁹⁻¹¹

La puntuación clínica: CoMiSS es de utilidad

en el seguimiento, pero no se recomienda como única herramienta diagnóstica.^{1,9-12} (Porcentaje de acuerdo: 98,88 %).

FIGURA 3. Manifestaciones en niños mayores de 24 meses y adolescentes

Fuente: elaboración propia.

¿Cómo se manifiesta la proctocolitis inducida por proteína alimentaria en lactantes?

La proctocolitis inducida por proteína alimentaria es la manifestación más frecuente en lactantes, principalmente antes de los 6 meses de vida, con heces desligadas, sanguinolentas, a veces con mucosidad. Los niños afectados tienen buen aspecto, no tienen síntomas graves de emesis ni diarrea, ni retraso en el crecimiento.^{4,5,7,13-15} (Porcentaje de acuerdo: 99,44 %).

¿Cómo se manifiesta la enteropatía inducida por proteína alimentaria en lactantes?

La enteropatía inducida por proteína alimentaria en lactantes se presenta con vómitos, diarrea crónica, que puede ser esteatorreica, y retraso de crecimiento.^{4,5,7,14,15} (Porcentaje de acuerdo: 98,33 %).

¿Cómo se manifiesta el síndrome de enterocolitis inducido por proteínas?

El síndrome de enterocolitis inducido por proteínas alimentarias (SEIPA) es una forma grave, que se manifiesta con vómitos que comienzan dentro de la primera a cuarta hora de la ingesta del alérgeno, seguidos de diarrea

grave, que causan deshidratación, incluso hipovolemia y shock. La historia clínica es fundamental y suficiente para hacer el diagnóstico e identificar el alimento agresor.^{2,4,16-18} (Porcentaje de acuerdo: 97,22 %)

¿Cómo se manifiesta la dermatitis atópica inducida por alergia alimentaria en lactantes?

La dermatitis atópica inducida por APLV se caracteriza por comienzo precoz, en el primer trimestre de vida, con forma de presentación moderada a grave, según su extensión, y la intensidad del prurito.^{4,5,7,14,19,20} (Porcentaje de acuerdo: 98,33 %).

¿Qué gravedad pueden alcanzar las reacciones mediadas por IgE?

Las reacciones mediadas por IgE pueden ser leves, moderadas o graves, incluso potencialmente letales.^{3,21} (Porcentaje de acuerdo: 100 %).

¿Cómo puede manifestarse la anafilaxia en el período neonatal?

La APLV en el período neonatal puede manifestarse con distensión abdominal, sepsis e incluso sangrado intenso. En ocasiones, suele

confundirse con enteritis necrotizante.

La anafilaxia es muy poco frecuente, puede manifestarse como palidez e hipotonía.^{6,7,22} (Porcentaje de acuerdo: 96,66 %).

¿Qué es el síndrome de Heiner?

El síndrome de Heiner es extremadamente infrecuente. Se inicia generalmente por debajo del año de edad, con síntomas respiratorios, gastrointestinales, fiebre, infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax y alteraciones hematológicas en grado variable (eosinofilia periférica y anemia ferropénica).²³ (Porcentaje de acuerdo: 97,22 %).

¿Es posible que la APLV se manifieste como estreñimiento?

La constipación como única forma de presentación de APLV es controvertida; por lo general, se requiere de la presencia de otros signos y síntomas de alergia. Los pacientes pueden presentar pujos, irritabilidad, esfuerzo exagerado para evacuar finalmente heces blandas.^{4,5,7,14,24} (Porcentaje de acuerdo: 98,88 %).

¿Cuáles son las “banderas rojas” en niños mayores de 2 años y adolescentes?

Se entiende por “banderas rojas” las situaciones en las que tenemos que excluir otros diagnósticos más frecuentes que la APLV. Debemos conocer que la presencia de vómitos, rechazo del alimento, mal progreso ponderal, síntomas de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, diarrea y proctorragia van siendo cada vez más raras e infrecuentes como manifestación de APLV, a medida que avanzamos en edad; es decir que son formas de presentación menos frecuentes para este grupo etario. Esto nos obliga a pensar en otros diagnósticos más frecuentes cuando estamos frente a los síntomas antes mencionados. No debemos olvidar en niños mayores que siempre han consumido leche y repentinamente esta comienza a generarles síntomas como cólicos, distensión abdominal, dolor abdominal, gases y/o diarrea, la presencia de intolerancia a la lactosa tanto permanente como transitoria post gastroenteritis aguda, como una de las posibles causas.

¿En niños mayores es suficiente el cuadro clínico para la sospecha de APLV?

En niños mayores no es suficiente el cuadro clínico para la sospecha de APLV, por lo que deben considerarse otros diagnósticos

diferenciales. Teniendo en cuenta que la patología eosinofílica digestiva es una de las formas más frecuente de presentación a esta edad, son necesarias otras herramientas diagnósticas para su confirmación.^{17,25,26} (Porcentaje de acuerdo: 98,88 %).

¿Cuál es la utilidad del diario dietético como herramienta diagnóstica?

El diario dietético es una herramienta clínica del interrogatorio, que permite evaluar la relación de los síntomas con los alimentos y detectar otros alimentos sospechosos.^{27,28} (Porcentaje de acuerdo: 91,11 %).

¿En qué consiste la dieta de exclusión (DE) en el proceso diagnóstico?

El proceso diagnóstico clínico se inicia con la dieta de exclusión del alérgeno alimentario sospechoso.^{1,2,4} (Porcentaje de acuerdo: 96,11 %).

La mejoría y resolución de la sintomatología es variable: desde 1-5 días en las formas agudas (SEIPA agudo, vómitos), 1-2 semanas en casos de eccema o proctocolitis, y hasta 2-4 semanas en pacientes con constipación, diarrea y/o afectación del estado nutricional.^{1,2,4}

¿Cuánto tiempo debe durar la DE en el proceso diagnóstico?

La DE en el proceso diagnóstico debe hacerse hasta la desaparición completa de los síntomas, entre 2 y 4 semanas en la APLV no mediada por IgE, durante 1 a 2 semanas en APLV mediada por IgE y hasta 6 semanas en dermatitis atópica y enfermedades eosinofílicas.^{1,2,4,29,30} (Porcentaje de acuerdo: 96,66 %).

¿La DE varía según la alimentación?

La DE debe hacerla la madre que amamanta. Los lactantes con biberón deberán utilizar fórmula con hidrolizado extenso de proteínas, además de excluir la proteína de leche de vaca de la alimentación complementaria.³¹ (Porcentaje de acuerdo: 99,44 %).

Si los síntomas persisten, la dieta deberá ser revisada cuidadosamente para la detección de transgresiones involuntarias, y como para evaluar otro posible alérgeno o considerar un diagnóstico diferente.

¿Cuál es el método recomendado para realizar la prueba de provocación oral (PPO)?

En la práctica clínica, la PPO se realiza en

forma abierta, sin enmascaramiento. El médico y la familia van a estar en conocimiento de este desafío.^{1,2} (Porcentaje de acuerdo: 97,22 %).

¿Qué rol cumple la PPO en el proceso diagnóstico?

En la APLV no mediada por IgE, la PPO es considerada indispensable en el diagnóstico clínico. La excepción son las formas clínicas graves que impliquen riesgo de vida durante la PPO, como SEIPA, enteropatías graves, hemorragias graves. Resulta positiva si reaparecen los síntomas luego de la introducción del alérgeno implicado en la dieta.^{1,2,8,16} Las formas IgE mediadas se diagnostican por la presencia de síntomas y pruebas para IgE específica positivas en el rango de mayor probabilidad. Solo se realiza la PPO cuando hay dudas diagnósticas, en ausencia de concordancia entre clínica y resultados. (Porcentaje de acuerdo: 99,44 %).

¿Dónde debe realizarse la PPO?

En alergias no mediadas por IgE leves a moderadas, la PPO puede ser realizada en domicilio, en forma abierta.^{1,2,4,8} (Porcentaje de acuerdo: 100 %).

En las alergias con manifestaciones graves (SEIPA, dermatitis atópicas graves, enteropatías graves) y en aquellas de aparición inmediata con sospecha de ser mediadas por IgE, la PPO debe realizarse en centro hospitalario, supervisada por personal médico capacitado.^{1,2,4,8} (Porcentaje de acuerdo: 100 %)

¿Cuáles son las recomendaciones para tener en cuenta durante la PPO?

No debe ofrecerse un alimento nuevo al paciente durante la PPO.^{1,8} (Porcentaje de acuerdo: 100 %).

Los síntomas alérgicos pueden aparecer hasta 4 semanas después de la reintroducción del potencial alérgeno.^{1,8} (Porcentaje de acuerdo: 97,22 %).

¿Cuál es el rol de las pruebas diagnósticas específicas: determinación IgE específica?

Las pruebas cutáneas de lectura inmediata (PCLI) o el dosaje de IgE sérica específica son de utilidad en pacientes con formas mediadas por IgE, en formas mixtas y en formas graves en las que está contraindicada la PPO.³²⁻³⁴ (Porcentaje de acuerdo: 99,44 %).

¿Qué valor tienen las determinaciones IgE específicas para PLV?

La determinación de IgE específica para proteína de leche de vaca positiva solamente denota sensibilización, no necesariamente APLV sintomática.³⁵ (Porcentaje de acuerdo: 99,44 %).

¿Qué valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) tienen las pruebas específicas?

La determinación de IgE específica a través de pruebas cutáneas de lectura inmediata (PCLI) y/o el dosaje sérico en niños con APLV IgE mediada tienen alto valor predictivo negativo. Su valor predictivo positivo varía según la edad del paciente y el tamaño de la pápula en PCLI y los niveles séricos de IgE específica.³⁶⁻³⁷ (Porcentaje de acuerdo: 96,66 %).

En cuanto al VPP, los estudios han demostrado, basándose en puntos de cortes predictivos, un VPP del 95 % con tamaño de pápula > 6 mm en menores de 2 años, y > 8 mm en mayores de 2 años, en la prueba cutánea de lectura inmediata (PCLI) y/o con valor de >5 kU/L en menores de 2 años y > 15 en niños mayores de nivel de IgE sérica específica, correlacionados con una mayor probabilidad de alergia clínica.

El VPN de ambas pruebas es del 90 % en niños con APLV mediada por IgE.^{36,37}

¿En qué casos se contraindican las pruebas cutáneas?

Las PCLI deben evitarse en pacientes con antecedentes de eccema grave, dermatografismo, y en pacientes con medicamentos que interfieren en el resultado.² (Porcentaje de acuerdo: 97,22 %).

¿Las pruebas cutáneas se deben realizar solo para PLV o se deben incluir otros alérgenos alimentarios?

Las pruebas cutáneas para otros alérgenos deberían ser solicitadas solo si el niño presenta síntomas de aparición inmediata con la incorporación durante la alimentación complementaria.^{32,33} (Porcentaje de acuerdo: 97,22 %).

¿Qué rol cumplen las determinaciones IgE específicas en pacientes con SEIPA?

Del 5 % al 30 % de los pacientes con SEIPA pueden tener alergia mediada por IgE.^{38,39} (Porcentaje de acuerdo: 99,44 %).

¿Qué es el test parche atópico (TPA)?

El test parche atópico (TPA) es un método complementario que permite evaluar formas de alergias no mediadas por IgE y las generadas por mecanismos mixtos, como dermatitis atópica. Pueden utilizarse varios alérgenos alimentarios.^{40,41} (Porcentaje de acuerdo: 95,55 %).

¿Cuál es el rol del TPA en el diagnóstico de APLV no mediada por IgE?

El TPA no es considerado actualmente un método de rutina en el proceso diagnóstico, debido a la falta de estandarización de sus resultados y del tipo de alérgeno utilizado.^{8,40,41} (Porcentaje de acuerdo: 94,44 %).

CONCLUSIONES

Los síntomas de APLV mediada por IgE son diversos y afectan una variedad de órganos y sistemas, con mayor frecuencia piel y mucosas, y en menor grado aparato gastrointestinal y respiratorio. La APLV generada por mecanismos mixtos (mediados y no mediados por IgE) se manifiesta con síntomas cutáneos: dermatitis atópica. La no mediada por IgE se presenta con síntomas de aparición tardía, predominantemente digestivos, incluidos tres síndromes: proctocolitis, enteropatía y síndrome de enterocolitis inducida por PLV (SEIPA); o con cuadros que se asemejan a trastornos funcionales gastrointestinales: cólico del lactante, reflujo gastroesofágico (RGE) y constipación. La forma clínica más frecuente de presentación de APLV en niños alimentados exclusivamente con leche materna es la proctocolitis.

En este consenso, se destaca el importante rol que cumple el reconocimiento de los síntomas en la sospecha diagnóstica. La prueba de provocación oral (PPO) abierta es de primera elección en el diagnóstico confirmatorio de APLV en la APLV no mediada por IgE. Las formas IgE mediadas se diagnostican por la presencia de síntomas y prueba para IgE específica positiva en el rango de mayor probabilidad. Solo se realiza la PPO cuando hay dudas diagnósticas, en ausencia de concordancia entre clínica y resultados. Además, se acordó que las pruebas cutáneas de lectura inmediata (PCLI) o el dosaje de IgE sérica específica son de utilidad en pacientes con formas mediadas por IgE, en formas mixtas y en formas graves en las que está contraindicada la PPO. ■

AFILIACIONES

Los autores del presente documento pertenecen a las siguientes instituciones:

Consultorios Médicos Pediátricos, Ramos Mejía, Buenos Aires (MCT); Sección Alergia, Hospital Italiano de Buenos Aires (CP); Cátedra de Nutrición de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de La Plata, Buenos Aires (AF); Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Sanatorio de Niños de Rosario, Santa Fe (OT); Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata, Buenos Aires (CZ); Servicio de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Privado, Universitario de Córdoba, Córdoba (RF); Sección Gastroenterología, Sanatorio Mater Dei CABA y Hospital Pediátrico Falcón de Del Viso, Pilar, Buenos Aires (MDC); Alergia e Inmunología Infantil, Hospital de Niños Víctor J Vilela, Rosario, Santa Fe (KL); Servicio de Nutrición y Diabetes Pediátrica, Hospital Nacional Alejandro Posadas, Buenos Aires (PS); Servicio de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires (VB, MO); Servicio de Alimentación, Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires (JH, RV); Nutrición y Dietoterapia, Consultorio privado, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (BJ); Clínica Alergia Alimentaria Servicio de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires (RM); Servicio de Pediatría, Hospital Zonal de Puerto Madryn "Dr. Andrés Ísola", Chubut (LM); Servicio de Pediatría, Hospital Privado Universitario de Córdoba (CM); Servicio de Neonatología, Hospital de Agudos Juan A. Fernández, CABA (DS); Cátedra de Fisiología, Universidad de Mendoza (GS); Servicio de Neonatología, Hospital Público Materno Infantil (HPMI), Salta (ES).

REFERENCIAS

1. Meyer R, Venter C, Bognanni A, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Wegrzyn A, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and rationale for action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update-VII- Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J.* 2023;16(7):100785.
2. Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F, Lapillonnas A, Pienar C, et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(2):386-413.
3. Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Wegrzyn A, et al. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:26.

4. Espín Jaime B, Díaz Martín J, Blesa Baviera L, Claver Monzón A, Hernández Hernández A, García Burriel J, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). *An Pediatr*. 2019;90(3):193.e1-11.
5. Toca MC, Morais M, Vázquez-Frias R, Decker-Cuevas D, Boggio-Marzet C, Delgado-Carbajal L, et al. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la alergia a las proteínas de la leche de vaca de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. *Rev Gastroenterol Méx*. 2022;87(2):235-50.
6. Nosan G, Jakic M, Jager M, Paro-PANjan D. Prognostic accuracy of clinical signs and diagnostic tests in cow's milk allergy in newborns. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(5):449-54.
7. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green M, Bravin K, Nasser S, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642-72.
8. Strózyk A, Ruszczynski M, Horvath A, Dahdah L, Fiocchi A, Nowak-Węgrzyn A, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update – IV – A quality appraisal with the AGREE II instrument. *World Allergy Organ J*. 2022;15(2):100613.
9. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen A, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr*. 2015;104(4):334-9.
10. Vandenplas Y, Bajerova K, Dupont C, Eigenmann P, Kuitunen M, Meyer R, et al. The Cow's Milk Related Symptom Score: The 2022 Update. *Nutrients*. 2022;14(13):2682.
11. Ursino FG, Orsi M, Mehaudy R, Micheletti M, Parisi C, Parente C, et al. Cultural adaptation and validation of the Spanish version of the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) for cow's milk protein allergy. *Rev Gastroenterol Mex*. 2023;88(1):44-9.
12. Salvatore S, Bertoni E, Bogni F, Bonaita V, Armano C, Moretti A, et al. Testing the Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSSTM) for the Response to a Cow's Milk-Free Diet in Infants: A Prospective Study. *Nutrients*. 2019;11(10):2402.
13. Meyer R, Chebar Lozinsky A, Fleischer D, Vieira M, Du Toit G, Vandenplas Y, et al. Diagnosis and management of Non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants- An EAAACI Position Paper. *Allergy*. 2020;75(1):14-32.
14. Labrosse R, Graham F, Caubet J. Review Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients*. 2020;12(7):2086.
15. Cubides-Munévar Á, Linero-Terán A, Saldarriaga-Vélez M, Umaña-Bautista E, Vallamarin Betancour E. Alergia a la proteína de la leche de vaca: enfoque diagnóstico y terapéutico. *Rev Col Gastroenterol*. 2020;35(1):92-103.
16. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel J, Wood R, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-workgroup report of the adverse reactions to foods committee, American academy of allergy, asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111-26.e4.
17. Barni S, Vázquez-Ortiz M, Giovannini M, Liccioli G, Sarti L, Cianferoni A, et al. Diagnosing food protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(1):14-28.
18. Mathew M, Leeds S, Nowak-Węgrzyn A. Recent Update in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2022;14(6):587-603.
19. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Alergia e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(1):7-38.
20. Eichenfield L, Tom W, Chamlin S, Feldman S, Hanifin J, Simpson E, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-51.
21. Conrado A, Patel N, Turner P. Global patterns in anaphylaxis due to specific foods: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(6):1515-25.e3.
22. Burris A, Burris J, Järvinen K. Cow's Milk Protein Allergy in Term and Preterm Infants: Clinical Manifestations, Immunologic Pathophysiology, and Management Strategies. *Neoreviews*. 2020;21(12):e795-808.
23. Arasi S, Mastrorilli C, Pecoraro L, Giovannini M, Mori F, Barni S, et al. Heiner Syndrome and Milk Hypersensitivity: An Updated Overview on the Current Evidence. *Nutrients*. 2021;13(5):1710.
24. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, 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.
25. Bhesania N, Selvakumar P, Patel S. Eosinophilic esophagitis: A review of the pediatric population and consideration of upcoming therapies. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(3):420-7.
26. Dellon ES, Gonsalves N, Abonia J, Alexander J, Arva N, Atkins D, et al. International Consensus Recommendations for Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(11):2474-84.e3.
27. Valdesoiro Navarrete L, Vila Sexto L. Alergia a alimentos mediada por IgE. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019;2:185-94.
28. Cabillas C. Diagnóstico de alergia por alimentos. [Consulta: 23 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.aaiiba.org.ar/links/Diagnostico_Cabillas.pdf
29. Reunión del Grupo Gastro-Sur [Madrid]. Alergia Alimentaria. 2008. [Consulta: 23 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.studocu.com/es-mx/document/centro-universitario-une/inmunologia/alergia-alimentaria-2008/12503501>
30. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff S, Classen M, et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergo J Int*. 2015;24:256-93.
31. Orsi M, Fernández A, Follett F, Marchisone S, Saieg G, Busoni V, et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca. Propuesta de Guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107(5):459-70.
32. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):76-86.
33. Comité Nacional de Alergia. Alergia alimentaria en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(Supl 1):S1-9.
34. Graham F, Eigenmann PA. Atopic dermatitis and its relation to food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(3):305-10.
35. Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. How to diagnose food

- allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):214-21.
36. Foong RX, Dantzer JA, Wood RA, Santos A. Improving Diagnostic Accuracy in Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):71-80.
37. Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, Arasi S, Caimmi D, Dondi A, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):93.
38. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr*. 1998;133(2):214-9.
39. Nowak-Węgrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):24-35.
40. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy*. 2006;61(12):1377-84.
41. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(4):923-9.

**Sociedad Argentina
de Pediatría**



Por una niñez y
adolescencia sanas,
en un mundo mejor